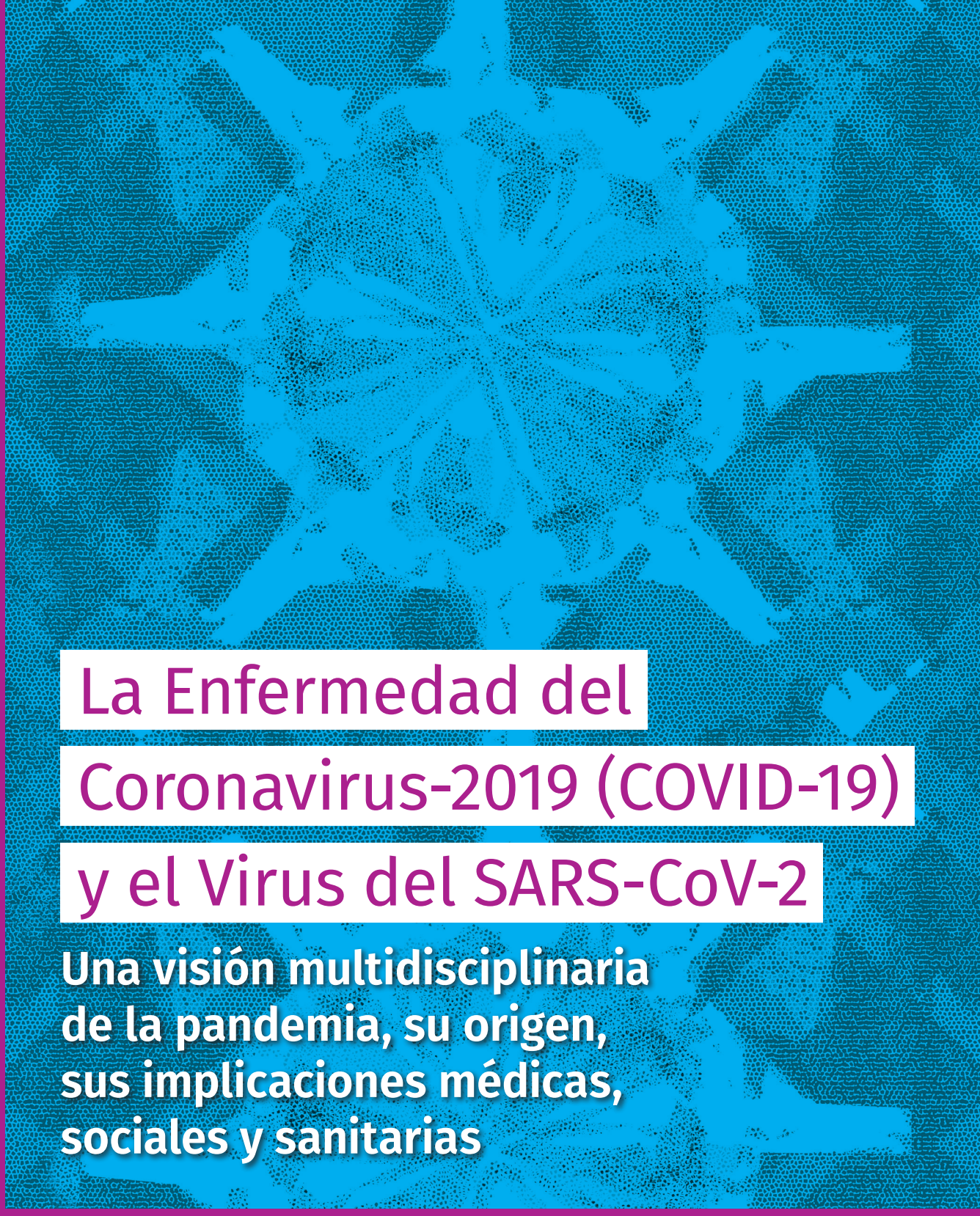


La Enfermedad del Coronavirus-2019 (COVID-19) y el Virus del SARS-CoV-2

Una visión multidisciplinaria de la pandemia, su origen, sus implicaciones médicas, sociales y sanitarias

Esteban Ortiz-Prado
Editor

núcleo | udla ediciones

La enfermedad del coronavirus-2019 (COVID-19) y el virus del SARS-CoV-2



La enfermedad del coronavirus-2019 (COVID-19) y el virus del SARS-CoV-2

Una visión multidisciplinaria de la pandemia, su origen, sus implicaciones médicas, sociales y sanitarias

Editor

Dr. Esteban Ortiz-Prado

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD | udla

Coeditores

Dra. Samanta Landázuri Navas

Dra. Dayra Navarrete Santacruz

Dra. María de Lourdes Noboa Lasso

Dra. Katherine Simbaña-Rivera

Dr. Jorge Eduardo Vásconez

Coautores

Dra. Alejandra Barreto

Dra. Ana Cristina Aguilar

Dra. Ana María Gómez Jaramillo

Dra. Ana Lucía Iturralde

PhD. Andrés López-Cortés

Dr. Aquiles R. Henríquez Trujillo

Dra. Blanca Ríos-Touma

Dr. Bryan Nicolalde

Dra. Camila Schiavi

Dr. Carlos Nieto

Dra. Carolina Merlo Bodenhorst

Dra. Claire Muslin

PhD. Clara Paz

Dra. Claudia Silvana Alvear

Dr. Cristian Garcés

Dra. Daniela Fuentes

Dra. Dayra Navarrete

Dra. Denisse Meza

Dra. Diana Checa

Univ. Diego Añazco

Dra. Doménica Cevallos

Dr. Edwin Ricardo Carvajal

Dr. Elías D. Guamán Charco

Dr. Enrique Terán

Dr. Estefan Matiz

Dr. Estéfano Cadena

Dr. Francisco Jaramillo

Dr. Francisco Silva

Dra. Ismar A. Rivera-Olivero

Dra. Jennyfer Granizo

Ing. Jhommara Bautista

Univ. Jhon Guerrero

Dra. Johanna Mosquera

Dr. Jorge Eduardo Vásconez

Dr. Jorge Fabara

Dr. Jorge Salazar Vega

Dra. Karen Delgado

Dra. Karla Andrade Ruiz

Dra. Katherine Simbaña Rivera

PhD. Laura Guerrero Latorre

Univ. Lesly Ayala

Dra. Lía Padilla

Dra. Lila Adana Díaz
Dra. Liliana Torres
Dr. Luis Unigarro
Dr. Manuel Calvopiña
Dr. Marco Coral
Dra. María Alejandra Marchán
Dra. María Camila Medina
Dra. María José Rosero
Dra. María de Lourdes Noboa
Dra. María Arroyo
Univ. Mariam Mushtaq
Dr. Mario Rubio
Dr. Miguel Ángel García
PhD. Nikolaos C. Kyriakidis
Dr. Óscar Ojeda
Dr. Pablo Santillán
Dra. Paola Solís
Dra. Paola Abedrabbo
Dr. Patricio S. Espinosa
Dra. Pierina Simone Cordovez
Dra. Rasa Zalakeviciute
MSc. Raúl Fernández
Dr. Renato Silva
Dr. Rolando Javier Chiluisa Alomía
Dra. Samanta Landázuri Navas
Dr. Sebastián Encalada
Dra. Tannya Lozada Montero
Dr. Víctor Hugo Pinos
Dr. Xavier Mantilla Pinto



La colección *Núcleo* reúne obras clave que concentran y sistematizan el conocimiento para el continuo estudio y desarrollo de la humanidad.

núcleo

La Enfermedad del Coronavirus-2019 (COVID-19) y el Virus del SARS-CoV-2
Una visión multidisciplinaria de la pandemia, su origen, sus implicaciones médicas, sociales y sanitarias

© Dra. Samanta Landázuri Navas, Dra. Dayra Navarrete Santacruz, Dra. María de Lourdes Noboa Lasso, Dra. Katherine Simbaña-Rivera, Dr. Jorge Eduardo Vásconez. Dra. Alejandra Marchán, Dra. Alejandra Barreto, Dra. Ana Cristina Aguilar, Dra. Ana María Gómez Jaramillo, Dra. Ana Lucía Iturralde, PhD. Andrés López-Cortés, Dr. Aquiles R. Henriquez Trujillo, Dra. Blanca Ríos-Touma, Dr. Bryan Nicolalde, Dra. Camila Medina, Dra. Camila Schiavi, Dr. Carlos Nieto, Dra. Carolina Merlo Bodenhorst, Dra. Claire Muslin, PhD. Clara Paz, Dra. Claudia Silvana Alvear, Dr. Cristian Garcés, Dra. Daniela Fuentes, Dra. Dayra Navarrete, Dra. Denisse Meza, Dra. Diana Checa, Univ. Diego Añazco, Dra. Doménica Cevallos, Dr. Elias D.Guamán Charco, Dr. Enrique Terán, Dr. Estefan Matiz, Dr. Estefano Cadena, Dr. Francisco Jaramillo, Dr. Francisco Silva, Dra. Ismar A. Rivera-Olivero, Dra. Jennyfer Granizo, Ing. Jhommara Bautista, Univ. Jhon Guerrero, Dra. Johanna Mosquera, Dr. Jorge Eduardo Vásconez, Dr. Jorge Fabara, Dr. Jorge Salazar Vega, Dra. Karen Delgado, Dra. Karla Andrade Ruiz, Dra. Katherine Simbaña Rivera, PhD. Laura Guerrero Latorre, Univ. Lesly Ayala, Dra. Lia Padilla, Dra. Lila Adana Díaz, Dra. Liliana Torres, Dra. Tannya Lozada Montero, Dr. Luis Unigarro, Dr. Manuel Calvopiña, Dr. Marco Coral, Dra. María José Rosero, Dra. María de Lourdes Noboa, Dra. María Arroyo, Univ. Mariam Mushtaq, Dr. Mario Rubio, Dr. Miguel Angel García, PhD. Nikolaos C. Kyriakidis, Dr. Oscar Ojeda, Dr. Pablo Santillán, Dra. Paola Solís, Dra. Paola Abedrabbo, Dr. Patricio S. Espinosa, Dra. Rasa Zalakeviciute, MSc. Raúl Fernández, Dr. Renato Silva, Dr. Ricardo Carvajal, Dr. Rolando Javier Chiluisa Alomía, Dra. Samanta Landázuri Navas, Dr. Sebastián Encalada, Dra. Simone Cordovez, Dr. Víctor Hugo Pinos.

Editor
© Dr. Esteban Ortiz-Prado
© Universidad de las Américas
Vía a Nayón s/n
www.udla.edu.ec
Facebook: @udlaQuito
Quito, Ecuador

Primera Edición
Diciembre, 2021

Editora
Susana Salvador Crespo

Cuidado de la Edición
Fabricio C. Rivas

Corrección y Estilo
Juan Pablo Crespo
María del Pilar Cobo

Diseño de Cubierta
Fausto Machado Ayala
Diagramación de Cubierta
Fausto Machado Ayala

Diagramación de Interiores
Fausto Machado Ayala

Editorial
UDLA Ediciones

Impresión
V y M Gráfica

ISBN: 978-9942-779-47-2

Gracias por respetar las leyes del *copyright* al no reproducir, escanear ni distribuir ninguna parte de esta obra, sin la debida autorización. Al hacerlo está respetando a los autores y permitiendo que la UDLA continúe con la difusión del conocimiento. Reservados todos los derechos. El contenido de este libro se encuentra protegido por la ley y es publicado bajo licencia exclusiva mundial.

Antes de su publicación, esta obra fue evaluada bajo la modalidad de revisión por pares anónimos.

Impreso en Quito, Ecuador, 2021

Prólogo

La pandemia producida por el virus del SARS-CoV-2 nos inundó de soledad: por él debimos alejarnos de nuestro prójimo, recluirnos en nuestras casas, dejar de tomar el bus, abandonar el mercado, olvidar el estadio. La muerte nos acechaba en cada esquina.

Ante este evento histórico, Esteban Ortiz y 70 profesionales, autoras y autores nacionales e internacionales, presentan su libro *La Enfermedad del Coronavirus-2019 (COVID-19) y el virus del SARS-CoV-2. Una visión multidisciplinaria de la pandemia, su origen, sus implicaciones médicas, sociales y sanitarias*. Esta obra, producida por UDLA Ediciones –casa editorial de la Universidad de Las Américas– es un extraordinario esfuerzo que lleva a comprender el mortal daño que causa el virus en el ser humano, sin respetar edades, etnias, sexo ni condición social. En su corpus, tiene más de 770 páginas, 115 imágenes originales y 33 tablas de información basadas en evidencia actualizada sobre el virus y sus implicaciones para el cuerpo humano y el ambiente; y se divide en 48 capítulos, contenidos en tres secciones.

La primera sección: «Introducción al virus del SARS-CoV-2», compuesta por diez capítulos, se centra en la historia de las pandemias, su impacto a lo largo de la historia, su genética, origen, características principales y fisiopatología, así como en sus datos epidemiológicos.

En la segunda sección: «Efectos del SARS-CoV-2 sobre el cuerpo humano», se cubren las consecuencias que el virus produce en las personas, a través del análisis minucioso de cada sistema y aparato. Además, plantea guías de tratamiento clínico y las recomendaciones hechas por instituciones como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia de Control de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) y el Ministerio de Salud Pública (MSP). Ha sido escrita por profesionales de la salud, especialistas en cada área del conocimiento médico, en 38 capítulos.

La sección tres, que se titula «Implicaciones del SARS-CoV-2 en la sociedad y el ambiente», nos devela el impacto de la pandemia sobre la población y el entorno. Allí encontramos una perspectiva sobre sus consecuencias a largo plazo y sobre algo muy relevante –y muchas veces desconocido–: la contaminación ambiental como su secuela. Además, nos recomienda el uso de canales de información

adecuados, la correcta aplicación de la telemedicina y, quizá lo más importante, el cumplimiento de las medidas de prevención, para evitar el contagio masivo en la ciudadanía.

Debemos resaltar también el rol cumplido por la academia, la Universidad de Las Américas y el grupo de investigación One Health, detallado desde el capítulo 39 hasta el 48.

Es importante resaltar que este libro no solamente está dirigido al personal de la salud sino, particularmente, a la población en general; de ahí que contenga una sección de abreviaturas que facilitan la comprensión de su contenido.

Al final de esta publicación, podemos conocer el perfil profesional de quienes la escribieron y 1000 referencias bibliográficas actualizadas, que nos invitan a seguir investigando y aprendiendo.

Constituye un honor para mí, como médico, académico y, en la actualidad, en el ejercicio de mis funciones como vicepresidente de la República, realizar este prólogo que conlleva una muy sincera felicitación a su editor y sus autores, pues con su libro contribuyen a develar, entender y combatir una de las pandemias más virulentas y mortales que ha soportado la humanidad.

Les invito a su lectura, a enriquecerse con su conocimiento y a apoyar de esta forma la investigación en el área de la Salud.

Alfredo Borrero Vega[1]

Vicepresidente de la República de Ecuador

Octubre 2021

1 Médico y político ecuatoriano con un diplomado en Administración de Salud de la Universidad de Harvard. Fue director médico del Hospital Metropolitano de Quito por nueve años. Tiene cuarenta años de experiencia profesional y ha laborado en instituciones médicas y educativas por más de veinticinco años.

Prefacio

El desarrollo de la humanidad y nuestro progreso como civilización han venido de la mano del origen de las enfermedades infecciosas como agentes causales de muertes. Hay poquísimos pero contundentes reportes de que entre 3000 a 5000 años a. C. ya se había dejado evidencia de enfermedades infecciosas (hasta aquel entonces desconocidas) que asolaban asentamientos humanos completos.

Por ejemplo, en China, en 2011 se descubrió una fosa común que albergaba decenas de cuerpos enterrados y quemados debido a un posible brote de origen desconocido, lo cual demuestra nuestro entendimiento histórico sobre el origen de aquellas enfermedades. Este sitio arqueológico, denominado Hamin Mangha, es uno de los primeros lugares donde se cree que existe evidencia acerca de que las infecciones fueron grandes causantes de muerte y desolación. Desde ahí en adelante, la presencia de enfermedades infecciosas nunca ha dejado de acompañar el desarrollo de la misma humanidad.

En el año 430 a. C., antes de iniciarse el segundo año de la guerra del Peloponeso, una terrible epidemia devastó Atenas y otras ciudades de Ática. Siglos después, la plaga de Cipriano provocó muerte y enfermedad. La escasez de mano de obra paralizó la agricultura en aquella época; originó hambrunas y muerte, así como reestructuraciones políticas que venían de la mano del debilitamiento del ejército romano, entre el año 249 y el 262 d. C.

En el año 541 d. C., la peste bubónica hizo su entrada campante al Imperio bizantino en Constantinopla y mató a más de 25 millones de personas. Esta, una de las primeras pandemias reconocidas como tal, provocó la muerte de la mitad de la población del Mediterráneo y desempeñó un papel clave en la caída del Imperio romano.

En adelante, la muerte negra como se conocería la peste bubónica siglos después en Europa, Asia y África, causaría millones de muertes a lo largo de la historia. La hasta hoy existente y relativamente fácil de tratar bacteria *Yersinia pestis*, la cual para el año 1300 d.C. había matado a más de 200 millones de personas en el mundo. En la Edad Media, se trasladó de Asia a Europa y al norte de África; los moros la llevaron a España durante la dominación islámica y se expandió por la península ibérica, y recibió un fuerte impacto de las cruzadas o de importantes migraciones de contingentes militares.

La historia de las enfermedades infecciosas no sería la misma si no hacemos hincapié en la viruela, aquella enfermedad eruptiva aguda altamente contagiosa que originó el concepto de vacunación actual. Fue descrita por primera vez en el siglo X y, desde entonces hasta 1977, cuando se reportó el último caso conocido, diezmó pueblos enteros, y causó muerte y malformaciones cutáneas perennes por todo el mundo. Un proceso meticuloso de variolización fue determinante para poder detener el avance de esta enfermedad.

Luego apareció la pandemia del cólera, que se originó en asentamientos de la India entre 1850 a 1860. Posiblemente se relaciona con las condiciones insalubres de la época y las tradiciones alrededor del agua, los muertos y la vida.

La mal llamada «gripe española», que surgió en 1918, fue considerada la primera gran pandemia del siglo XX. Esta devastadora enfermedad fue ocasionada por el virus de la influenza H1N1 y ya daba claras señales de que la globalización incipiente de aquella época era el motor y el vehículo principal para el despliegue inimaginable de un microorganismo invisible que llegaría a matar a más de 50 millones de personas en algo menos de dos años.

Dentro de nuestra historia contemporánea, y luego de la famosa gran pandemia de 1918 a 1920, el mundo se toparía con un sinnúmero de brotes de origen respiratorio en su mayoría. En 1957, un nuevo virus de la famosa gripe, la influenza tipo A (H2N2), apareció en el este de Asia y desencadenó lo que se llamaría «gripe asiática». Este virus se notificó en Singapur por primera vez, luego en Hong Kong e inclusive en ciudades costeras de Estados Unidos.

Décadas después, tuvimos los primeros reportes del siglo XXI causados por la influenza, tanto la de origen aviar (H5N1) como la relacionada con la crianza de puercos (H1N1). Al inicio de siglo, se reportaron los primeros casos de enfermedades respiratorias ocasionadas por los primeros coronavirus de origen zoonótico (SARS-CoV y MERS-CoV).

En febrero de 2003, el mundo se enfrentaría a su primera pandemia ocasionada por un coronavirus que había saltado desde un reservorio animal hacia el ser humano. En este caso, un gato civeta (*Viverra civetta*) era el causante de vincular a los murciélagos (reservorios comunes de más de 1000 especies de coronavirus) con los humanos. En ese año, se reportaron más de 8000 casos, en 29 países y al menos 774 muertes en el mundo. Este fue el origen de la primera pandemia causada por un coronavirus.

Casi 10 años después, el 20 de septiembre de 2012, en Arabia Saudita aparecieron los primeros casos de una enfermedad de origen desconocido que ocasiona un síndrome de dificultad respiratoria muy parecido a los de pacientes complicados por la neumonía viral de la influenza. Estos pocos casos aumentaron progresivamente y todos tenían algo en común: se asociaban al brote inicial originado en la península arábiga que ocasionó brotes importantes en Arabia Saudita, Emiratos Árabes y la República de Corea. Esta enfermedad, conocida como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), tenía una

alta tasa de mortalidad, lo que hasta cierto punto limitó la expansión a nivel global de una manera más abrupta.

De aquí en adelante, aparecieron varias pandemias en el horizonte, como aquellas causadas por los distintos tipos de virus de la influenza (porcina, aviar y humana). La pandemia del VIH, cuyo control no se avizoraba, y los nuevos brotes recurrentes de enfermedades nuevas y desconocidas para Occidente, como el ébola, nunca dejaron de ser un problema de salud para ciertas poblaciones.

Posteriormente, la reaparición repentina del virus del zika en Latinoamérica y los múltiples brotes de chikungunya ya alertaron sobre la necesidad de tener sistemas de salud interconectados con el concepto de «una salud» (*one health*, en inglés). Este concepto se refiere a que los humanos no podemos tener buena salud si los animales o el medio ambiente están enfermos.

No se acató ningún llamado, ni siquiera el del multimillonario y más grande filántropo de la salud pública moderna, Bill Gates. A finales de 2019, quienes tenemos gusto por la salud pública y global escuchábamos sobre una nueva enfermedad de origen desconocido, pero quedaban cuadros similares a los reportados décadas atrás con los pacientes que sufrían de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). No pasaron ni 10 días hasta que, en enero de 2020, siete científicos de la china secuenciaron por primera vez a un nuevo virus de origen zoonótico, el SARS-CoV-2.

El inicio de este brote vino junto a una abrumadora cantidad de información que nos llegaba en tiempo real. Nuestros teléfonos celulares, tabletas y computadoras, así como toda la información que circulaba por radio y televisión, causó, no solo confusión, sino también ansiedad, preocupación y desesperación.

Para ese entonces, no sabíamos muy bien cómo se desarrollaría la futura pandemia. Entendíamos que este virus de origen respiratorio podía expandirse rápidamente, y causar enfermedad y muerte debido a las condiciones favorables de globalización. La lucha por informar inclusive a médicos fue extremadamente dura. Colegas, investigadores y opinólogos decían que este virus sería igual a un simple resfriado común. Ante esta lógica, quienes nos hemos dedicado a informar desde el inicio de la pandemia tuvimos una tarea difícil de sortear.

Enfrentarnos con una crisis sanitaria de niveles globales, con una magnitud pocas veces vista en nuestras épocas, encendió las alarmas de todos los sistemas sanitarios del planeta y, como siempre, los países en vías de desarrollo fueron los menos preparados. Esta crisis llegó más rápido de lo esperado, y evidenció las debilidades y deficiencias de los sistemas sanitarios de muchos países, en especial aquellas relacionadas con vigilancia epidemiológica. La llegada del virus a nuestro territorio trajo cambios drásticos en nuestra rutina diaria. Los efectos deletéreos sobre nuestras vidas, nuestras familias, nuestra economía y nuestra esperanza recién comenzaban.

Al inicio de la pandemia, una parte de la colectividad nos volcamos a contribuir e interactuar positivamente con el planeta virtual en cual nos encontrábamos; éramos todos versus el SARS-CoV-2. Personal sanitario liderado por personal médico y de enfermería, investigadores y demás voluntariosos lidiamos día a día en el campo de la medicina y la salud pública mientras nos acercábamos a la llegada abrupta y letal de la enfermedad COVID-19 al Ecuador.

Sin entrar (aún) en detalles, el virus llegaba acompañado de noticias falsas (las famosas *fake news*), desinformación y la aparición de esotéricos e ilusionistas que dieron origen a una nueva pandemia, tal vez casi tan letal como la del COVID-19: la famosa «infodemia». ¡Y es que la desinformación nos ha costado caro!

En nuestros lares, poblaciones históricamente excluidas y con paupérrimos niveles de salud preventiva empezaban a creer que el SARS-CoV-2 moría con brebajes tóxicos, como aquel «dióxido de cloro» que tanto contrapeso nos hizo a los médicos. No solo eso, la Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomendó mascarillas en un inicio y quienes hacemos ciencia basada en evidencia recitamos sus líneas en tiempo real. Posteriormente, las noticias se viralizaron alrededor del uso de mascarillas y una supuesta relación con la hipoxia cerebral. De aquí en adelante, la batalla fue muy dura. Políticos desde una tarima recomendaban antiparasitarios, algunos médicos acudían a la Asamblea a expresar sus testimonios de vida sobre el uso de brebajes a base de dióxido de cloro, hordas de personas desabastecieron de papel higiénico los supermercados y las farmacéuticas facturaban miles de dólares en hidroxicloroquina, ivermectina o azitromicina.

Desde nuestros espacios de divulgación personal, desde las famosas redes sociales (Twitter, Facebook, Instagram, Tik Tok, etc.) y desde los medios de comunicación tradicionales se ha tratado de frenar esta desinformación, muchas veces con éxito y muchas otras sin tanta suerte. Cabe reconocer que muchos de nosotros responsablemente suplantamos el rol del Estado, un Estado que dio claras luces de ser incapaz de contener la llegada de una pandemia a territorio nacional, y evidenció la estructura funcional de un sistema de salud fragmentado y desarticulado. El virus hizo de las suyas dejando muerte y desolación por donde pasaba.

Esta brevísima reseña de la pandemia del COVID-19 ha dejado marcado en nuestros corazones, nuestras vidas y en nuestra historia uno de los capítulos más amargos que seguramente tendremos que recordar. Hasta hoy, junio de 2021, la pandemia sigue sin dar tregua, y a pesar de que las vacunas han llegado, su distribución aún es inequitativa y no alcanza todo su potencial.

En Ecuador hemos sufrido la debacle de tener ministros y ministras de salud que no han estado a la altura de la crisis sanitaria que enfrentamos. Quienes conocemos y estudiamos salud pública desde un inicio resaltamos la urgencia de contar con un sistema de salud interconectado con las necesidades de la sociedad, de acceso libre, pero también de calidad y que cumpla el rol de protegernos.

En esta línea de tiempo, que hoy, con un año y unos meses más, parece fugaz, recalcamos el rol definitorio de la gente. El esfuerzo comunitario de #QuedarseEnCasa (mientras algunos podíamos más que otros), colaborar con quien menos tiene o brindar apoyo a quien más lo necesita son gestos que se deben resaltar y que, aunque usted no lo sienta, marcaron la diferencia entre un día gris y uno claro.

Describir esta historia dolorosa toma más que un simple libro. Sin embargo, con un grupo de colegas, amigos e investigadores hemos compilado y recopilado cientos de citas bibliográficas, párrafos y capítulos enteros dentro de esta obra académica. Buscamos informar y servir de referencia para quienes quieren conocer a profundidad, pero de manera simple, todo lo relacionado y vinculado con los efectos del virus del SARS-CoV-2 y el COVID-19.

Empezamos este libro con la historia de las pandemias y de las infecciones, y cómo estas han modelado la historia de la humanidad. Después nos adentramos en los detalles referentes al propio virus del SARS-CoV-2 y las implicaciones sobre la salud de las personas, los sistemas sanitarios y el medio ambiente. Analizamos a detalle las distintas ramas de la medicina que tratan de entender su naturaleza desconocida y sus consecuencias sobre el cuerpo humano. Describimos cómo se ha manejado la pandemia en el país y las implicaciones en la salud pública. Terminamos la obra con información referente al rol de la academia para controlar la infección o el salto tecnológico en relación con la telemedicina.

Leer este libro brinda la oportunidad de revisar conceptos claves e importantes relacionados con la pandemia del COVID-19, así como adentrarse y profundizar el conocimiento técnico, científico y actualizado de cualquiera de los aspectos relacionados con el virus del SARS-CoV-2 y la infección que pasó, en pocos días, de un brote desconocido en China a una pandemia que ha puesto a prueba a la humanidad.

Esteban Ortiz-Prado

Editor

Contenido

Prólogo ..... **XIII**

Prefacio ..... **XV**

SECCIÓN I
Introducción al virus del SARS-CoV-2

CAPÍTULO I
Historia de las pandemias **3**

Infecciones bacterianas 7
- Cólera 7
- Tos ferina 8
- Leptospirosis 9
- Tuberculosis 11
  - Tuberculosis pulmonar 12
  - Tuberculosis extrapulmonar 12
- La peste 13
  - La peste bubónica 13
  - Peste pulmonar 13
  - Peste septicémica 13

Infecciones parasitarias 14
- Paludismo 14

Infecciones víricas 15
- Influenza tipo A 16
- Influenza A(H1N1) 16
- Gripe A (H3N2) 16
- Rubéola 17
- Virus de la hepatitis B 18
  - Hepatitis B aguda 18
  - Hepatitis B crónica 19
- Encefalitis japonesa 19
- Poliomielitis 20
- Fiebre amarilla 21

Sarampión ... 23
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ... 24
Zika ... 26
Ébola ... 26
Chikungunya ... 27
Virus del Nilo Occidental ... 28
La rabia ... 30
Paperas ... 31
Viruela ... 32
Varicela ... 33
Resfriado común ... 34
Metapneumovirus ... 34
Rhinovirus ... 34
Coronavirus ... 35
Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) ... 35
SARS-CoV-1 y la primera pandemia causada por un coronavirus ... 36
COVID-19, la pandemia contemporánea causada por el virus del SARS-CoV-2 ... 37
Cronología de la pandemia del COVID-19 ... 39

CAPÍTULO II
Virus del SARS-CoV-2 ... **57**

Taxonomía del coronavirus ... 59
Estructura del virus ... 61
Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 ... 63

Capítulo III
SARS-CoV-2: Genoma, proteoma, mutaciones, variantes e implicaciones en la infectividad ... **65**

Genoma y proteoma de SARS-CoV-2 ... 67
Secuencias genómicas y mutaciones de SARS-CoV-2 ... 69
Mutaciones de la espiga y su impacto en la infectividad viral ... 71
Interactoma de proteínas humanas asociadas con proteínas de SARS-CoV-2 ... 72
Variantes del SARS-CoV-2 ... 73
Variantes de preocupación (VOC) ... 73
Variantes de interés (VOI) ... 74
Variantes bajo seguimiento ... 75
Genes de susceptibilidad humana ... 77
Polimorfismos en ECA 2 y su comparación con diversas poblaciones del mundo ... 78

Polimorfismos en TMPRSS2 y su comparación con diversas poblaciones del mundo 79

CAPÍTULO IV

Epidemiología del COVID-19 ..... **81**

Tasa de ataque en relación con el COVID-19 83
Número básico de reproducción 84
Tasa de letalidad (CFR %) por COVID-19 en el Ecuador 85
La tasa de letalidad entre infectados (IFR %) 88
Casos nuevos de COVID-19 en el mundo 89
Muertes diarias por COVID-19 en el mundo 90
Muertes en exceso en el contexto de la pandemia del COVID-19 91
Data sobre el exceso de muertes en el mundo durante la pandemia del COVID-19 91
Datos sobre el exceso de muertes en Ecuador durante la pandemia del COVID-19 92
Situación actual del COVID-19 en Ecuador 93

CAPÍTULO V

COVID-19 y el rol de los modelos matemáticos para estimar el impacto de la pandemia en Ecuador y el mundo **97**

¿Cómo se calcula? 101
Cuantificación de la dinámica de transmisión estática 101
La tasa de crecimiento exponencial (r) s 101
Método de estimación de máxima verosimilitud 102
Cuantificar la dinámica de transmisión temporal 102
Modelo Bettencourt 102
Modelo propuesto 103
Proceso de modelado 104
Ampliación en Ecuador 105
Número de reproducción nacional en tiempo real 105
Análisis de edad y género 106
Estimaciones de provincia 106
Estimaciones de cantones 106

CAPÍTULO VI

Pruebas de identificación y diagnóstico de COVID-19 ..... **109**

Pruebas diagnósticas 111
Recomendaciones relacionadas con la toma de muestras 114
Recomendaciones generales para trabajar con materiales potencialmente infecciosos 114

Técnicas de análisis ... 115
Pruebas de diagnóstico para SARS-CoV-2 ... 116
Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) ... 116
Pruebas serológicas ... 116
Pruebas serológicas cualitativas ... 117
Pruebas serológicas cuantitativas ... 117
Pruebas de detección de antígenos SARS-CoV-2 ... 118

CAPÍTULO VII
Evaluación de imagen en COVID-19 ... **121**

¿Cuándo se debe realizar el examen de imagen en pacientes sospechosos de COVID-19? ... 124
SARS-CoV-2 y Tomografía Computarizada ... 124
Reseña de CO-RADS ... 125
Hallazgos típicos ... 125
Hallazgos atípicos ... 127
Clasificación CO-RADS ... 127
CO-RADS Categoría 0 ... 127
CO-RADS Categoría 1 ... 128
CO-RADS Categoría 2 ... 128
CO-RADS Categoría 3 ... 129
CO-RADS Categoría 4 ... 131
CO-RADS Categoría 5 ... 132
CO-RADS Categoría 6 ... 137

CAPÍTULO VIII
COVID-19 en Ecuador, análisis situacional de la fase temprana de la pandemia ... **143**

Análisis de edad y sexo ... 145
Variables sociodemográficas ... 147
Etnicidad ... 147
Nivel de estudios y estado civil ... 149
Riesgo laboral ... 149
Historial de vacunación, comorbilidades e historial de embarazo en pacientes con COVID-19 ... 151
Evaluación de síntomas ... 152
Análisis epidemiológico ... 153
Seguimiento de contactos ... 153
Historia de viaje y nacionalidad ... 154
Días desde el diagnóstico ... 154
Tasa de ataque (casos confirmados por 100 000 personas) ... 154

Tasas de mortalidad (muertes confirmadas por cada 100 000 personas) 154
Prueba realizada 155
Distribución geodemográfica 156
Resultado por región y elevación 156
Nuevos casos diarios y defunciones por provincia 156
Análisis de la carga de enfermedad 156

CAPÍTULO IX
Fisiopatología del COVID-19 **157**

Estructura viral y unión celular 159
Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, efectos de la unión SARS-CoV-2/ ECA 2 161
Tormenta inflamatoria asociada a la toxicidad viral del SARS-CoV-2 162
Complicaciones de la infección por COVID-19 y patología de órgano diana 163
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) 164
Manifestaciones extrapulmonares 164

CAPÍTULO X
Inmunología y COVID-19 **167**

Patogénesis y respuesta inmunológica innata 169
Respuesta celular 171
Respuesta humoral 173
Factores que afectan a la inmunidad 175
Severidad de los síntomas, tormenta de citocinas e inmunología 176
Genética e inmunología 177

SECCIÓN II
Efectos del SARS-CoV-2 sobre el cuerpo humano

CAPÍTULO XI
Manifestaciones cardíacas en COVID-19 **181**

Relación con el sistema renina-angiotensina-aldosterona 185
Manifestaciones clínicas 186
Lesión miocárdica 186
Lesión miocárdica isquémica 188
Lesión miocárdica con coagulación intravascular diseminada 188
Lesión miocárdica no isquémica 188
Miocarditis y miocardiopatía inducida por estrés 188
Lesión miocárdica con síndrome de liberación de citocinas 188
Síndrome coronario agudo 188

Insuficiencia cardíaca ... 189
Arritmias ... 189
Eventos tromboembólicos ... 190
Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes ... 191
Tratamiento ... 192
Terapia anticoagulante ... 192
Inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina ... 192
Hidroxicloroquina, cloroquina y azitromicina ... 192
Corticoesteroides ... 193
Soporte cardiopulmonar mecánico ... 193

CAPÍTULO XII
Afectaciones vasculares en COVID-19 ... **195**

Lesión endotelial ... 198
Trombosis venosa profunda ... 199
Trombosis arterial ... 200
Hemorragia ... 201

CAPÍTULO XIII
Neurología y COVID-19 ... **203**

¿Puede el virus SARS-CoV-2 multiplicarse a nivel cerebral? ... 205
¿Cómo llega el virus al cerebro? ... 206
Propagación transináptica ... 206
Propagación a través de la barrera hematoencefálica ... 207
¿Qué puede causar el coronavirus SARS-CoV-2 en el sistema nervioso? ... 208
Cefalea ... 208
Mareo ... 208
Anosmia y ageusia ... 208
Mialgia ... 209
Alteración del estado de conciencia ... 209
Crisis convulsiva ... 209
Encefalopatía ... 210
Encefalitis y meningitis ... 210
Complicaciones cerebrovasculares ... 210
Síndrome de Guillain-Barré ... 211
Encefalomielitis aguda diseminada ... 212
¿Cómo se diagnostican las complicaciones neurológicas por COVID-19? ... 213
¿Existe tratamiento para los síntomas neurológicos por COVID-19? ... 213
¿Existe algún riesgo en el tratamiento para los síntomas neurológicos por COVID-19? ... 214

¿Puede empeorar la enfermedad neurológica de base en pacientes que contraen COVID-19? 214

CAPÍTULO XIV
Pediatría, neonatología y COVID-19 **215**

Patogenia 218
Sintomatología 219
Comportamiento de la inmunidad pediátrica 220
Manifestaciones clínicas 221
Diagnóstico y exámenes complementarios 222
Laboratorio 222
Imagenológico 223
Tratamiento 223
Complicaciones 225
Afectación miocárdica 225
Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C) 225
Definición de MIS-C 226
Diagnóstico diferencial del MIS-C 227
Factores de riesgo de severidad 227
Manejo inicial 227
Manejo del paciente 228
Tratamiento inmunomodulador 228
Datos ecocardiográficos de MIS-C 229
Recomendaciones 229

CAPÍTULO XV
Embarazo y COVID-19 **231**

Adaptaciones fisiológicas propias del embarazo 235
Cardiovasculares y hematológicas 235
Gastrointestinales 236
Renales 236
Musculoesqueléticos 236
Respiratorias 237
Adaptaciones inmunológicas en el embarazo 238
Infección por SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas 238
Clasificación y criterios de severidad 240
Tratamiento y manejo 241
Manejo de pacientes con sintomatología leve 242
Manejo de pacientes con sintomatología moderada y grave 242
Tratamiento farmacológico 242
Alta hospitalaria 243

Parto y COVID-19 ... 243
Transmisión materno-fetal ... 244
Patología de la placenta ... 245
Lactancia materna ... 246
Control del embarazo durante la pandemia ... 246
Vacunación contra el COVID-19 durante el embarazo ... 247
La población obstétrica y COVID-19 en el Ecuador ... 247
Recomendaciones y prevención ... 248

CAPÍTULO XVI
Dermatología y COVID-19 ... **251**

Patrón maculopapular (47 %) ... 255
Patrón urticariforme (19 %) ... 255
Patrón acral similar a perniosis (pseudobañobes) (19 %) ... 256
Patrón vesiculoso (9 %) ... 257
Patrón livedo/necrosis (6 %) ... 258
Otras lesiones observadas en COVID-19 ... 259
Manifestaciones indirectas de la pandemia ... 261

CAPÍTULO XVII
Traumatología y COVID-19 ... **265**

Redistribución de unidades de Traumatología y Ortopedia ... 267
Consulta externa ... 268
Hospitalización ... 268
Cirugía ... 269
Urgencias ... 270
Exámenes complementarios ... 271
Ortopedia pediátrica ... 271
Conclusiones ... 272

CAPÍTULO XVIII
Reumatología y COVID-19 ... **273**

¿Qué hacer con un paciente con enfermedad reumatoidea? ... 275
Diferenciación de pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19 ... 276
Manejo en pacientes expuestos ... 277
Manejo en pacientes confirmados ... 277
Conclusión ... 278

CAPÍTULO XIX
Endocrinología y COVID-19 ..... **279**

COVID-19 y diabetes mellitus 282
Evidencias 282
COVID-19 e hiperglucemia 282
La hiperglucemia y la DM implican peor pronóstico en personas con COVID-19 282
COVID-19 y tiroides 283
Evidencias 283
Enfoque clínico 284
COVID-19 y glándulas suprarrenales 284
Insuficiencia adrenal primaria (IAP) 285
Síndrome de Cushing 285
COVID-19 y otros ejes hormonales 285
Hipófisis 285
Gónadas 286
Metabolismo mineral y vitamina D 286

CAPÍTULO XX
Salud mental y COVID-19 ..... **287**

El estado de salud mental de la población general 290
Factores psiquiátricos y neuropsiquiátricos asociados al COVID-19 291
La salud mental del personal sanitario 292
Respuestas de atención en salud mental 293
Conclusiones generales 293

CAPÍTULO XXI
Implicaciones psicosociales en niños y adolescentes por la pandemia COVID-19 ..... **295**

Implicaciones psicosociales del COVID-19 en niños y adolescentes 298
Sexo 298
Etapa de desarrollo 298
Nivel socioeconómico 299
Lugar de residencia 299
Educación en línea 299
Conocimiento sobre el COVID-19 300
Relaciones sociales y familiares 300
Enfermedades preexistentes 301
Factores de prevención y medidas de cuidado en la salud mental de los niños y adolescentes 302

CAPÍTULO XXII
Salud sexual y reproductiva y COVID-19 ..... **305**

Sexualidad 307
Formas de contagio 308
Para personas sin pareja, se recomienda fuertemente no iniciar la actividad sexual con una pareja esporádica (Cabello et al. 2020). Actividad sexual 309
Sexualidad y salud mental 310
Aproximación a una visión diferente y nuevas prácticas de la sexualidad 311
Salud sexual y reproductiva del hombre 312
- Testosterona 312
- Testículos 313
- Próstata 314
- Semen 314
- Función eréctil 314

Salud sexual y reproductiva de la mujer 314
Salud sexual y reproductiva en grupos vulnerables 315
- Violencia doméstica sexualizada 315
- Trabajadoras sexuales 315
- Comunidad LGBTQ 315

Reproducción asistida 316
- Priorización de pacientes 316
- Criopreservación de ovocitos 317
- Criopreservación de semen 317
- Criopreservación de tejido ovárico o testicular 317

CAPÍTULO XXIII
Oncología y COVID-19 ..... **319**

Epidemiología 321
Fisiopatología y COVID-19 322
Cáncer 322
COVID-19 y cáncer 324
Estrategias de evasión al sistema inmune 325
Diagnóstico 325
- Presentación clínica 325
- Laboratorio e imagen 326

Medidas de prevención en pacientes oncológicos 327
Tratamiento 328
Pronóstico 329
Conclusiones 331

CAPÍTULO XXIV
VIH y COVID-19 ..... **333**

Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y COVID-19 335
Patogenia viral de SARS-CoV-2 versus del VIH 335
Espectro clínico del COVID-19 en las personas que conviven con el VIH 335
Implicaciones clínicas del COVID-19 en coinfección con el VIH 336
Terapia antirretroviral y protección/acción contra SARS-CoV- 2 337

CAPÍTULO XXV
Odontología y COVID-19 ..... **339**

Riesgo de propagación del virus en la consulta odontológica 341
Aerosoles generados en la atención odontológica 342
Equipo de protección del personal profesional 342
Medidas de bioseguridad durante la práctica odontológica 343
Medidas para minimizar la exposición en la atención odontológica 344
- Aislamiento absoluto con dique de goma 344
- Sistema de operación a cuatro manos 344
- Pieza de mano con sistema antirreflujo 345
- Control protocolo de bioseguridad hacia el laboratorio dental 345

Estudios de imagen en odontología 346
Manejo de la atención en urgencias odontológicas 346
Urgencia endodóntica 346
Urgencia quirúrgica 347
Manejo de desechos odontológicos 347

CAPÍTULO XXVI
Anestesiología y COVID-19 ..... **349**

Protección del profesional 351
Selección del tipo de anestesia 355
- Anestesia general 355
- Anestesia regional 355
- Anestesia espinal 356
- Bloqueo de nervios periféricos 356
- Anestesia para el parto por cesárea 356
- Anestesia en parto vaginal 357

Manejo de vía aérea 357
Intubación traqueal 358
- Técnica de intubación 359

Manejo ventilatorio 360
Extubación 361

CAPÍTULO XXVII
Emergencias quirúrgicas, protocolo de cirugía y COVID-19 ... **363**

Cirugía electiva ... 365
Cirugía por emergencia ... 366
Cirugía en pacientes oncológicos ... 368
Protocolos de bioseguridad en el ámbito quirúrgico ... 369
Pacientes que requieren una cirugía de emergencia ... 369
Pacientes que requieren una cirugía electiva ... 369
Flujograma de estratificación y atención a pacientes en procedimientos electivos ... 371
Screening para la COVID - 19 en procedimientos electivos ... 372
Recomendaciones ... 373

CAPÍTULO XXVIII
Enfermedades tropicales desatendidas por la pandemia causada por el COVID-19 ... **375**

¿Qué tienen en común el COVID-19 y las enfermedades tropicales desatendidas? ... 378
Impacto del COVID-19 en las ETD ... 378
- Dengue ... 379
- Esquistosomiasis ... 381
- Equinococosis quística ... 381
- Leishmaniasis ... 382
- Tripanosomiasis africana humana ... 382
- Enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana ... 382

Cobertura sanitaria universal ... 382
Oportunidades para el fortalecimiento de las estrategias de las ETD y el COVID-19 ... 383
Conclusiones ... 384

CAPÍTULO XXIX
Enfermedad por COVID-19 y coinfecciones ... **385**

Fisiopatología de la infección como justificación de susceptibilidad ... 387
Epidemiología ... 388
Infecciones en los diferentes sistemas ... 388
Infecciones pulmonares sobreañadidas ... 388
- Características clínicas y radiológicas ... 389
- Tratamiento ... 391
- Pronóstico ... 391

Lesiones dermatológicas ... 391
Infecciones gastrointestinales ... 392

Infecciones atípicas ... 392
Aspergilosis pulmonar: ... 392
Candidiasis ... 392
Mucormicosis ... 393
Tuberculosis ... 393
Coinfección COVID-19 y dengue ... 394

CAPÍTULO XXX
Terapéutica del COVID-19: entre la urgencia y la evidencia ... 395

Terapias específicas dirigidas contra el SARS-CoV-2 ... 397
Cloroquina/Hidroxicloroquina ... 397
Remdesivir ... 400
Lopinavir/Ritonavir ... 401
Mesilato de camostat ... 402
Favipiravir/avifavir ... 403
Umifenovir (Arbidol) ... 404
Ribavirina ... 404
Oseltamivir ... 404
Molnupiravir ... 404
Ivermectina ... 405
Nitazoxanida ... 406
Bamlanivimab y Casirivimab-Imdevimab ... 406
Agentes inmunomoduladores en COVID-19 ... 407
Glucocorticoides ... 407
Tocilizumab ... 408
Interferones ... 409
Anakinra ... 410
Baricitinib y ruxolitinib ... 410
Leflunomida ... 410
Talidomida ... 411
Colchicina ... 411
Fluvoxamina ... 412
Coagulopatía mediada por COVID-19 ... 412
Plasma de convaleciente en pacientes con COVID-19 ... 414
Conclusión ... 416

CAPÍTULO XXXI
Complicaciones severas asociadas a COVID-19 ... 417

Lesión renal aguda asociada a COVID-19 ... 419
Fisiopatología de la lesión renal aguda ... 419
Efecto citopático ... 419

Respuesta inmunológica ... 420
Coagulación y microangiopatía ... 420
Manejo de la lesión renal aguda ... 420
Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociado a COVID-19 ... 420
Epidemiología ... 421
Fisiopatología ... 421
Presentación clínica del SDRA por COVID-19 ... 423
Diagnóstico ... 424
Parámetros clínicos para el diagnóstico: ... 424
Ventilación fisiológica del espacio muerto (VD / VT) ... 425
Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda y SDRA ... 425
Ventilación mecánica no invasiva (VNI) ... 425
Cánula nasal de alto flujo (HFNC) ... 425
HFNC para pacientes con COVID-19. ... 426
Riesgos para el equipo sanitario ... 426
Ventilación mecánica no invasiva (VNI) y presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) ... 427
Riesgos para el equipo sanitario ... 427
Recomendaciones para disminuir el riesgo de contaminación ... 427
Manejo de ventilación mecánica invasiva ... 428
Potencial de reclutamiento, reclutamiento pulmonar y titulación de PEEP ... 428
Manejo farmacológico ... 429
Conclusiones ... 430
Fallo Cardiovascular ... 430

CAPÍTULO XXXII
Terapia respiratoria del COVID-19 ... **433**

Fase de confinamiento ... 435
Ingreso hospitalario ... 436
Agudización o período crítico ... 436
Fase de recuperación y alta hospitalaria ... 437
Conclusión ... 437

CAPÍTULO XXXIII
Terapias alternativas del COVID-19 ... **439**

Vitamina C ... 443
Inmunomoduladores Naturales ... 445
Dióxido de cloro ... 446

CAPÍTULO XXXIV

Criterios de alta epidemiológica del COVID-19 ..... **449**

CDC de China en el año 2021 451
Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas (NCID) Singapur 451
CDC Estados Unidos 452
Criterios de alta en centros hospitalarios (CDC 2021) 452
Criterios de alta en centros no hospitalarios (casas, hoteles, dormitorios o instituciones destinadas a aislamiento) (CDC 2021) 452
ECDC 453
Ecuador (MSP 2021) 453

CAPÍTULO XXXV

Vacunas contra la amenaza del COVID-19 ..... **457**

Estrategias y plataformas de desarrollo de vacunas 460
Vacunas de patógenos atenuados 461
Vacunas de patógenos inactivados 462
Vacunas de subunidades 462
Vacunas de subunidades proteicas 462
Vacunas de partículas similares a virus 463
Vacunas con vector viral 465
Vacunas de ácido nucleico 466
Vacunas de ARNm 466
ARNm-1273 (Moderna / US NIAID) 466
ARNm-BNT162b2 (Pfizer / BioNTech) 469
Vacunas de ADN 471
INO-4800 (Inovio / Instituto Internacional de Vacunas) 471
Vacunas de vectores virales no replicantes 472
Ad5-nCoV (CanSino Biological / Instituto de Biotecnología de Beijing / Academia de Ciencias Médicas Militares) 472
AZD1222 (AstraZeneca / Universidad de Oxford) 473
Gam-COVID-Vac / Sputnik V (Instituto de Investigación Gamaleya / Ministerio de Salud de la Federación de Rusia / Acellena Contract Drug Research and Development) 475
JNJ-78436735 / Ad26.COV2.S (Centro Médico Janssen y Beth Israel Deaconess) 477
CoronaVac (Sinovac Research and Development Co.) 478
Nombre desconocido (Instituto de Productos Biológicos de Wuhan / Grupo Farmacéutico Nacional de China-Sinopharm) 480
BBIBP-CorV (Instituto de Biotecnología de Beijing / Grupo Farmacéutico Nacional de China-Sinopharm) 480
Covaxin / BBV152 (Bharat Biotech / Indian Council of Medical Research / National Institute of Virology) 481

Vacunas de subunidades proteicas ... 482
NVX-CoV2373 (Novavax) ... 482
Nombre desconocido (Anhui Zhifei Longcom Biofarmacéutico / Academia China de Ciencias Médicas) ... 483
Vacuna de partículas similares a virus ... 484
CoVLP (Medicago) ... 484
Covax y EMA ... 485

CAPÍTULO XXXVI
Estimación de la carga de la enfermedad por COVID-19: bases conceptuales y retos metodológicos ... **487**

Concepto de carga de la enfermedad ... 489
Insumos para el cálculo de la carga de enfermedad por SARS-CoV-2 y COVID-19 ... 491
Retos y precauciones metodológicas ... 491
La carga de la enfermedad por COVID-19 en Ecuador ... 494
Conclusiones ... 496

CAPÍTULO XXXVII
Comorbilidades y COVID-19 ... **497**

COVID-19 e hipertensión ... 499
COVID-19 y diabetes mellitus tipo II ... 501
Fisiopatología ... 502
Tratamiento ... 502
COVID-19 y enfermedad cardiovascular ... 503
COVID-19 y riñón ... 504
Recomendaciones ... 505

CAPÍTULO XXXVIII
Adulto mayor y COVID-19 ... **507**

Epidemiología ... 509
Factores de riesgo ... 509
Manifestaciones clínicas en el adulto mayor ... 510
Impacto emocional y psicológico ... 511
Tratamiento ... 511
Prevención y control en la población geriátrica ... 512
Control del COVID-19 en hogares para ancianos ... 512

SECCIÓN III

Implicaciones del SARS-CoV-2 en la sociedad y el ambiente

CAPÍTULO XXXIX

COVID-19 en Ecuador, perspectiva desde la salud pública **517**

Ecuador: un sistema de salud fraccionado debe enfrentar la peor crisis sanitaria en siglos 519

Cronología de la aplicación de medidas de control y mitigación de la enfermedad 520

Ecuador, el epicentro perfecto para una pandemia. Una visión desde la determinación social 523

COVID-19, malaria y dengue, la sindemia de 2020 526

Un ataque a la salud pública 527

Una nueva vigilancia. Las lecciones del virus para el sistema sanitario 528

CAPÍTULO XL

El COVID-19 prolongado **531**

¿Qué es el COVID-19 Prolongado? 533

¿Cuáles son las causas principales del COVID-19 prolongado? 534

¿Cuáles son las características principales del COVID-19 prolongado? 534

Características clínicas más frecuentes en pacientes con COVID-19 prolongado 535

COVID-19 prolongado en niños y adolescentes 537

CAPÍTULO XLI

Medidas de prevención contra el COVID-19 ..... **539**

Distanciamiento social 542

Higiene de manos 543

Higiene respiratoria (MSP 2020) 543

Prendas de protección personal 543

- Mascarillas 544
  - Mascarillas quirúrgicas vs. mascarillas caseras 545
  - Consideraciones económicas 545
- Pantallas faciales 545
- Guantes 546
  - En comunidad 546
  - En entornos sanitarios 547

Descontaminación en el ambiente 547

Medidas preventivas en niños 548

- Recomendaciones generales 548
- Uso de mascarillas en niños 548

Uso de mascarillas en niños menores de cinco años ... 548
Uso de mascarillas en niños entre seis y 11 años ... 549
Uso de mascarillas en niños y adolescentes mayores de 12 años ... 549
Pantallas faciales en niños ... 549
Vacunas ... 550
Información oficial ... 550

CAPÍTULO XLII
COVID-19 y medio ambiente ... **553**

Peligros modernos ... 556
Virus y Clima ... 558
COVID-19 y altura ... 559
Epidemiología del COVID-19 y su relación con la altura ... 559
Factores fisiológicos y biológicos vinculados con la altura ... 560
Baja densidad de población y medio hostil ... 562
COVID-19 en la altura, datos de Ecuador ... 562
Material particulado en suspensión y aerosoles ... 564
COVID-19: ¿Un respiro para el medio ambiente? ... 566

CAPÍTULO XLIII
SARS-CoV-2 en aguas residuales y sus implicaciones ... **571**

SARS-CoV-2 en aguas residuales ... 573
Seguimiento epidemiológico del SARS-CoV-2 a través de aguas residuales ... 573
Implicaciones ambientales y para la salud en países con niveles bajos de saneamiento de aguas residuales ... 575

CAPÍTULO XLIV
Tabaquismo y COVID-19 ... **577**

Recomendaciones ... 580
El humo del tabaco como vehículo para transporte el virus del SARS-CoV-2 ... 581
Tabaquismo como instrumento para la transmisión del virus ... 581
Tabaquismo como hábito que puede incrementar el riesgo de transmisión ... 582

CAPÍTULO XLV
Telemedicina y COVID-19 ... **583**

Componentes de la telemedicina ... 585
Telepresencia ... 585
Teleconsultas ... 585
¿Cuáles son los principales requisitos para poder acceder a una teleconsulta? ... 586
¿Cuándo se puede desarrollar una teleconsulta? ... 586

¿Cuáles criterios se podría tomar en cuenta para escoger entre una teleconsulta y una consulta presencial? ... 587
¿Cómo se estipulan los valores a pagar según el servicio de teleconsultas? ... 588
Aplicación de la telemedicina en distintas áreas de servicios de salud ... 589
Telemedicina aplicada en pediatría durante la pandemia por COVID-19 ... 589
Telemedicina aplicada a los controles postoperatorios ... 590
Aplicación de telemedicina en pacientes hospitalizados ... 590
Aplicación de atención psicológica durante la pandemia por COVID-19 ... 591
Beneficios de la aplicación de Telemedicina durante la Pandemia por COVID-19 ... 591
Limitantes de la aplicación de telemedicina durante la pandemia por COVID-19 ... 593
Telemedicina aplicada en Ecuador durante pandemia por COVID-19 ... 593

CAPÍTULO XLVI
Salud y medicina ocupacional en época de la pandemia de COVID-19 ... **597**

Teletrabajo y sus implicaciones sobre la salud de las personas ... 599
Control de la pandemia en el trabajo ... 601
El período prepatogénico ... 601
Control de ingreso del virus ... 601
Calidad de aire ... 602
Mecanismos de barrera ... 602
El período patogénico ... 602
Prevención secundaria ... 602
Prevención terciaria ... 603
Semaforización de los pacientes ... 603

CAPÍTULO XLVII
Ideas y acciones que transforman: el rol de la Academia frente al SARS-CoV-2 ... **607**

SARS-CoV-2 en Ecuador ... 609
El papel de la UDLA frente al SARS-CoV-2 ... 610
Trabajo de todos los actores ... 613

CAPÍTULO XLVIII
COVID-19. Diagnóstico molecular del SARS-CoV-2 desde la perspectiva de investigación de Una-Salud o One-Health ... **615**

El abordaje *One Health* en Ecuador ... 617
El rol de la investigación con el abordaje de *One Health* ... 618

Abreviaciones **619**

Reseñas profesionales **623**

Referencias **655**

Índice Figuras

Figura I-1*	Muertes causadas por cada pandemia	6
Figura I-2	Tasa de letalidad, método de transmisión y nivel de contagio de las enfermedades infecciosas	6
Figura II-1	Estructura general y mecanismo de infección del SARS-CoV-2	62
Figura II-2	Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 y sus inhibidores	64
Figura III-1	Estructura de SARS-CoV-2	69
Figura III-2	Mutaciones de SARS-CoV-2	70
Figura III- 3	Proteínas humanas físicamente asociadas con proteínas de SARS-CoV-2	72
Figura IV-1	Estimación del Rt en el Ecuador desde el inicio de la pandemia	84
Figura IV-2	Estimación del Rt en tiempo real en cantones del Ecuador con baja transmisibilidad en junio 2021	85
Figura IV-3	CFR % en Ecuador en relación con el mundo durante la pandemia	86
Figura IV-4	Estimación del número aproximado de población contagiada previamente con COVID-19 en el Ecuador	88
Figura IV-5	Casos nuevos diarios por COVID-19 en el mundo, por continente	89
Figura IV-6	Número de muertes diarias por COVID-19 en el mundo por continente	90
Figura IV-7	Muertes en exceso en el Ecuador desde el inicio de la pandemia	92
Figura IV-8	Número de nuevos casos diarios a nivel nacional en Ecuador, desde abril de 2020 a abril 2021	93
Figura IV-9	Número de nuevos casos diarios a nivel provincial en Ecuador, desde febrero de 2020 a abril de 2021	94
Figura VI-10	Número de nuevas muertes a nivel provincial en Ecuador, desde enero 2020 a junio 2021	95
Figura IV-11	Muertes en exceso en Quito durante la primera y la segunda ola cantonal	96
Figura VI-1	Hisopado nasofaríngeo	113

Figura VI-2 Hisopado orofaríngeo ... 113
Figura VI-3 Lavado broncoalveolar ... 113
Figura VI-4 Análisis directos e indirectos de las muestras para identificar SARS-CoV-2 ... 115
Figura VI-5 Curva de movimiento de los marcadores del SARS-CoV-2 en la infección y diagnóstico de laboratorio ... 118
Figura VII-1 Patrón opacidad en vidrio esmerilado ... 125
Figura VII-2 Patrón empedrado o adoquín desordenado (*crazy paving*) ... 126
Figura VII-3 CO-RADS 1 ... 128
Figura VII-4 CO-RADS 2 Infección no COVID-19 ... 128
Figura VII-5 CO-RADS 2 Infección no COVID-19 ... 129
Figura VII-6 CO-RADS 3 COVID-19 indeterminado ... 130
Figura VII-7 CO-RADS 3 COVID-19 indeterminado ... 130
Figura VII-8 CO-RADS 4 ... 131
Figura VII-9 CO-RADS 4 ... 131
Figura VII-10 CO-RADS 5 ... 132
Figura VII-11 CO-RADS 5 ... 133
Figura VII-12 CO-RADS 5 ... 133
Figura VII-13 CO-RADS 5 ... 134
Figura VII-14 CO-RADS 5 ... 134
Figura VII-15 CO-RADS 5 ... 135
Figura VII-16 CO-RADS 5 ... 135
Figura VII-17 CO-RADS 5 ... 136
Figura VII-18 CO-RADS 5 ... 136
Figura VII-19 CO-RADS 6 ... 137
Figura VII-20 CO-RADS 6 ... 137
Figura VII-21 Escala de severidad pronóstica simplificada HCSF ... 138
Figura VII-22 Escala de severidad pronóstica simplificada HCSF ... 139
Figura VII-23 Escala de severidad pronóstica simplificada HCSF ... 140
Figura VIII-1 Casos y defunciones por COVID-19 en Ecuador por edad y sexo ... 146
Figura VIII-2 Cálculo del riesgo relativo por ocupación en comparación con los trabajadores de cuello blanco ... 149
Figura VIII-3 Sintomatología reportada en el Ecuador en pacientes leves ambulatorios ... 152
Figura VIII-4 Curvas epidemiológicas de casos de COVID-19 por fecha de inicio de síntomas (azul) y fecha de diagnóstico (rojo), del 14 de febrero al 18 de abril de 2020 ... 153
Figura IX-1 Estructura del SARS-CoV-2 ... 160
Figura IX-2 Unión celular COVID-19 ... 161

Figura X-1	Invasión del virus SARS-CoV-2 a las células del organismo	170
Figura X-2	Tormenta de citocinas y apoptosis celular	176
Figura XI-1	Sistema cardiovascular	183
Figura XI-2	Expresión de ECA2 necesario para la invasión del SARS-CoV-2 en células pulmonares, endotelio y células cardíacas	185
Figura XI-3	A) Tejido miocárdico no inflamatorio región del sistema de conducción. B) Tinción tricrómica que no muestra fibrosis intersticial	187
Figura XI-4	Mutaciones identificadas en la secuencia después de la comparación con la referencia genómica de Wuhan-Hu-1	187
Figura XIII-1	Localización de receptores ECA 2 en el sistema nervioso central	206
Figura XIII-2	Vías de ingreso del SARS-CoV-2 al sistema nervioso	207
Figura XIII-3	Resonancia magnética en secuencia FLAIR donde se evidencia a nivel cortical infarto cerebral isquémico (flecha roja) en parietal izquierdo en paciente con COVID-19.	211
Figura XIII-4	Posibles mecanismos subyacentes a las manifestaciones neurológicas en los pacientes con SARS-CoV-2	212
Figura XIV-1	Diferencias del sistema inmune innato y adaptativo	221
Figura XIV-2	Pilares de tratamiento	224
Figura XV-1	Adaptaciones respiratorias en el embarazo	237
Figura XV-2	Presentación clínica en pacientes embarazadas infectadas con COVID-19	239
Figura XV-3	Tasa de letalidad de pacientes embarazadas en Ecuador	248
Figura XVI-1	Erupción maculopapular localizada en tórax	255
Figura XVI-2	Lesiones urticariformes localizadas en tórax	256
Figura XVI-3	Eritema violáceo tipo sabañón en dedos del pie	256
Figura XVI-4	Vesículas hemorrágicas en tórax	257
Figura XVI-5	Ampollas monomorfas en miembros inferiores	257
Figura XVI-6	Livedo reticular leve y transitorio sin síntomas sistémicos importantes	258
Figura XVI-7	Livedo necrótico en paciente adulto mayor	258
Figura XVI-8	Lesiones en diana	259
Figura XVI-9	Vasculitis en miembro inferior	259
Figura XVI-10	Eritema anular centrífugo	260
Figura XVI-11	Herpes zóster en muslo	260
Figura XVI-12	Reacción liquenoide por uso de hidroxicloroquina	262
Figura XVI-13	Necrólisis epidérmica tóxica	263
Figura XVI-14	Pustulosis exantemática generalizada aguda	264
Figura XVI-15	Carcinoma epidermoide en fase avanzada	264

Figura. XIX-1 Diferentes glándulas/ órganos endocrinos que pueden verse afectados por COVID-19 ... 281
Figura XXVII-1 Flujograma de atención ... 371
Figura XXVII-2 Exámenes de laboratorio previo a cirugía ... 372
Figura XXVIII-1 Casos de dengue reportados en Ecuador. ... 380
Figura XXVIII-2 Reservorios de aedes aegypti en comunidades del río Cayapas-Esmeraldas ... 381
Figura XXIX-1 Clasificación de la familia Coronaviridae ... 387
Figura XXIX-2 Sintomatología de infección por SARS-CoV-2 ... 389
Figura XXIX-3 Imagen típica en vidrio deslustrado, indicativo de COVID-19 ... 391
Figura XXXV-1 Estrategias de vacunas contra la enfermedad del COVID-19 ... 464
Figura XXXV-2 Vacunas más utilizadas a nivel mundial ... 465
Figura XXXV-3 Características vacuna Moderna ... 469
Figura XXXV-4 Características vacuna Pfizer ... 471
Figura XXXV-5 Características de la vacuna AstraZeneca ... 475
Figura XXXV-6 Características vacuna Sputnik-V ... 476
Figura XXXV-7 Características vacuna Johnson & Johnson ... 478
Figura XXXV-8 Características vacuna CoronaVac/SinoVac ... 479
Figura XXXV-9 Características de la vacuna recombinante ZF2001 ... 484
Figura XXXVI-1 Cálculo de los años de vida ajustados por discapacidad (DALY) ... 490
Figura XXXIX-1 Medidas de control de movilidad, aislamiento y eventos en el Ecuador en relación a los casos nuevos confirmados de COVID-19 ... 522
Figura XXXIX-2 Plan de Desarrollo Territorial 2020. ... 525
Figura XL-1 Duración de la enfermedad por COVID-19 ... 533
Figura XL-2 Síntomas del COVID-19 ... 536
Figura XL-3 Secuelas de «Long COVID» ... 536
Figura XLI-1 Pasos de lavado de manos ... 551
Figura XLI-2 Pasos de desinfección de manos ... 552
Figura XLI-3 Momentos de higiene de manos ... 552
Figura XLII-1 Evolución diaria del exceso de muertes en los cantones de menor (<2 500 m) y mayor altitud (>2 500 m) en Ecuador ... 564
Figura XLII-2 Tamaños relativos de partículas en suspensión y aerosoles en escala logarítmica ... 565
Figura XLVI-1 Algoritmo propuesto para evaluación y semaforización del personal laboral para estudio de paciente sospechoso ... 604
Figura XLVI-2 Algoritmo propuesto para evaluación y semaforización del personal laboral para estudio de paciente con alto riesgo de contagio de COVID-19 ... 605
Figura XLVI-3 Estrategia propuesta para la implementación de acciones

en el ambiente laboral dentro del contexto de la primera etapa de la pandemia en Ecuador 606

Figura XLVII-1 Mapa de provincias de Ecuador con el número de muestras procesadas por el laboratorio de Biología Molecular UDLA 612

Figura XLVII-2 Distribución temporal de las muestras analizadas (totales y positivas) para SARS-CoV-2 RT-PCR durante el período del 23 de mayo al 26 de septiembre de 2020 en el Laboratorio de Biología Molecular UDLA 612

Índice Tablas

Tabla I-1	Resumen de enfermedades infecciosas	41
Tabla II-1	Clasificación de los coronavirus subfamilia *orthocoronavirinae*	60
Tabla III-1	Variantes preocupantes (VOC) del SARS-CoV-2	73
Tabla III-2	Variantes de interés (VOI) del SARS-CoV-2	74
Tabla III-3	Variantes bajo seguimiento del SARS-CoV-2	76
Tabla IV-1	CFR % en el Ecuador por edad y sexo de febrero 2020 a junio 2021	86
Tabla VI-1	Tipo de muestras recolectadas para la detección de SARS-CoV-2	112
Tabla VI-2	Interpretación clínica de los resultados del diagnóstico microbiológico	116
Tabla VII-1	Hallazgos tomográficos en COVID-19	125
Tabla VII-2	Clasificación de CO-RADS	127
Tabla VIII-1	Tasa de letalidad (% CFR) por COVID-19 y riesgo relativo (RR) en Ecuador entre mujeres y hombres de diferentes grupos de edad (N = 9,468)	146
Tabla VIII-2	Número total de defunciones, pacientes vivos y porcentaje del total (%) y tasa de letalidad (%) para mujeres y hombres de diferentes grupos étnicos, tipo de atención sanitaria, presencia de comorbilidades e historial de viajes	148
Tabla VIII-3	Tasa de letalidad (%), riesgo relativo y probabilidad de riesgo por COVID-19 en Ecuador por ocupación	150
Tabla VIII-6	Regresión logística ajustada utilizando el resultado final (vivo/muerto) como variable dependiente y la presencia de comorbilidades, sexo y edad de los pacientes como covariable	152
Tabla VIII-7	Capacidades de prueba de RT-PCR en Ecuador	155
Tabla IX-1	Manifestaciones extrapulmonares del COVID-19	165
Tabla XV-1	Número acumulado de mujeres embarazadas positivas a SARS-CoV-2, número de defunciones y tasa de letalidad, por país. Actualización a febrero de 2021	233
Tabla XV-2	Clasificación de la infección por SARS-CoV- 2 en población obstétrica	240
Tabla XV-3	Criterios de ingreso hospitalario en población obstétrica	241
Tabla XV-4	Criterios de ingreso a UCI en población obstétrica	241

Tabla XV-5	Valoración inicial en la paciente embarazada COVID-19 positiva	246
Tabla XXVI-1	Equipo de protección personal por niveles	352
Tabla XXVI-2	Listas de chequeo de protección del personal	352
Tabla XXVII-1	Tipos de cirugía y necesidad de atención	370
Tabla XXIX-1	Resultados de analítica sanguínea en pacientes con SARS-CoV-2	390
Tabla XXXIII-1	Recomendaciones para la ingesta diaria de vitamina C	444
Tabla XXXV-1	Visión general de las ventajas y desventajas de las principales estrategias de vacunas y ejemplos de vacunas autorizadas desarrolladas con estos métodos	485
Tabla XXXVI-1	Estados de salud asociados a la infección por SARS-CoV-2 utilizados en el cálculo de carga de la enfermedad por COVID-19	493
Tabla XXXVI-2	Tiempos de estancia hospitalaria estimados en pacientes con COVID-19 grave	494
Tabla XXXVI-3	Carga de la enfermedad atribuible al COVID-19 en Ecuador entre el 27 de febrero y el 18 de abril de 2020	495
Tabla XLII-1	Peligros modernos que afectan a la población mundial	556
Tabla XLII-2	Ciudades sobre 2 500 msnm en Ecuador	562
Tabla XLIII-1	Resumen de estudios realizados para la cuantificación molecular del SARS-CoV-2 en aguas residuales: métodos de concentración, dianas genéticas amplificadas y resultados	574
Tabla XLV- 1	Servicios de telemedicina	588

SECCIÓN I

Introducción al virus del SARS-CoV-2

CAPÍTULO I

Historia de las pandemias

Jorge Eduardo Vásconez
Karen Delgado
Alejandra Barreto
Doménica Cevallos
Samanta Landázuri Navas
Esteban Ortiz-Prado[1]

1 Todos los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

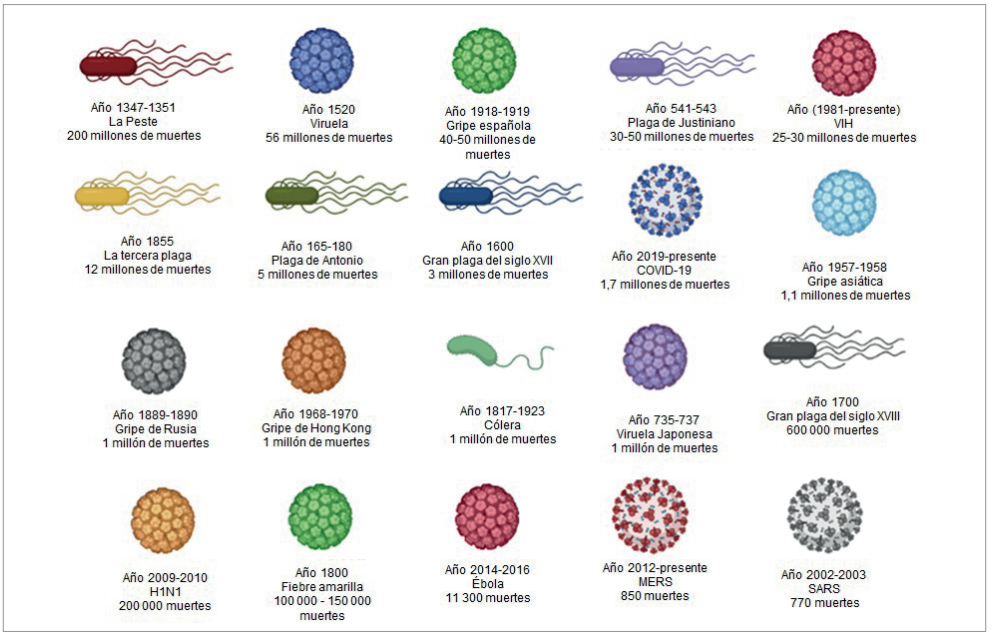
Varios años de historia acompañan a la humanidad. Desde el principio, los seres humanos y las enfermedades han caminado juntos. Las infecciones han marcado la historia cada vez que se identifican nuevas, así como nuevos brotes. A lo largo del tiempo, se han descubierto diversos tipos de infecciones causadas por distintos agentes. La investigación ha permitido identificar bacterias, virus y parásitos que causan enfermedades, y encontrar soluciones mediante la medicina para prevenirlas, tratarlas y, en el mejor de los casos, curarlas. Sin embargo, la investigación y la ciencia no son las únicas que han evolucionado. Los agentes infecciosos también continúan adaptándose a nuevas condiciones y evolucionando en su entorno, por lo que hoy en día todavía existen brotes epidémicos e incluso pandemias.

Los primeros estragos reportados de pandemias en la historia se remontan a finales de la Edad de Bronce (Habicht et al. 2020). Al recopilar estos datos, se ha obtenido información sobre las diversas enfermedades causadas por agentes infecciosos que a lo largo de la historia han representado un problema de salud en el mundo y han causado millones de muertes; algunas se han llegado a comparar con el nivel de víctimas de las guerras mundiales. La globalización y la evolución del transporte han beneficiado al ser humano, sin embargo, también facilitan que la enfermedades se propaguen y contagien rápidamente.

El entorno en el que se desarrollan los seres humanos condiciona muchas facetas de los potenciales riesgos. El cambio climático, la deforestación, la contaminación atmosférica y la falta de acceso adecuado al agua y a los servicios sanitarios básicos han posibilitado el desarrollo de nuevas enfermedades. Asimismo, han dificultado controlar los vectores que las transmiten, por lo que las medidas preventivas tienen un impacto dramático en la morbilidad y la mortalidad (Doron y Gorbach 2008). Un gran ejemplo es la gran oleada de peste medieval en Europa que fue devastadora, pero por primera vez trajo consigo importantes medidas de contención que todavía hoy se utilizan con éxito (por ejemplo, el aislamiento y la cuarentena) (Habicht et al. 2020). Por ello, difundir conocimientos es importante para desarrollar estrategias sanitarias que prevengan nuevos rebrotes y la aparición de nuevas enfermedades. Entre estas medidas que pueden contribuir a prevenir una amplia gama de enfermedades, se incluyen el tratamiento de agua, inmunización de animales y personas, medidas de higiene personal y prácticas sexuales más seguras (Doron y Gorbach 2008).

Figura I-1*

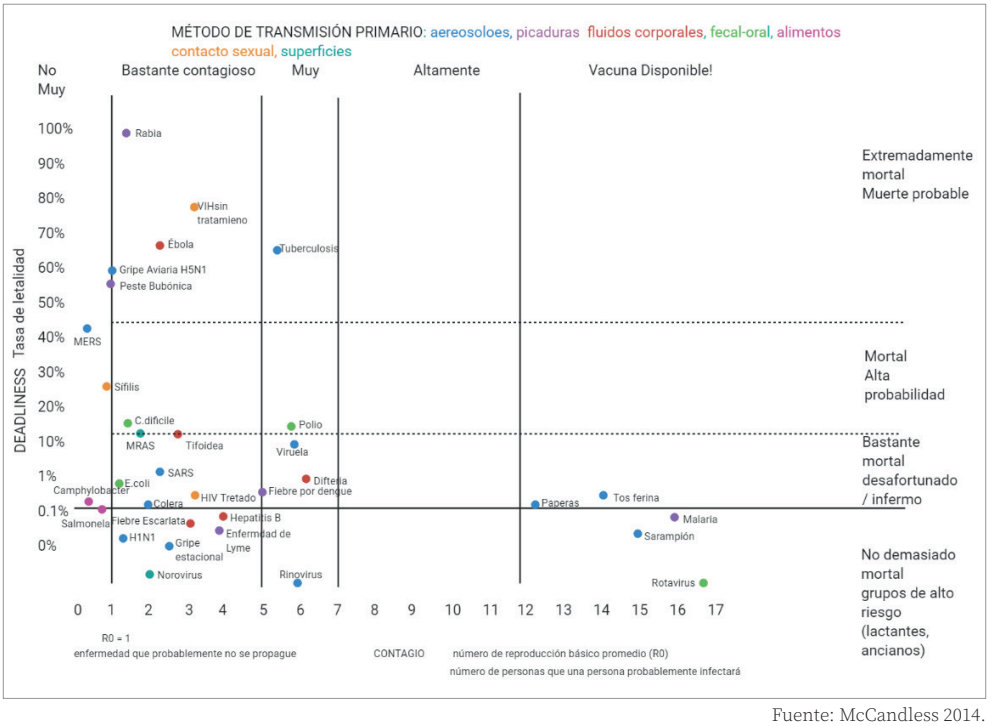
Muertes causadas por cada pandemia



Fuente: LePan 2020. Creada por los autores.

Figura I-2

Tasa de letalidad, método de transmisión y nivel de contagio de las enfermedades infecciosas



Fuente: McCandless 2014.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas tienen un gran impacto en la salud pública, ya que se transmiten a los humanos a través del aire, el agua, los alimentos o vectores vivos. Por esto, las medidas preventivas son sumamente importantes, e impactan de manera dramática en la morbilidad y la mortalidad (Doron y Gorbach 2008).

Cólera

El cólera es una enfermedad diarreica aguda causada por *Vibrio cholerae*, una bacteria flagelada en forma de coma; es miembro de la familia *Vibrionaceae*, de bacilos gramnegativos curvos, que se encuentra en aguas costeras y estuarios (Harris et al. 2012; Lekshmi et al. 2018; Ramamurthy et al. 2019).

Se han descrito enfermedades diarreicas compatibles con el cólera desde el siglo VII, incluso en la época de Hipócrates, pero no hay pruebas que demuestren que estén causadas por *Vibrio cholerae*. El primer caso de cólera fue bien documentado en la India en 1563 por García de Orta, un médico portugués (Lekshmi et al. 2018). En 1854 Filippo Pacini observó por primera vez al microscopio formas con figura de coma en las heces del cólera, y ese mismo año John Snow anunció que el suministro de agua contaminada era la principal causa para que esta enfermedad se propagara en Londres (Lekshmi et al. 2018). En 1884 Robert Koch aisló por primera vez el *V. cholerae* (Harris et al. 2012; Sandra y Alonso 2009).

A partir de 1817, siete pandemias de cólera se han extendido desde Asia a gran parte del mundo. La primera (1817-1821), conocida como cólera asiático, «comenzó en Jessore, cerca de Calcuta, y luego apareció en toda la India antes de extenderse a Extremo Oriente y a otras regiones del mundo, como Mascate, Teherán y Bagdad, donde murieron 1 800 000 personas a causa de esta enfermedad» (Azizi y Azizi 2010). La segunda (1829-1851) comenzó de nuevo en la India y se extendió a China, Europa y América. En Londres causó 30 000 muertes y en España, 302 500 (Azizi y Azizi 2010; Claeson y Woldman 2019; Lera y Vázquez 2014). La tercera (1852-1860) se produjo principalmente en Rusia, con una elevada tasa de mortalidad (Azizi y Azizi 2010; Lera y Vázquez 2014). La cuarta (1863-1875) comenzó en la región de Bengala. Los peregrinos musulmanes indios que visitaban La Meca propagaron esta pandemia por todo Oriente Medio (Azizi y Azizi 2010). La quinta (1881-1896) comenzó en la India y llegó a Europa; sin embargo, Alemania fue uno de los países apenas afectados (Azizi y Azizi 2010). La sexta (1899-1923) tuvo lugar a principios del siglo XX y mató a más de 800 000 personas solo en la India y posteriormente se extendió a Oriente Medio, Europa del Este y el norte de África (Azizi y Azizi 2010). La séptima pandemia (1961-1970) comenzó en Indonesia y se extendió a la India, Rusia y el norte de África. En esta, el organismo responsable fue un biotipo de cólera «El Tor» (Azizi y Azizi 2010).

El *Vibrio cholerae* toxigénico es responsable de entre 1,4 y 4,3 millones de casos con unas 21 000-143 000 muertes al año (Ramamurthy et al. 2019). La enorme tasa de mortalidad se registra especialmente en los países con instalaciones sanitarias deficientes y sin sistemas adecuados de distribución de agua (Lekshmi et al. 2018). Esto hace que las condiciones de vida sean un factor importante para prevenir la enfermedad. Aunque hay más de 200 serogrupos de *V. cholerae*, las epidemias de cólera están causadas por dos serogrupos: O1 y O139 (Ramamurthy et al. 2019).

Las consecuencias clínicas de esta enfermedad diarreica se deben a la ingestión de agua contaminada e incluyen la descarga de volúmenes considerables de heces acuosas (heces acuosas de arroz), vómitos severos, pérdida de electrolitos, deshidratación rápida (que puede avanzar hasta el *shock* hipovolémico y la acidosis metabólica) y la muerte en 48 horas si no se da un tratamiento oportuno (Lekshmi et al. 2018; Ramamurthy et al. 2019). Las tasas de mortalidad debidas a la infección por cólera llegan al 70 %, principalmente si hay demora al rehidratar a los pacientes (Ramamurthy et al. 2019). Esto todavía representa un problema en países donde los centros médicos están lejos o es difícil acceder a ellos.

El tratamiento consiste en una terapia de rehidratación complementada con antibióticos y recomendaciones de higiene. La solución de rehidratación oral (SRO) es uno de los mayores descubrimientos en la profilaxis del cólera, ya que es barata y fácil de preparar, incluso en las zonas más remotas (Lekshmi et al. 2018). Los antibióticos se han utilizado en el tratamiento del cólera para acortar la duración de la diarrea y limitar la propagación bacteriana. A lo largo de los años, se ha desarrollado resistencia a muchos antibióticos útiles, entre los que se encuentran el cloranfenicol, la furazolidona, el trimetoprim-sulfametoxazol, el ácido nalidíxico, la tetraciclina y las fluoroquinolonas (Ghosh y Ramamurthy 2011; Ramamurthy et al. 2019).

Las vacunas contra el cólera utilizadas actualmente no proporcionan una protección completa contra la enfermedad durante toda la vida. La OMS recomienda usar las vacunas contra el cólera sólo en combinación con otras medidas preventivas entre las personas de alto riesgo (Lekshmi et al. 2018).

Tos ferina

Es una enfermedad causada por *Bordetella pertussis* o *Bordetella parapertussi*. Son bacterias gramnegativas, encapsuladas, cocobacilos estrictamente aerobios (Finger y Von Koenig 1996).

Esta infección se identificó por primera vez en Asia y se consideró la primera epidemia de gripe en el mundo; después se extendió a Europa y América. En Europa, casi el 80 % de la población murió en tan solo seis semanas y lo único que hicieron como tratamiento fue llevar una dieta reducida (Camaño Puig et al. 2005). En 1578, en París, Guillaume de Baillou reconoció la bacteria por primera vez, pero no fue hasta 1906 cuando Julies Bordet y Octave Gengou la aislaron

en placas de agar Bordet-Gengou, y descubrieron una toxina dermonecrótica (DNT) y algunos factores virulentos (Stefanelli 2019). En 1940 Barry Holmes investigó otras especies de *Bordetella* y, al mismo tiempo, observó que las características no habían cambiado, que mataba más a las niñas que a los niños y que, a pesar de ser una enfermedad infecciosa, no había fiebre en la fase espasmódica ni hallazgos físicos.

Con el tiempo, cada año moría un número importante de niños menores de un año y en los años ochenta se descubrió la vacuna acelular probada en ratones. Como esta vacuna no aportó la información necesaria para administrar en humanos, se experimentó en babuinos; pero, a pesar de obtener una respuesta y unos síntomas más parecidos a los generados en los niños, no fueron los mismos. En la última década, la tos ferina se ha incrementado en un 90 % en América Latina y hay epidemias periódicas que ocurren cada dos a cinco años (Cherry 2015) y se estima que hubo 24,1 millones de casos de tos ferina y 160 700 muertes por esta enfermedad en niños <5 años de edad en 2014 (WHO 2016). A menudo, los hermanos mayores que portan la bacteria en la nariz y en la garganta pueden llevar la enfermedad a casa e infectar a los bebés o a los hermanos menores (CDC 2021c).

La tos ferina se caracteriza por sus síntomas típicos de ataques de tos graves, gritos inspiratorios y vómitos (Syed y Bana 2014). Sin embargo, la gravedad de los síntomas dependerá de la edad del paciente y de su respuesta inmunitaria. Por ejemplo, en los lactantes produce bronquitis necrotizante, daño alveolar difuso, hemorragia intraalveolar, edema fibrinoso, infiltrados alveolares ricos en macrófagos, linfangiectasia, bronconeumonía neutrofílica y trombos de fibrina; en los casos más graves se desarrolla hipertensión pulmonar, insuficiencia respiratoria e incluso la muerte (Kilgore et al. 2016).

El tratamiento estándar de la tos ferina es una dosis completa de eritromicina durante 14 días; azitromicina, 10 mg/kg el primer día seguida de una dosis diaria de 5 mg/kg. Ha demostrado ser eficaz para erradicar la *B. pertussis* en el 97 % de los casos al cabo de 2 a 3 días y en el 100 % al cabo de 14 a 21 días (Tozzi et al. 2005). Los macrólidos no se recomiendan en los lactantes de menos de cuatro semanas por temor a que puedan provocar una estenosis pilórica hipertrófica infantil (Lauria y Zabbo 2020). Actualmente se dispone de una vacuna DPT. Se recomienda aplicar la vacuna acelular a los 2, 4, 6, 15-18 meses y 4-6 años; además, los CDC recomiendan una dosis única para todos los adultos a fin de reducir la transmisión a los niños (Kilgore et al. 2016; Lauria y Zabbo 2020).

Leptospirosis

La leptospirosis es una enfermedad bacteriana aguda febril septicémica, también una zoonosis causada por espiroquetas del género *Leptospira* especie *interrogans*, que son bacterias aerobias altamente negativas (Carrada-Bravo 2005; De Brito et al. 2018).

Fue descrita en 1886 por Weil; la primera vez que vieron este microorganismo, en una autopsia, pensaron que se trataba de fiebre amarilla (Bennett et al. 2014). Las primeras descripciones claras de la ictericia por leptospira aparecieron a principios del siglo XIX, algunos años antes de la descripción de Weil, se ha sugerido que «*Leptospira interrogans serovar icterohaemorrhagiae*» fue introducida en Europa occidental en el siglo XVIII por la extensión hacia el oeste de la distribución de *Rattus norvegicus* desde Eurasia (Levett 2001). La etiología de la leptospirosis se demostró de forma independiente en 1915 en Japón y en Alemania; el papel de la rata como fuente de infección humana se descubrió en 1917 (Levett 2001).

Leptospira spp., se transmite principalmente por el contacto directo con excreciones (orina) de roedores infectados, e indirectamente por la ingestión involuntaria de agua o alimentos que han estado expuestos a la misma excreción (Marco et al. 2018). Las leptospiras entran en el organismo al penetrar en las membranas mucosas o en las abrasiones de la piel y se diseminan por la vía hematógena. También se reconoce que la leptospirosis puede estar presente en una amplia gama de animales. Por lo tanto, las actividades ocupacionales en las que participan animales infectados, así como el suelo y el agua contaminados son factores de riesgo para desarrollar leptospirosis. Los humanos son huéspedes accidentales y suelen presentar excreción urinaria de leptospiras durante períodos cortos una vez infectados, también se ha informado de portadores crónicos en lugares endémicos (De Brito et al. 2018).

En los humanos, la leptospirosis tiene una presentación clínica bifásica. Comienza con la fase septicémica, que dura los primeros ocho días de fiebre, y puede presentarse con síntomas que van desde fiebre leve con mialgias y cefaleas, seguidas de manifestaciones inmunológicas (Chiu y Pan 2019; De Brito et al. 2018). La forma más grave de la enfermedad, con daños multisistémicos y lesiones vasculares, hepáticas que presentan ictericia (Chin et al. 2020), renales, pulmonares y de los músculos esqueléticos, se conoce como síndrome de Weil (De Brito et al. 2018). Muchos casos de leptospirosis presentan un cuadro inespecífico de enfermedad febril; sin embargo, la manifestación vascular de la enfermedad puede presentarse como una conjuntivitis hemorrágica (De Brito et al. 2018).

Se ha estimado que la tasa de mortalidad anual de la leptospirosis es de 0,84 muertes por cada 100 000 personas, a nivel mundial (De Brito et al. 2018). La Organización Mundial de la Salud (OMS) cataloga la leptospirosis como una enfermedad tropical desatendida. Estima una incidencia de 5,1 casos por 100 000 habitantes en zonas endémicas, y 14 casos por 100 000 personas en epidemias (Marco et al. 2018). Es una importante enfermedad zoonótica mundial; endémica en muchas regiones con climas tropicales y subtropicales, y las grandes epidemias se producen después de fuertes lluvias e inundaciones (Chiu y Pan 2019).

El diagnóstico puede realizarse mediante la detección directa de las espiroquetas o de sus componentes en el líquido corporal o en los tejidos, al aislar las leptospiras en cultivo, o indirectamente al detectar anticuerpos específicos (Chiu y Pan 2019). Esto podría ser difícil en las primeras fases de la enfermedad, pero identificar la leptospirosis y administrar un tratamiento precoz pueden prevenir a los pacientes de complicaciones graves. Por eso es importante identificar los síntomas tempranos y correlacionar los factores de riesgo. Los agentes terapéuticos primarios para los pacientes con leptospirosis grave suelen ser la penicilina G (bencilpenicilina), la ceftriaxona, la cefotaxima o la doxiciclina. Para los pacientes con leptospirosis leve o moderada, el tratamiento suele consistir en doxiciclina, azitromicina, amoxicilina o aminoglucósidos (Chiu y Pan 2019). Debido a la historia natural de la transmisión de esta enfermedad, las condiciones higiénicas del entorno adquieren gran importancia para prevenirla. Controlar de manera óptima los sistemas de agua y la población de ratas, y la identificación y el diagnóstico tempranos de los pacientes son las claves principales para detener la diseminación de la enfermedad.

Tuberculosis

Es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis,* bacilos estrictamente aerobios y ácido-alcohol resistentes (López 2018). En el siglo V a. C. Hipócrates describió la enfermedad que se caracteriza por dolor en el pecho, tos y expectoración con sangre. Las tablillas de arcilla asirias, del siglo VII, describen a pacientes que tosían con sangre (Smith 2003).

Europa, debido a la explosión demográfica del segundo milenio después de Cristo y al crecimiento de los grandes centros urbanos, se convirtió en el epicentro de muchas epidemias de tuberculosis en los siglos XVI y XVII. Esta enfermedad alcanzó su punto álgido en Europa, en la primera mitad del siglo XIX, y se calcula que una cuarta parte de los europeos murieron de tuberculosis (Smith 2003).

Los inmigrantes europeos en el Nuevo Mundo trajeron la enfermedad consigo y, aunque la tasa de mortalidad nunca alcanzó los niveles de Europa, los grandes centros urbanos como Boston y Nueva York tuvieron tasas de mortalidad por tuberculosis de 6 a 7 por 1 000 personas en 1800. Después de que la tasa de mortalidad de la tuberculosis disminuyera a 4 por 1 000 entre 1860 y 1870, el 24 de marzo de 1882 el doctor Robert Koch anunció el descubrimiento del *Mycobacterium tuberculosis* (Smith 2003).

Según la Organización Mundial de la Salud, esta enfermedad se encuentra entre las 10 primeras causas de muerte en el mundo, con 1,5 millones de muertes registradas en 2018, de las cuales 251 000 eran seropositivas. El hacinamiento de personas provocó que esta enfermedad se propagara mucho más rápido debido a que se transmite por el aire. La OMS cuenta con un programa que propone erradicar esta infección para el año 2030, sin embargo, algunas cepas se han vuelto resistentes a la rifampicina, un medicamento de primera línea (WHO 2019d).

Tuberculosis pulmonar

La tuberculosis pulmonar primaria se caracteriza por una inflamación granulomatosa local, generalmente en la periferia del pulmón, acompañada de afectación de los ganglios linfáticos ipsilaterales, denominada complejo de Ghon. Esta infección suele ser asintomática, pero puede presentarse como una infección aguda del tracto respiratorio inferior (Loddenkemper et al. 2016). Las complicaciones locales de la tuberculosis pulmonar primaria pueden ser la obstrucción bronquial, la tuberculosis miliar y la meningitis (Loddenkemper et al. 2016). La tuberculosis pulmonar postprimaria es la manifestación predominante de la tuberculosis en adultos, y se caracteriza por fiebre, anorexia o disminución del apetito, pérdida de peso, sudores nocturnos, anemia y tos persistente de más de 14 días de duración, acompañada de esputo purulento o teñido de sangre; ocasionalmente, los pacientes se quejan de dolor torácico localizado atribuible a la inflamación pleural (Loddenkemper et al. 2016).

Tuberculosis extrapulmonar

La tuberculosis extrapulmonar se presenta en entre el 10 % y el 42 % de los pacientes adultos con tuberculosis. Factores como la raza o etnia, la edad, la presencia o ausencia de enfermedad subyacente, el VIH y otras condiciones que deterioran notablemente la inmunidad del huésped han causado un aumento de la enfermedad extrapulmonar (Loddenkemper et al. 2016). Los síntomas están relacionados con el sitio u órgano afectado. Cuando afecta a los ganglios intratorácicos, se puede observar agrandamiento del mediastino, con calcificación; los ganglios linfáticos pueden llegar a ser tan grandes que causan obstrucción bronquial y colapso de una región adyacente del pulmón (Loddenkemper et al. 2016). También puede afectar a los ganglios linfáticos intratorácicos, principalmente en la zona cervical y supraclavicular. Los ganglios linfáticos son firmes, indoloros y no están calientes, pero más tarde se vuelven fluctuantes, enredados e hinchados, y pueden perforar la piel y crear fístulas que no se curan (Loddenkemper et al. 2016).

Cuando se afecta la pleura, se produce dolor torácico, derrame pleural y disnea. Cuando se afectan los huesos, principalmente la columna vertebral, se produce inflamación del disco intervertebral; se puede desarrollar dolor de espalda, cifoescoliosis o un gibus, además de compresión de la médula o raíz espinal. Afecta al sistema nervioso con síntomas sensoriales o motores, incluida la paraplejia. La enfermedad del sistema genitourinario incluye la tuberculosis del riñón, del uréter, de la vejiga y del tracto genital masculino y femenino (Loddenkemper et al. 2016). La tuberculosis abdominal incluye la afectación del peritoneo con ascitis o de cualquier órgano intraabdominal. El dolor abdominal se produce con frecuencia y otras manifestaciones incluyen la obstrucción del intestino delgado o la hemorragia gastrointestinal; también puede dar lugar a insuficiencia suprarrenal (Loddenkemper et al. 2016).

La peste

La peste es una enfermedad zoonótica causada por la bacteria *Yersinia Pestis coccobacillus* gramnegativa inmóvil no esporulante de la familia *Enterobacteriaceae*. Se descubrió en 1894 y es transmitida por las pulgas de las ratas negras y otros roedores (Dennis y Mead 2006).

La peste es conocida por ser la pandemia más terrible y mortal de la historia, pues ha causado aproximadamente 200 millones de muertes (Ruiz 2019). Existen importantes registros de las tres principales epidemias que ha causado la peste. La primera, conocida como la peste de Justiniano, se produjo en todo el Mediterráneo en el siglo VI, durante el reinado del emperador romano Justiniano. La segunda fue la muerte negra de la Europa del siglo XIV. La tercera comenzó en China a finales del siglo XIX, y causó la muerte de millones de personas en China e India (Dillard y Juergens 2020). Desde mediados del siglo XX, la peste ha sido más activa en Madagascar, con un total de 13 234 casos entre 1998 y 2016. En Estados Unidos, entre 2000 y 2009, se registraron 57 casos, con siete muertes (Butler 2013).

La peste se contrae de forma natural como resultado de la interferencia humana en el ciclo zoonótico durante o después de una epizootia y por la introducción de roedores salvajes o de sus pulgas infectadas en el hábitat humano. La peste bubónica no suele contagiarse de persona a persona, a menos que haya contacto con el pus de los bubones supurantes. La peste neumónica puede ser muy contagiosa en condiciones climáticas adecuadas, y el hacinamiento facilita la transmisión (Pedroso Flaquet 2010). En general, se describen tres formas principales de peste: la bubónica, la neumónica y la septicémica, que pueden transmitirse por picaduras de pulgas, gotitas respiratorias, consumo de carne cruda contaminada y contacto con animales infectados (Yang 2017).

La peste bubónica

Es la forma clínica más común de la peste humana. Se caracteriza por la aparición de «bubones» duros, blandos, pequeños y extremadamente dolorosos, que se abscesan y supuran. Los acompañan fiebre alta repentina, malestar general, dolor de cabeza y, a veces, vómito (Carniel 2002; CDC 2018; Yang 2017).

Peste pulmonar

Esta forma de la enfermedad es extremadamente grave, los signos clínicos incluyen fiebre de entre 40 y 41 ° C, profundo deterioro del estado general, dolor en el pecho, tos, dificultad para respirar, esputo con sangre, coma (Carniel 2002; CDC 2018; Yang 2017).

Peste septicémica

Los pacientes desarrollan fiebre, escalofríos, debilidad extrema, dolor abdominal, *shock* y posiblemente hemorragia de la piel y otros órganos. La piel y otros tejidos pueden volverse negros y morir, especialmente los dedos de las manos, los pies y la nariz (Carniel 2002; CDC 2018; Yang 2017).

La estreptomicina y la gentamicina se recomiendan para los pacientes adultos, incluidos los pacientes inmunodeprimidos y las mujeres embarazadas; estos antibióticos también pueden administrarse en los niños. Alternativamente, la combinación de doxiciclina, ciprofloxacina y cloranfenicol también podría utilizarse tanto para los adultos como para los niños. Actualmente no hay ninguna vacuna eficaz disponible (Carniel 2002; Yang 2017). Se ha informado de otras terapias, como la inmunoterapia, la terapia con fagos, la terapia con bacteriocinas y la aplicación de inhibidores del factor de virulencia; sin embargo, no se utilizan de forma rutinaria (Anisimov y Amoako 2006).

Infecciones parasitarias

Las enfermedades parasitarias constituyen un problema de salud pública por su alta prevalencia en los países en desarrollo de Asia, África y América Latina; por su frecuencia en los países desarrollados, dada la migración de personas de los países del Tercer Mundo, y por su alta morbilidad (Werner Apt 2014).

Paludismo

La malaria se transmite a través de la picadura de mosquitos llamados anopheles. Su agente etiológico es el parásito *Plasmodium*. Existen cuatro tipos que afectan al ser humano: *Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, Plasmodium falciparum*. Este último es el más común y el más peligroso si no se trata a tiempo (Sánchez 2021a).

Anualmente se producen entre 300 y 500 millones de nuevos casos de malaria por año. En ese período, más de un millón de niños menores de cinco años mueren por esta zoonosis. Se estima que hay alrededor de 8 a 10 millones de individuos infectados con *Trypanosoma cruzi* en América Latina, pero esta parasitosis autóctona de ese continente se ha extendido debido a la migración de personas infectadas desde zonas endémicas a países de Europa, Asia y Oceanía (Werner Apt 2014).

Existen muchas teorías sobre el origen del paludismo en el continente americano, ya que en el pasado no se recopiló información. Se destacan tres teorías. La primera menciona que el paludismo era endémico en el continente, la segunda cuenta que esta enfermedad fue traída al Nuevo Mundo por los conquistadores, y la tercera nos dice que llegó a las islas del Caribe y a todo el continente a través de los esclavos africanos (Castro et al. 2007).

Debido a la incertidumbre de la historia de esta enfermedad, los científicos aún discuten sobre su verdadero origen. La teoría más aceptada es que los colonos europeos la trajeron junto con sus esclavos desde África Occidental, ya que no se menciona en los libros de medicina de las civilizaciones que habitaron el nuevo continente (Yalcindag et al. 2012). La OMS, en su informe de noviembre de 2020, señala que África es el continente con mayor incidencia, con el 97 % de

los casos. Se estima que hubo 229 millones de casos en el mundo, de los cuales murieron 409 000 personas; el grupo más vulnerable a la infección fue el de los niños menores de 5 años, y representaron el 67 % de la mortalidad (WHO 2020d). Entre los síntomas que puede presentar un individuo infectado están fiebre, dolor de cabeza y escalofríos, pero estos síntomas aparecen después de 10 días de la picadura del mosquito (WHO 2020d).

Como la mayoría de las enfermedades transmitidas por vectores, la acumulación de agua en estanques y humedales representa un mayor riesgo de infección, por lo que es tan frecuente en climas tropicales o subtropicales húmedos que favorecen la vida del vector (WHO 2020d).

La mayoría de los pacientes presentan fiebre (92 %), escalofríos (79 %), cefaleas (70 %) y diaforesis (64 %). Otros síntomas comunes son mareos, malestar, mialgias, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea leve y tos seca (Trampuz et al. 2003). Los signos físicos incluyen fiebre, taquicardia, ictericia, palidez, hipotensión ortostática, hepatomegalia y esplenomegalia (Trampuz et al. 2003). Las principales complicaciones del paludismo grave son el paludismo cerebral, el edema pulmonar, la insuficiencia renal aguda, la anemia grave o la hemorragia. La acidosis y la hipoglucemia son las complicaciones metabólicas más comunes (Trampuz et al. 2003).

El tratamiento dependerá del tipo de plasmodio. Se recomienda el artesunato parenteral como tratamiento de primera línea para el paludismo grave por *P. falciparum*, con quinina parenteral como alternativa en los casos no complicados. Se puede utilizar cloroquina oral, atovacuona-proguanil oral, quinina oral combinada con doxiciclina, o clindamicina oral o terapia combinada con un derivado de la artemisina. Para prevenir las recaídas de la malaria por *P. vivax* y *P. ovale*, el fosfato de primaquina 30 mg base diaria durante dos semanas debe seguir al tratamiento con cloroquina (Boggild et al. 2014). RTS, S / AS01 (RTS, S) es la primera vacuna antipalúdica del mundo que ha demostrado proporcionar una protección parcial contra el paludismo en niños pequeños. La vacuna actúa contra el *Plasmodium falciparum*, el parásito del paludismo más mortífero del mundo y el más común en África (Sánchez 2021b).

Infecciones víricas

Los virus son pequeñas partículas formadas por una molécula de ácido nucleico, ARN o ADN, que puede encontrarse en forma de cadena simple o doble, lineal o circular, cuya función es suministrar la información necesaria para producir la síntesis de sus componentes en la célula huésped (Sánchez Conde 2010).

Los virus pueden causar enfermedades, tras superar las barreras protectoras naturales del organismo y evadir el control inmunológico, destruyendo células o desencadenando una respuesta inflamatoria e inmunológica que puede

causar daños al propio organismo. El desarrollo de la infección está determinado por el tipo de relación del virus con el huésped y su respuesta a la infección, estas infecciones pueden ser líticas o persistentes (Galán-Sánchez et al. 2014).

Influenza tipo A

Existen cuatro tipos de virus de la gripe: A, B, C y D. La gripe A es uno de estos tipos de virus que puede causar epidemias estacionales de la enfermedad casi todos los inviernos. Los virus de la gripe A se dividen en subtipos basados en dos proteínas de la superficie del virus: la hemaglutinina (H) y la neuraminidasa (N) (CDC 2019c).

Influenza A(H1N1)

Este virus está relacionado con el virus pandémico H1N1, que surgió en la primavera de 2009 y provocó una importante pandemia de gripe, especialmente en los países de América del Norte. Este virus ha seguido circulando estacionalmente desde entonces (CDC 2019). Se trata de una nueva reafirmación que nunca antes había circulado entre los seres humanos. Este virus no está estrechamente relacionado con los virus de la gripe estacional humana anteriores o actuales. El CDC estimó que entre 151 700 y 575 400 personas en todo el mundo murieron a causa del (H1N1) (CDC 2019c).

El primer caso se notificó en Veracruz, México, y en junio de 2009 el virus fue declarado pandémico. La duración de la pandemia fue de casi un año (WHO 2009). Entre los medios de contagio tenemos el contacto con gotas de saliva (al toser o estornudar) o con superficies y materiales contaminados; incluyen las manos y los juguetes, por supuesto, ambientes muy concurridos o de hacinamiento. Esto se aplica a todas las variantes de la gripe (WHO 2009).

Gripe A (H3N2)

Los virus de la gripe A(H3N2) aparecieron en el ser humano en 1968 y han sido las causas más importantes de morbilidad y mortalidad relacionadas con la gripe desde entonces (Niederman 2006). La pandemia de 1968 causada por un virus de la gripe A (H3N2) fue una de las más importantes del mundo, ya que el número estimado de muertes fue de 1 millón en todo el mundo y de unas 100 000 en Estados Unidos. La mayor parte de las muertes se produjeron en personas de 65 años o más. Se calcula que este virus mata a casi 36 000 personas en Estados Unidos cada año. Cada gripe estacional AH3N2 es ligeramente diferente de una de las variantes H3N2 del año anterior (CDC 2019c).

La presentación clínica de la gripe varía de leve a grave en función de la edad, las comorbilidades, el estado de vacunación y la inmunidad natural al virus. Los signos y síntomas de la gripe en los casos leves incluyen tos, fiebre, dolor de garganta, mialgia, dolor de cabeza, secreción nasal y ojos congestiona-

dos. En los casos graves, pueden evolucionar a dificultad respiratoria, taquicardia, hipotensión y la necesidad de intervenciones respiratorias de apoyo en tan solo 48 horas (Boktor y Hafner 2020).

Se recomienda el inicio inmediato de los inhibidores de la neuraminidasa en pacientes con gripe confirmada o sospechosa que requieran hospitalización o tengan riesgo de complicaciones. La terapia debe comenzar en las 48 horas siguientes al inicio de la enfermedad, pero en las enfermedades graves, el tratamiento aún puede ser beneficioso si se administra fuera de este período. La duración recomendada de la terapia (oseltamivir y zanamivir) es de cinco días, los antibióticos sólo están indicados cuando los pacientes tienen complicaciones bacterianas (Robson et al. 2019).

La vacuna cuadrivalente contra la gripe se recomienda anualmente para adultos y niños de seis meses a 64 años, y las vacunas trivalentes de alta dosis o adyuvadas se recomiendan anualmente para personas de 65 años o más (Robson et al. 2019).

Rubéola

La rubéola es una infección viral contagiosa que afecta principalmente a niños y adultos jóvenes. Es causada por un virus de la familia *Togaviridae* y del género *rubivirus*; es un ARN envuelto de una sola hebra con un solo tipo antigénico (Lambert et al., 2015).

En 1814, George Maton reconoció por primera vez que una enfermedad caracterizada por erupción cutánea, adenopatía y poca o ninguna fiebre, a la que Henry Veale, en 1866, dio el nombre de rubéola. En 1942, Norman Gregg observó que la rubéola materna en el primer trimestre causaba graves defectos de nacimiento, el impacto de la embriopatía de la rubéola siguió sin estar claro hasta que el virus de esta fue aislado en cultivo de tejidos en 1962 por dos grupos independientes: Parkman, Buescher y Artenstein, y Neva y Weller. Utilizando las nuevas herramientas de laboratorio del virus, muchos investigadores se centraron en las consecuencias de una grave epidemia de rubéola en 1964, que afectó aproximadamente al 1 % de los embarazos, y a finales de esa década se dispuso de vacunas contra esta enfermedad (Cooper 1985; Plotkin 2006).

La infección por rubéola puede ser asintomática o subclínica hasta en la mitad de las personas expuestas. Clínicamente la enfermedad tiene un pródromo con fiebre baja, malestar, linfadenopatía e infección de las vías respiratorias superiores. Las manchas de Forchheimer pueden preceder o acompañar a la erupción que es leve y maculopapular, y comienza en la cara y se extiende hacia abajo. Esta infección provoca en las mujeres síntomas articulares, junto con la conjuntivitis, como las complicaciones más comunes. En la paciente obstétrica, puede desarrollarse encefalitis (Parkman 1996; White et al. 2012). Las complicaciones

obstétricas de la rubéola incluyen la muerte del feto, aborto espontáneo, parto prematuro, cataratas, microftalmia, problemas neurológicos, desarrollo cardíaco anormal y, con mayor frecuencia, la sordera (White et al. 2012).

No existe un tratamiento farmacológico específico para la infección por rubéola adquirida. En las pacientes obstétricas, se administra inmunoglobulina intramuscular en las 72 horas siguientes a la exposición para suprimir, aunque no eliminar, los síntomas (White et al. 2012). Actualmente, existe una vacuna conocida como triple vírica, que es eficaz contra el sarampión, la rubéola y las paperas, el programa actualmente recomendado es recibir la primera dosis a los 12-15 meses, seguida de la segunda a los 4-6 años. Otros programas incluyen la primera dosis a los 15 meses y la segunda a los 18 meses. Se recomiendan dos dosis para las mujeres elegibles que no estén embarazadas con un intervalo de al menos 28 días y completadas no menos de un mes antes de la concepción (MSP 2019; White et al. 2012).

Virus de la hepatitis B

Fue descubierto en 1965 por Blumberg. Es un virus de ADN esférico de 42 nm de diámetro del orden de los pararetrovirus, género *Hepadnavirus* (Desfilis 2020). En colaboración con el doctor Blumberg, el microbiólogo Irving Millman ayudó a desarrollar un análisis de sangre para el virus de la hepatitis B. Los bancos de sangre empezaron a utilizar la prueba en 1971 para evaluar las donaciones de sangre y el riesgo de infecciones por hepatitis B (Hepatitis B Foundation 2020).

En 1981, la FDA aprobó una vacuna más sofisticada contra la hepatitis B derivada del plasma para uso humano. Merck Pharmaceuticals fabricó esta vacuna de plasma como «Heptavax», la primera vacuna comercial contra el virus de la hepatitis B. El uso de esta vacuna se interrumpió en 1990. En 1986, la investigación dio lugar a la segunda generación de vacunas de ADN recombinante o de hepatitis B modificada genéticamente (Hepatitis B Foundation 2020). Este virus ha infectado a más de 300 millones de personas en todo el mundo y es una causa común de enfermedad hepática y cáncer de hígado (Liang 2009).

La infección por el VHB provoca un amplio espectro de enfermedades hepáticas que van desde la insuficiencia hepática aguda hasta la hepatitis crónica, la cirrosis y el carcinoma hepatocelular (Liang 2009).

Hepatitis B aguda

Dos tercios de los pacientes con infección aguda por hepatitis B presentan una enfermedad leve, asintomática y subclínica. Un tercio de los adultos infectados desarrollan signos y síntomas clínicos de hepatitis, como fatiga, náuseas, ictericia y, en raras ocasiones, insuficiencia hepática aguda (se produce en el 1% de los pacientes). El inicio de la hepatitis fulminante se caracteriza por la aparición repentina de fiebre, dolor abdominal, vómitos e ictericia, seguidos de

desorientación, confusión y coma, y los niveles de HBsAg y ADN del VHB suelen descender rápidamente a medida que se desarrolla la insuficiencia hepática (Liang 2009).

Hepatitis B crónica

Los pacientes con hepatitis crónica son asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos, como fatiga y molestias leves en el cuadrante superior derecho del abdomen. Quienes padecen una enfermedad más grave o cirrosis pueden presentar síntomas como ictericia y estigmas periféricos de enfermedad hepática terminal, incluyendo arañas vasculares angiomatosas, eritema palmar, esplenomegalia, ginecomastia y feto hepático, y los que tienen una cirrosis más avanzada presentan ascitis, edema periférico, encefalopatía y hemorragia gastrointestinal (Liang 2009).

Las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B están presentes en el 1-10 % de los pacientes infectados por el VHB e incluyen el síndrome similar a la enfermedad del suero, la vasculitis necrotizante aguda, la glomerulonefritis membranosa y la acrodermatitis papular de la infancia (Liang 2009). En individuos sanos, la vacuna contra el VHB se administra al inicio, al mes y a los seis meses (Das et al. 2019).

La OMS recomienda que todos los lactantes reciban la vacuna contra el VHB lo antes posible tras el nacimiento, preferiblemente en las primeras 24 horas (Stasi et al. 2020).

La Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado siete fármacos antivirales para el tratamiento del VHB crónico: interferón-a2b, interferón-a2α pegilado, lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir; de ellos, los agentes de primera línea más utilizados son el peg-IFN, el TDF y el ETV (Rajbhandari y Chung 2016).

Encefalitis japonesa

Es una enfermedad tropical muy común en Asia, causada por el virus de la encefalitis japonesa (JEV), miembro de la familia *Flaviviridae*, que se transmite a través de la picadura de un *Culex spp*. principalmente *Culex tritaeniorhynchus* (Kumar et al. 2018).

Se notificó por primera vez en Japón en 1871 y se aisló por primera vez en 1935. Ha causado cuatro brotes en Malasia a lo largo de los años: 1974 en Pulau Langkawi, 1988 en Pulau Pinang, 1992 en Serian Sarawak, y 1998-1999 en Perak y Negeri Sembilan (Kumar et al. 2018; Solomon et al. 2000).Se han identificado tres cepas principales de JEV: Nakayama, Beijing y SA 14-14-2. Históricamente, esta enfermedad se ha convertido en un problema de salud pública y es responsable de epidemias cada 10 años aproximadamente (Solomon et al. 2000).

Se estima que hay 67 900 casos al año en los 24 países endémicos y unas 15 000 muertes al año en Asia (WHO 2019b). La incidencia global en estos países es de 1,8/100 000 habitantes. Afecta principalmente a los niños. Es muy rara en los viajeros y se estima que el riesgo es de un caso por millón de viajeros. La tasa de mortalidad entre las personas infectadas puede alcanzar el 30 %. Entre el 30 y el 50 % de las personas con encefalitis pueden sufrir secuelas neurológicas o psiquiátricas permanentes (WHO 2019). En las regiones de clima templado de Asia, de mayo a septiembre es cuando hay más reproducción e infectividad de los mosquitos. Las lluvias, las personas que están en granjas de cerdos y la falta de fumigación en estas zonas fueron predisponentes de las epidemias registradas en los países asiáticos (Spickler 2010).

Los síntomas pueden incluir alteraciones del estado mental, agitación, confusión y psicosis. En los adultos son frecuentes la cefalea y el meningismo, mientras que los niños suelen presentar convulsiones. Otras presentaciones más inusuales son el mutismo y la parálisis flácida (Simon et al. 2020). A medida que la enfermedad progresa, los pacientes pueden desarrollar distonía, movimientos coreoatetoides que imitan los síntomas extrapiramidales de la enfermedad de Parkinson (Simon et al. 2020).

Las vacunas contra la encefalitis japonesa más utilizadas en la actualidad se basan en la cepa atenuada SA14-14-2, derivada de la cepa JEV SA14. En los últimos años se ha desarrollado una nueva vacuna, basada en una cepa india de genotipo III, Kolar 821564XY(79). Hasta la fecha, no se ha demostrado que ningún tratamiento específico para la encefalitis japonesa funcione. El manejo se limita a cuidados de apoyo con líquidos intravenosos y antipiréticos; incluso pueden ser necesarios anticonvulsivos para controlar las convulsiones (Simon et al. 2020; Turtle y Solomon 2018).

Poliomielitis

Más conocida como polio, es una enfermedad causada por el poliovirus del género *Enterovirus* perteneciente a la familia *Picornaviridae*; son virus de ARN de cadena positiva (Ryu 2017).

Actualmente se desconoce el origen del virus, pero se sabe que existen tres serotipos de origen salvaje. El tipo uno se propaga fácilmente, el tipo tres es menos común y el tipo dos ha sido eliminado desde 1999 (WHO 2020a). Afecta sobre todo a niños menores de 5 años; causa daños en el sistema nervioso y ocasiona parálisis o la muerte. Se transmite por vía oral-fecal u oral-oral. Para 1953 se desarrollaron dos vacunas. Jonas Edward Salk descubrió la vacuna con el inactivo, y se requerían tres dosis inyectables para obtener el 99 % de efectividad. Albert Sabin, quien formó parte de la investigación de Salk, desarrolló una vacuna oral con un virus vivo debilitado y que era mucho más efectiva. Más tarde, en 1956, Argentina entraría en epidemia y fue el primer país de América Latina

en erradicar la polio (Pignatelli 2020). En 1988, la OMS puso en marcha un plan para erradicar la polio, que tuvo un éxito del 99 %. Para ese año, se reportaron 370 000 casos en 125 países, mientras que en 2018 solo se registraron 33 casos. A pesar de ello, todavía hay países en los que el poliovirus es endémico, como Afganistán, Pakistán, Nigeria e India (WHO 2019c). Los casos de polio se pueden dividir en tres tipos:

- **Poliomielitis abortiva:** se caracteriza por fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolor de garganta, náuseas y diarrea (The History of Vaccines 2018).
- **Poliomielitis no paralítica:** Presenta los síntomas de la polio abortiva y síntomas neurológicos, como sensibilidad a la luz y rigidez de cuello (The History of Vaccines 2018).
- **Poliomielitis paralítica:** los signos comienzan con la pérdida de reflejos superficiales y dolor o espasmos musculares. Les sigue una parálisis que suele ser asimétrica, menos del 1 al 2 % de las personas que contraen la polio quedan paralizadas. En la mayoría de los casos, el paciente se recupera completamente. Sin embargo, para un cierto número de personas, la debilidad muscular o la parálisis es de por vida (The History of Vaccines 2018).

Actualmente, existe una vacuna contra la poliomielitis. La inmunización completa con la vacuna oral ha incluido convencionalmente cuatro dosis administradas de forma rutinaria a los 2, 4 y 6-18 meses de edad, con un refuerzo a los 4-6 años. El nuevo esquema de vacunación consiste en tres dosis de la vacuna IPV o Salk: a los 2, 4 y 6 meses de edad, y un refuerzo a los 5 o 6 años (Howard 2005).

Fiebre amarilla

Es una enfermedad vírica hemorrágica, causada por un virus ARN perteneciente al género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*. Es originario de África y se transmite a través de la picadura de un mosquito hembra infectado de la especie *Aedes aegypti*, que podemos encontrar en zonas urbanas y tropicales de África, Centroamérica y Sudamérica (Simth 2020; WHO 2020c).

Esta enfermedad es un gran ejemplo de cómo la globalización temprana puede propagar las infecciones, ya que el virus se originó en África y fue traído al hemisferio occidental en los siglos XV y XVI, durante la época del comercio de esclavos. La primera epidemia se reportó en 1648, en Yucatán. Durante los siguientes 200 años, se produjeron numerosos brotes en la América tropical, las ciudades costeras de Sudamérica (Chippaux y Chippaux 2018), América del Norte y Europa. En el siglo XIX se reconoció que la fiebre amarilla no era transmisible de persona a persona y, en 1881, Carlos Finlay, de Cuba, sugirió que el *Aedes aegypti* era el mosquito responsable de propagar la enfermedad, pero no pudo demostrar esta teoría (Staples 2008).

A finales del siglo XIX, Reed demostró que los mosquitos *Aedes aegypti* eran el principal modo de transmisión de la enfermedad y que la fiebre amarilla era causada por un agente filtrante que se encontraba en la sangre de los pacientes infectados. El trabajo de Reed llevó al general William Gorgas a instituir una campaña en La Habana contra el mosquito vector urbano, y se eliminó la enfermedad en 1902. En 1927, Adrian Stokes aisló el virus de un enfermo de Ghana conocido como Asibi. En 1930, Theiler y sus colegas pasaron el virus de Asibi más de 200 veces en cultivos celulares, y probaron este subcultivo, denominado 17D, que serviría de base para la vacuna que se sigue utilizando hoy en día (Monath 1991; Staples 2008).

La fiebre amarilla es originaria de África, donde podría haber surgido hace unos 3000 años (Monath 1991; Staples 2008). Existen reportes sobre esta infección en África desde finales del siglo XV, a través de casos esporádicos o pequeñas epidemias limitadas observadas en los mostradores coloniales de la costa occidental africana (Monath 1991; Staples 2008). Las epidemias de fiebre amarilla afectaron a Estados Unidos en repetidas ocasiones en los siglos XVIII y XIX, y causaron terror, trastornos económicos y unas 100 000-150 000 muertes (Patterson 1992). La última gran epidemia de Brasil fue en 1935-1940, y después se notificaron regularmente casos esporádicos en los estados endémicos, principalmente en la Amazonía, hasta 2002-2008 (Monath 1991; Staples 2008). En 2015-2016 se registraron brotes en Angola y la República Democrática del Congo (RDC), que dieron lugar a 965 casos confirmados (Ndeffo-Mbah y Pandey 2020). Actualmente el virus sigue causando grandes brotes, como ocurrió en Brasil entre diciembre de 2016 y marzo de 2018, con más de 2000 casos confirmados, incluyendo más de 500 muertes (Barrett 2018).

En la actualidad, la fiebre amarilla es endémica y está ampliamente distribuida en las zonas tropicales de África y América Latina, donde se estima que causa entre 56 000 y 420 000 casos graves, y entre 29 000 y 60 000 muertes al año (Ndeffo-Mbah y Pandey 2020). Estimaciones adicionales del *Estudio de carga de la enfermedad a nivel global* de 2017 indican que la fiebre amarilla ocasiona 97 400 casos incidentes al año, pero solo 4 800 muertes (Ndeffo-Mbah y Pandey 2020). El control de la fiebre amarilla depende principalmente de la vacuna viva atenuada 17D, segura y muy eficaz, que se desarrolló en la década de 1930 y se ha utilizado ampliamente desde entonces (Ndeffo-Mbah y Pandey 2020). Dado que las vacunas están disponibles pero controlar los brotes parece difícil, se diseñó el actual programa EYE, de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este tiene como objetivo eliminar las epidemias de fiebre amarilla para 2026 (Barrett 2018). Se recomienda vacunar contra la fiebre amarilla a las personas de 9 meses de edad en adelante, que vivan o viajen a zonas endémicas. Una sola dosis de la vacuna es muy eficaz y confiere protección de por vida (Ndeffo-Mbah y Pandey 2020).

Las manifestaciones clínicas son difíciles de diferenciar de otras enfermedades febriles. En los individuos que residen en zonas endémicas, o con antecedentes recientes de viajes a zonas de riesgo, con una historia de fiebre repentina, bradicardia relativa e ictericia, debe sospecharse la presencia de fiebre amarilla (Ndeffo-Mbah y Pandey 2020). En los casos graves, los pacientes pueden manifestar los tres síntomas clásicos de la enfermedad: hematemesis, ictericia, oliguria/anuria. La evolución puede producirse en dos fases, con un período de remisión entre ellas, momento en el que el paciente tiene una sensación de mejoría y de curación inminente. En la forma maligna de la enfermedad, se observa una insuficiencia hepatorrenal. El diagnóstico específico puede realizarse al demostrar la respuesta humoral de los anticuerpos, el aislamiento del virus o el estudio histopatológico del hígado (Xavier et al. 2018).

Sarampión

Esta enfermedad, causada por el virus del sarampión (VSM), es un virus de ARN envuelto, monocatenario, no segmentado y de sentido negativo que pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y al género *Morbillivirus* (Kondamudi y Waymack 2020). Se cree que el MeV evolucionó en un entorno en el que el ganado y los humanos vivían en estrecha proximidad (Furuse et al. 2010).

En el siglo IX, un médico persa publicó uno de los primeros relatos escritos sobre la enfermedad del sarampión. Francis Home demostró, en 1757, que esta es causada por un agente infeccioso en la sangre de los pacientes. En 1912, el sarampión se convirtió en una enfermedad de declaración obligatoria a nivel nacional en Estados Unidos, por lo que se exigió que proveedores de atención sanitaria y laboratorios informaran de todos los casos diagnosticados (CDC 2020d).

En 1954, John F. Enders y el doctor Thomas C. Peebles recogieron muestras de sangre de varios estudiantes enfermos durante un brote de sarampión en Boston, Massachusetts. El objetivo era aislar el virus del sarampión en la sangre de los estudiantes y crear una vacuna. En 1963, John Enders y sus colegas transformaron su cepa Edmonston-B del virus del sarampión en una vacuna y la autorizaron en Estados Unidos, pero en 1968 se empezó a distribuir otra vacuna mejorada y aún más débil, desarrollada por Maurice Hilleman y sus colegas. El sarampión se declaró eliminado de Estados Unidos en el año 2000 (CDC 2020d).

A pesar de la vacunación en la era actual, la Organización Mundial de la Salud informó que se produjeron aproximadamente 134 200 muertes en 2015. Según los CDC, hubo 372 casos en 2018 y 764 casos hasta mayo de 2019 (Kondamudi y Waymack 2020).

El período de incubación del sarampión, desde la exposición hasta el pródromo, es de 10 a 12 días en promedio. El pródromo se caracteriza por fiebre, tos, coriza o conjuntivitis. Las manchas de Koplik, una erupción presente en las mucosas,

son patognomónicas de esta enfermedad; preceden a la apreciación de la erupción maculopapular que comienza en el nacimiento del cabello, luego involucra la cara y la parte superior del cuello, y avanza a las manos y a los pies (CDC, 2019b). Entre las complicaciones del sarampión, la más frecuente es la neumonía; también pueden producirse otitis, y hay tres complicaciones raras pero graves: la encefalomielitis aguda diseminada, la encefalitis por cuerpos de inclusión debida al sarampión y la panencefalitis esclerosante subaguda (Misin et al. 2020). Un caso leve de sarampión solo requiere tratamiento sintomático (Desai et al. 2012).

Actualmente se dispone de una vacuna y se recomienda aplicar de forma rutinaria dos dosis de la vacuna contra el sarampión en combinación con la triple vírica: la primera dosis de la triple vírica a los 12 meses de edad y la segunda dosis a los 18 meses de edad. El intervalo mínimo entre las dosis es de seis meses como máximo hasta los 23 meses 29 días (CDC 2019b).

Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un lentivirus, perteneciente a la familia *Retroviridae*, transmisible a través de la sangre y otros fluidos corporales (Melhuish y Lewthwaite 2018). Se cree que el VIH se originó en Kinshasa, en la República Democrática del Congo, alrededor de 1920, cuando cruzó de la especie de los chimpancés a los humanos. Aunque se documentaron casos esporádicos de sida antes de 1970, los datos disponibles sugieren que la epidemia actual comenzó a mediados o finales de la década de 1970; en 1980, el VIH podría haberse extendido ya a los cinco continentes (Avert 2019).

La infección por VIH más antigua demostrada se encontró en el plasma recogido de un hombre adulto en Kinshasa, República Democrática del Congo, en 1959 (Melhuish y Lewthwaite 2018). En 1981, se encontraron casos de una rara infección pulmonar llamada neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) en cinco hombres jóvenes, previamente sanos, en Los Ángeles; a finales de año, se habían registrado 270 casos de inmunodeficiencia grave entre hombres homosexuales (Avert 2019).

En junio de 1982, un grupo de casos entre hombres homosexuales en el sur de California sugirió que la causa de la inmunodeficiencia era sexual y el síndrome se denominó inicialmente inmunodeficiencia relacionada con los homosexuales. En septiembre de 1982, el CDC utilizó por primera vez el término sida o síndrome de inmunodeficiencia adquirida (CDC 1982). En enero de 1983, se informó de la existencia del sida entre las parejas femeninas de los hombres que padecían la enfermedad, lo que sugería que podía transmitirse a través de las relaciones sexuales heterosexuales (Avert 2019). En mayo de 1983, los médicos del Instituto Pasteur de Francia informaron del descubrimiento de un nuevo retrovirus denominado virus asociado a la linfadenopatía, que podría ser la causa del sida (Avert 2019).

En abril de 1984, el Instituto Nacional del Cáncer anunció que había encontrado la causa del sida: el retrovirus HTLV-III. En una conferencia conjunta con el Instituto Pasteur, anunciaron que el LAV y el HTLV-III son idénticos y la causa probable del sida (Avert 2019).

En ese momento la historia ha dejado claro que el VIH no se transmite por el aire, el agua o en un vector. El medio ambiente no está relacionado con la enfermedad; sin embargo, si se analiza desde una perspectiva social, hay pruebas contradictorias, ya que el entorno social es incluso ahora un componente clave para transmitir el VIH.

Se estima que en 2016 había 36,7 millones de personas con VIH en el mundo, de las cuales el 53 % se encontraban en África oriental y meridional (Melhuish y Lewthwaite 2018). Alrededor de 19,5 millones de personas con VIH tenían acceso a la terapia antirretroviral (TAR), lo que supone un aumento respecto a los 7,7 millones de 2010 (Habicht et al. 2020). En todo el mundo, el número de casos de VIH ha disminuido, lo que podría deberse a la campaña médica y al acceso al tratamiento, aunque si se analizan los países por separado puede haber diferencias. No hay cambios en América Latina, hay un aumento de las nuevas infecciones en Europa del Este y Asia Central, y un descenso en la región de África oriental y meridional (Melhuish y Lewthwaite 2018).

La infección puede transmitirse por contacto con fluidos corporales infectados, sangre, sexo, y también perinatalmente y a través de la lactancia. Después de la infección, el paciente tiene una amplia replicación del virus en el cuerpo, y el VIH es detectable en el plasma mediante la amplificación del ácido nucleico del ARN viral o la detección de la proteína del núcleo viral p24. En unas cuatro a seis semanas los anticuerpos contra el VIH se hacen detectables y en tres meses los individuos infectados se seroconvierten, lo que puede llevar hasta seis meses. En esta etapa, los pacientes pueden experimentar síntomas leves que pueden descartarse. A continuación, los pacientes pueden permanecer asintomáticos durante varios años antes de que la replicación continua del VIH en el cuerpo humano conduzca a la destrucción, tanto por el virus como por el sistema inmunitario, de la célula efectora inmunitaria clave, el linfocito CD4. La disminución de los linfocitos CD4 da lugar a infecciones oportunistas, que definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) y pueden provocar nefropatía, demencia y cánceres asociados al VIH (Melhuish y Lewthwaite 2018).

La terapia antirretroviral se utiliza actualmente como tratamiento que puede retrasar la presencia del sida, pero no es una cura. Esta terapia ha mejorado drásticamente la esperanza de vida y el pronóstico de los pacientes que viven con la infección por el VIH, y, gracias a ella, la mortalidad en los países industrializados ha disminuido en un 80 %. Existen cinco clases principales de fármacos en uso actualmente: los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de

los nucleósidos (ITIN), los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITIN), los inhibidores de la proteasa, los inhibidores de la integrasa y los inhibidores de la entrada/fusión (Melhuish y Lewthwaite 2018). Estos actúan en diferentes partes del ciclo de replicación del virus y obtienen mejores resultados al combinarlos.

Zika

El zika, un flavivirus transmitido principalmente por mosquitos del género *Aedes*, se descubrió en 1947 en Uganda. Desde la década de 1960 hasta la de 1980, se detectaron infecciones humanas en toda África y Asia, normalmente acompañadas de enfermedades leves. El primer gran brote de la enfermedad causada por la infección del zika se notificó en la isla de Yap en 2007, cuando el virus se desplazó desde el sudeste asiático a través del Pacífico (Kindhauser et al. 2016).

Durante un brote en la Polinesia Francesa, entre 2013 y 2014, el síndrome de Guillain-Barré se relacionó con el zika. En octubre de 2015, la OMS recibió informes de Brasil sobre microcefalia en bebés cuyas madres habían estado expuestas al zika durante el embarazo. A principios de febrero de 2016, se había informado de la transmisión local de la infección en más de 20 países y territorios de las Américas y un brote con miles de casos estaba en marcha en Cabo Verde, en África occidental (Kindhauser et al. 2016). Los mosquitos de la familia *Aedes* se alimentan principalmente por la mañana, y prefieren poner sus huevos en aguas estancadas, como pozos, neumáticos, barriles, entre otros. Estos recipientes aumentan la población de mosquitos, y los hace más propensos a infectar (OPS 2021).

La mayoría de los pacientes con infecciones agudas por el virus del zika son asintomáticos (entre el 60 % y el 80 %) o solo presentan síntomas leves. En las infecciones sintomáticas, lo más común son erupción cutánea (90 %), conjuntivitis (55 % a 82 %), fiebre (65 % a 80 %) y dolor de cabeza (45 % a 80 %). La erupción suele ser maculopapular, y la fiebre suele ser de bajo grado y de corta duración. Otros síntomas y signos comunes son artralgia (65 % a 70 %), mialgia (48 % a 65 %) y dolor retroorbital (39 % a 48 %) (Wolford y Schaefer 2020).

El curso de la enfermedad es, en su mayor parte, autolimitado. El tratamiento consiste principalmente en reposo en cama y cuidados de apoyo, incluido el aumento de la ingesta de líquidos para evitar la deshidratación y la administración de paracetamol para aliviar la fiebre y el dolor (Rawal et al. 2016).

Ébola

El virus pertenece al género del virus del ébola, a la familia *Filoviridae* y al orden mononegavirales. El género virus del ébola está compuesto por virus de

ARN filamentoso, monocatenario y con envoltura. Hay cinco especies del género: de los bosques de Tai, de Sudán, del Zaire, de Bundibugyo y de Reston (Hasan et al. 2019; Kourtis et al. 2015).

El virus del ébola se identificó por primera vez en 1976, cuando se produjeron dos brotes simultáneos: uno en Yambuku, un pueblo cercano al río Ébola, en la República Democrática del Congo, y el otro en una región remota de Sudán. Se desconoce el origen del virus, pero las pruebas actuales indican que los murciélagos frugívoros pueden ser sus huéspedes (WHO 2017a).

Según la OMS, desde el descubrimiento del virus en 1976 y hasta 2012, se han documentado alrededor de 1 850 casos de fiebre hemorrágica del ébola, de los cuales más de 1 200 han sido mortales. En 2013, el virus apareció por primera vez en la historia en África Occidental, y se convirtió en la enfermedad más grave; se han registrado 3 431 muertes y 7 470 infecciones (ABC sociedad 2014). El brote de ébola de 2014-2016 en África Occidental causó 15 261 infecciones y 11 325 muertes (CDC 2020b).

La transmisión simultánea de este virus se produce por dos vías: por transmisión zoonótica, al manipular carne de animales salvajes o por contacto directo con primates no humanos infectados, y de persona a persona, por contacto directo o con fluidos corporales infectados. La sangre, el semen y el vómito son los fluidos corporales más infecciosos o fómites contaminados (Jacob et al. 2020; Khalafallah et al. 2017).

Esta enfermedad se caracteriza por la aparición repentina de fiebre alta, dolor de cabeza, letargo, seguido de anorexia o pérdida de apetito, náuseas, vómitos y dolor de estómago. Otros síntomas incluyen diarrea, dolor en los músculos o articulaciones, dificultad para respirar, sangrado inexplicable (Jacob et al. 2020; Khalafallah et al. 2017).

En la actualidad, no existe un tratamiento antiviral preciso ni una vacuna para la infección por ébola. El protocolo de tratamiento se basa principalmente en una terapia de apoyo y sintomática, junto con la vigilancia de las coagulopatías y la disfunción multiorgánica (Hasan et al. 2019).

Chikungunya

Chikungunya es un término que nace en el grupo étnico Banto, de África, y significa «lo que vierte». La nombraron así porque el principal signo de esta enfermedad es un severo dolor articular. Se originó en la antigua colonia británica de Tanganica (actual Tanzania) durante los años cincuenta (Ribas Freitas et al. 2018). El chikungunya es un virus de ARN del género *Alphavirus* cuya familia es *Togaviridae* (Fundación IO 2021). La forma de transmisión es a través de la picadura de mosquitos que son vectores del virus: *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (OPS 2011).

Hubo muchas epidemias en todo el mundo. La mayor epidemia registrada comenzó en África en 2004 y se extendió a más de 100 países en cuatro continentes; causó más de 10 millones de casos (Suhrbier 2019). Otras epidemias se registraron en Kenia, en 2004 (desafortunadamente no hay número de muertos), en la isla Mauricio en 2006 (no hubo muertos), en la isla Reunión (2006) hubo 255 muertos, en República Dominicana en 2014 hubo seis muertos, en Pernambuco, Brasil (2016), hubo 58 muertos. En Ecuador (2015) hubo dos muertos. Entre 2016 y 2017, se reportaron 195 993 casos en Brasil, con 244 muertes confirmadas (Ribas Freitas et al. 2018).

Una vez que la persona ha sufrido una picadura de mosquito, puede ser asintomática o experimentar una aparición repentina de fiebre, acompañada de dolor articular de moderado a severo, que puede durar incluso años. Comúnmente también implica una erupción maculopapular, predominantemente localizada en el tronco y las extremidades, pero también ocurre con menos frecuencia en la cara, las palmas de las manos o las plantas de los pies (Suhrbier 2019; Wilder-Smith et al. 2017). Por sus síntomas y presentación, el chikungunya puede confundirse con el dengue o el zika, si hay presencia alguna de estas en la zona, o con otras enfermedades febriles tropicales. Esta enfermedad puede complicarse con comorbilidades o coinfecciones que pueden dar lugar a presentaciones atípicas; también se han notificado manifestaciones neurológicas, cardiovasculares, cutáneas, renales y respiratorias (Suhrbier 2019).

El mosquito vector de chikungunya se mantiene en la naturaleza a través de ciclos urbanos y selváticos, en los que intervienen mosquitos vectores y humanos o animales vertebrados huéspedes (Matusali et al. 2019). Por ello, el control del vector se hace obligatorio para prevenir la enfermedad. Esto es particularmente difícil en regiones con bajos ingresos y falta de servicios de agua.

El diagnóstico de la infección por chikungunya debe sospecharse fuertemente en las zonas endémicas o en los viajeros procedentes de las regiones afectadas (Matusali et al. 2019). El virus puede detectarse por el método de transcripción inversa (RT) - PCR de 0 a 7 días de la infección, después de lo cual la detección por PCR se vuelve poco fiable. La IgM se vuelve detectable de 5 a 10 días después del inicio de la infección; la positividad es máxima después de 3 semanas y se mantiene positiva hasta 2-3 meses. El tratamiento consiste en medidas de apoyo, hidratación, antipiréticos y analgésicos; con analgésicos puede continuar y adaptarse en función de la evolución del paciente (Matusali et al. 2019). Todavía no se dispone de vacunas, pero hay muchos estudios en curso.

Virus del Nilo Occidental

La infección por el virus del Nilo Occidental (VNO) es transmitida por mosquitos infectados por flavivirus, los cuales adquieren el virus al picar a un ave infectada. El VNO pasa a la saliva del mosquito y, al picar a un ser humano,

pasaría a la sangre. También podría afectar a animales, como caballos, cerdos, entre otros (WHO 2017b).

Se aisló por primera vez en una mujer en el distrito del Nilo Occidental de , en 1937. En 1953, se identificó en las aves de la región del delta del Nilo. Desde hace más de 50 años se han notificado infecciones humanas atribuibles a este virus en muchos países del mundo (WHO 2017b). En 1999, VNO que circulaba en Israel y Túnez fue importado a Nueva York, y produjo un gran y dramático brote que se extendió por todo el territorio continental de los Estados Unidos de América en los años siguientes (WHO 2017b).

Se ha estimado que más de tres millones de individuos han sido infectados por el VNO en los EE. UU., de los cuales unos 780 000 tenían una enfermedad sintomática (Acharya y Bai, 2016). Los mayores brotes se produjeron en Grecia, Israel, Rumania, Rusia y EE. UU. Los focos se encuentran en las principales rutas migratorias de las aves. En su área de distribución original, el VNO prevalecía en toda África, partes de Europa, Oriente Medio, Asia Occidental y Australia. Desde su introducción en 1999 en EE. UU., el virus se ha extendido y ahora está ampliamente establecido desde Canadá hasta Venezuela (WHO 2017b).

El virus del Nilo Occidental se transmite por la picadura de un mosquito, transfusiones de sangre, trasplantes de órganos y la leche materna (WHO 2017b). Una vez que se produce la infección, los seres humanos son en su mayoría asintomáticos; sin embargo, en aproximadamente el 20 % de los casos la infección por el VNO induce una enfermedad leve con síntomas parecidos a los de la gripe denominada fiebre del Nilo Occidental (FNO), y en menos del 1 % de los casos, principalmente en personas de edad avanzada e inmunodeprimidas, la infección da lugar a una enfermedad neuroinvasiva grave (FNO) que puede provocar la muerte (Lustig et al. 2018).

Debe sospecharse la presencia del VNO en pacientes con síntomas compatibles procedentes de zonas endémicas. La infección aguda en humanos puede diagnosticarse mediante el ARN del VNO, la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qRT-PCR) y las pruebas de anticuerpos específicos, que es el método más utilizado. Los anticuerpos de inmunoglobulina M (IgM) y de inmunoglobulina G (IgG) suelen detectarse al cuarto y al octavo día del inicio de los síntomas, respectivamente (Lustig et al. 2018).

Debido a las características del ciclo del virus y a la forma de transmisión, es importante abordar la participación del control vectorial. La vigilancia de la presencia de mosquitos y aves infectadas es muy importante, ya que la identificación temprana puede prevenir futuros brotes en humanos. No existe un tratamiento específico para la infección por el VNO. El objetivo principal es prevenir el contagio y, en caso de desarrollar la enfermedad, utilizar métodos de apoyo para prevenir o minimizar los posibles daños. No hay ninguna vacuna disponible para los humanos, pero hay muchos estudios en curso para desarrollar una (Lustig et al. 2018).

La rabia

La enfermedad de la rabia, una encefalitis letal causada por lyssavirus, se ha documentado en numerosos registros históricos que se remontan al menos a 4 000 años y que abarcan varios continentes (Fisher et al. 2018).

En 1956 se descubrió un virus patógeno en el cerebro de los murciélagos de la fruta (*Eidolon helvum*) en Nigeria. Las pruebas serológicas disponibles en ese momento lo identificaron como relacionado con el virus de la rabia (RABV), pero distinto de él. Un resultado similar se encontró después de que un hombre sudafricano muriera de una enfermedad similar a la rabia tras la mordedura de un murciélago en 1970. El hallazgo de los lyssavirus del murciélago de Lagos y de Duvenhage fue el primero de una serie de descubrimientos de virus relacionados con el RABV que ahora componen el género *Lyssavirus,* que incluye el RABV (Fisher et al. 2018). La rabia es una zoonosis perfectamente prevenible con la vacuna. Los principales casos se dan en personas vulnerables y pobres de zonas rurales remotas de África, por lo que el acceso a la vacuna o a las inmunizaciones es muy limitado (WHO 2020m).

La rabia se ha documentado en todo el continente americano, incluidas varias islas del Caribe, pero Trinidad es la única isla caribeña con rabia transmitida por murciélagos vampiros. El vínculo entre los murciélagos y la rabia paralítica humana se estableció en 1931 en Trinidad durante una histórica epidemia de rabia multiespecífica (1925-1937) (Seetahal et al. 2013). Aunque no se ha informado de casos de rabia humana asociados a los murciélagos desde 1937, y el último caso notificado de rabia humana transmitida por perros se produjo en 1912, se han producido epizootias periódicas de rabia en la población ganadera, y el evento epizoótico significativo más reciente tuvo lugar en 2010 (Seetahal et al. 2013).

Koury y Warrington (2020) registran cinco etapas de la rabia después de la inoculación:

1. **Etapa de incubación:** es el período definido como una inoculación en la primera aparición de los síntomas.
2. **Etapa de pródromo:** incluye síntomas gastrointestinales inespecíficos, mialgias y fiebres.
3. **Etapa de síntomas neurológicos:** la tercera fase de la rabia es cuando aparecen los síntomas neurológicos. Estos se dividen en tres categorías:
    a. La forma encefálica es la más común y se da en aproximadamente el 85 % de los casos. Los síntomas incluyen hidrofobia o aerofobia, cambios mentales, disfunción autonómica y aumento de los reflejos tendinosos profundos. A veces se produce rigidez de cuello, taquicardia, taquipnea y fiebre.

   b. La forma paralítica se observa en menos del 20 % de los casos. El signo característico es la debilidad, aunque también pueden aparecer trastornos mentales, fiebres continuas y disfunción vesical.

   c. La forma final de la rabia se considera no clásica y es poco frecuente. Suele estar asociada a convulsiones y síntomas motores y sensoriales más profundos.

4. **Etapa no clásica:** es la forma final de la rabia y es poco frecuente. Suele estar asociada a convulsiones y a síntomas motores y sensoriales más profundos.
5. **Etapa de falla multiorgánica:** después de la aparición de la forma 4, sin cuidados de apoyo debido a la insuficiencia cardiopulmonar, la mayoría de los pacientes fallecen en dos o tres días.

No existe una cura segura para la rabia, excepto los cuidados de apoyo. Puede prevenirse antes de que se desarrollen los síntomas latentes. Cuando una persona es mordida por un animal, se debe lavar la herida con agua y jabón para disminuir las posibilidades de infección. La profilaxis posterior a la exposición incluye una dosis de inmunoglobulina antirrábica y cinco dosis de la vacuna antirrábica durante 28 días (Yousaf et al. 2012).

Paperas

Las paperas son un paramixovirus de ARN monocatenario del que solo se conoce un serotipo (Davison y Morris 2020). Pertenece a la familia *Paramyxoviridae* subfamilia *Paramyxoviridae* género *Rubulavirus* (MacLachlan y Dubovi 2011).

La primera descripción escrita de la parotiditis como enfermedad se remonta al siglo V a. C., cuando Hipócrates describió un brote en la isla griega de Thasos, aproximadamente en el año 410 a. C. (Pharmaceutical-technology 2018).

La etiología vírica de las paperas fue finalmente descubierta y documentada por Claud D. Johnson y Ernest W. Goodpasture en 1934. Ellos descubrieron que los monos Rhesus, infectados con un virus encontrado en muestras de saliva tomadas de pacientes que padecían las primeras fases de las paperas, desarrollaban la enfermedad. El virus de las paperas se aisló por primera vez en 1945 y se desarrolló una vacuna inactivada en 1948. El 30 de marzo de 1967, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. autorizó Mumpsvax, una vacuna desarrollada por Maurice Hilleman creada a partir del virus de las paperas que infectó a su hija de 5 años. La vacuna triple vírica fue desarrollada por Hilleman mientras trabajaba en el Instituto Merck de Investigación Terapéutica de Pensilvania, se autorizó en 1971 y se introdujo una segunda dosis en 1989 (Pharmaceutical-technology 2018).

Este virus se transmite por vía respiratoria, por inhalación o por contacto oral con gotitas o secreciones respiratorias infectadas. El período de incubación es de 2 a 4 semanas. La fase prodrómica se caracteriza por síntomas inespecíficos,

como fiebre baja, cefalea y posterior malestar, debido a la fase aguda temprana, en la cual se produce una inflamación de las glándulas parótidas y ocasionalmente de las glándulas submandibulares. Los síntomas suelen resolverse en dos semanas y coincidir con el desarrollo de una respuesta humoral específica para este virus (Gómez et al. 2003; Rubin et al. 2015). Durante la fase aguda establecida, pueden aparecer complicaciones como orquitis, meningitis o encefalitis (Rubin et al. 2015).

Actualmente se dispone de una vacuna contra la parotiditis. La vacuna triple vírica previene la mayoría de los casos de la enfermedad y de las complicaciones causadas por esta; dos dosis de la vacuna tienen una eficacia del 88 % (rango: 66 a 95 %) y una dosis tiene una eficacia del 78 % (rango: 49 a 92 %) (CDC 2020a). Gracias a la introducción de esta vacuna, el número de casos de parotiditis notificados ha disminuido de una media de 34 000 al año a principios de la década de los cincuenta, a menos de 400 casos al año, a principios de los noventa (CCDR 2010). El tratamiento consiste en usar antiinflamatorios térmicos locales. Actualmente se discute si se deben usar antibióticos de amplio espectro para evitar las sobreinfecciones, además de que la parotidectomía se reserva para los casos graves y extremos (García 2014).

Viruela

Esta infección es causada por el virus de la viruela (VARV), que pertenece al género *Orthopoxvirus* de la familia de los poxvirus (Chan-Tack et al. 2019). Se cree que se remonta al Imperio egipcio (siglo III a.C.), basándose en una erupción parecida a la viruela encontrada en tres momias. La primera descripción escrita de una enfermedad que se asemeja claramente a la viruela apareció en China, en el siglo IV. Las primeras descripciones escritas también se encontraron en la India, en el siglo VII, y en Asia Menor, en el siglo X (CDC 2020a). En el siglo XI, las Cruzadas propagaron la viruela en Europa. En el siglo XV, la ocupación portuguesa la introdujo en parte de África Occidental. En el siglo XVI, la colonización europea y el comercio de esclavos africanos importaron la viruela al Caribe y a América Central y del Sur. En el siglo XVII, la colonización europea importó la viruela a América del Norte (CDC 2020a).

La base de la vacunación comenzó en 1796, cuando un médico inglés llamado Edward Jenner observó que las lecheras que habían contraído la viruela de las vacas no mostraban ningún síntoma después de la variolación. En el primer experimento para comprobar esta teoría participaron la ordeñadora Sarah Nelmes y James Phipps, el hijo de 9 años del jardinero de Jenner (CDC 2019a).

En 1959, la Organización Mundial de la Salud (OMS) inició un plan para librar al mundo de la viruela, El Programa de Erradicación Intensificada comenzó en 1967 con la promesa de renovar los esfuerzos. A finales de 1975, Rahima Banu, una niña de 3 años de Bangladesh, fue la última persona en el mundo que adquirió

naturalmente la viruela y la última persona en Asia que tuvo viruela activa (CDC 2019a). El 8 de mayo de 1980, la 33.ª Asamblea Mundial de la Salud declaró oficialmente al mundo libre de esta enfermedad (CDC 2019a). Es posible que la viruela haya sido erradicada, pero quedan reservas del virus en Estados Unidos y Rusia (MacIntyre et al. 2019).

El VARV es altamente contagioso y virulento para los seres humanos, lo que da lugar a la viruela: una enfermedad febril sistémica con una erupción típica y una tasa de mortalidad de alrededor del 30 % tras las infecciones naturales. Las infecciones del tracto respiratorio superior y de la piel/contacto de los humanos con el VARV tienen una incubación de unos 14 días (7-17 días). Las manifestaciones clínicas son el aumento de la temperatura corporal, dolor de espalda, cefalea, vómitos y postración. Se desarrolla una erupción centrífuga y sincronizada en toda la piel, que pasa de ser una erupción macular a papular. En la mayoría de los casos, después de varios días, la erupción se cura, dejando notables signos en la piel. En aproximadamente el 90 % de los casos de viruela ordinaria clasificados por la OMS, la mortalidad se correlaciona positivamente con la extensión de la erupción. Otras formas menos comunes de infección por el VARV son la viruela hemorrágica y la viruela plana (Melamed et al. 2018).

La creación de vacunas y las campañas masivas de vacunación en todo el mundo han sido la clave para erradicar el virus de la viruela. La vacunación se interrumpió y no ha habido un nuevo brote; sin embargo sigue siendo una amenaza porque todavía existe en *stock*. Por eso se han desarrollado estudios en animales para tratar de encontrar un posible tratamiento farmacológico para contrarrestarla. Estos estudios han encontrado grandes dificultades debido a la naturaleza y el estado actual de la enfermedad (Chan-Tack et al. 2019).

Varicela

Los primeros informes sobre erupciones vesiculares del tipo que ahora reconocemos como causadas por el herpes simple y el zóster se remontan a las civilizaciones antiguas. Sin embargo, no fue hasta 1888 cuando se sugirió una relación entre el herpes zóster y la varicela. Establecer este vínculo representó uno de los principales obstáculos en la historia del virus de la varicela zóster. No había ningún animal huésped y esto significaba que gran parte de las pruebas debían obtenerse mediante la observación clínica y epidemiológica. Desde que se demostró la relación, en la década los cincuenta, la llegada del virus vivo atenuado de la vacuna, en 1974, y el aciclovir, en la década los ochenta, han tenido un enorme impacto en la prevención y el tratamiento, respectivamente. La secuencia completa del ADN del virus de la varicela zóster (VZV) se estableció en 1986 (Wood 2000).

Los síntomas prodrómicos en adolescentes y adultos son dolores musculares, náuseas, disminución del apetito y dolor de cabeza, seguidos de una erupción

cutánea, llagas en la boca, malestar general y fiebre baja. En los niños, la enfermedad puede no ir precedida de síntomas prodrómicos y el signo inicial puede ser una erupción o lesiones en la cavidad oral que preceden a la erupción que comienza en la cara, el cuero cabelludo, el torso, la parte superior de los brazos y las piernas. Comienza como un punto rojo y progresa a pequeñas protuberancias, ampollas y pústulas, y finalmente umbilicación y formación de costras (Ayoade y Kumar 2020). Una complicación frecuente es una infección bacteriana secundaria que puede presentarse como celulitis, impétigo o erisipela. Las complicaciones del sistema nervioso central son poco frecuentes, pero pueden presentarse como síndrome de Guillain-Barré o encefalitis (Ayoade y Kumar 2020). El factor ambiental predisponente en estos casos son las familias con niños pequeños que pueden infectar a los adultos o a otras personas en el hogar mediante las diminutas gotas que expulsan las ampollas de los pacientes (CDC 2019d).

En general, el tratamiento es sintomático. Se pueden utilizar cremas o lociones que contengan taninos, zinc, mentol o polidocanol para contrarrestar el picor. También se recomiendan medicamentos orales como los antihistamínicos para frenar el picor. La fiebre y el dolor articular se pueden aliviar con un medicamento como el paracetamol (Information et al. 2019).

Actualmente existe la vacuna triple vírica, cuya primera dosis se administra a los niños entre los 12 y los 15 meses de edad, y la segunda entre los 4 y los 6 años. Si han pasado tres meses desde la primera dosis, se puede optar por administrar la segunda dosis antes (Kota y Grella 2020).

Resfriado común

El resfriado común es la enfermedad más frecuente que afecta al ser humano y está causada por muchos virus.

Metapneumovirus

Un estudio publicado en 2008 en el *Journal of Virology* comparó la genética de los metapneumovirus en humanos y aves y descubrió que la versión humana del virus estaba relacionada con las cepas encontradas en las aves. Los datos del análisis del estudio sugieren que la versión aviar podría haber pasado a los humanos hace unos 200 años (Brennan 2017; Society for General Microbiology 2008).

Rhinovirus

Aunque anteriormente se creía que había tres especies de rinovirus humanos (el HRV-A, el HRV-B y el HRV-C), los datos del estudio de 2009 sugieren la existencia de una cuarta: el HRV-D. También sugiere que las cepas HRV-A y HRV-C compartían un ancestro común y estaban estrechamente relacionadas con el grupo HRV-B. Los HRV guardan relación estrecha con los enterovirus humanos (HEV), que son virus que infectan principalmente el tracto gastrointestinal (Brennan 2017; Society for General Microbiology 2008). Las estaciones

preferidas para el virus son el otoño y el invierno, pero puede transmitirse en cualquier momento del año y su transmisión puede reducirse mediante un lavado de manos adecuado y evitando el contacto con personas que presenten síntomas respiratorios (CDC 2019).

Los principales síntomas del resfriado común son secreción nasal, fiebre leve, tos y a veces dolor de garganta, mientras que los de la gripe son fiebre alta, mialgia, dolor de cabeza, dolor de garganta y debilidad general (Lee 2019).

No se dispone de agentes antivirales eficaces para tratar el resfriado común, y los tratamientos eficaces para los síntomas de la gripe se limitan al ipratropio intranasal, los analgésicos, los descongestionantes con o sin antihistamínicos, y el zinc (DeGeorge et al. 2019). Ha sido difícil producir vacunas para prevenir el resfriado común debido a los numerosos virus implicados (Simancas et al. 2017).

Coronavirus

Los coronavirus son virus que contienen un genoma de ARN de sentido positivo, monocatenario y no segmentado, de un tamaño aproximado de 26-32 kb. Pertenecen al orden nidovirales, al suborden *Cornidovirineae* y a la familia *Coronaviridae*, que a su vez se divide en dos subfamilias, la *Letovirinae*, que incluye el género *Alphaletovirus*, y la *Orthocoronavirinae*, que se divide en cuatro géneros: *Alphacoronavirus* (αCoV), *Betacoronavirus* (βCoV), *Gammacoronavirus* (γCoV) y *Deltacoronavirus* (δCoV) (Helmy et al. 2020).

Síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)

El MERS-COV es un virus perteneciente al género *Betacoronavirus* subgénero *Merbecovirus* (Helmy et al. 2020). Fue aislado de un paciente saudí con síndrome respiratorio agudo severo en junio de 2012 y el virus fue posteriormente denominado coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Desde entonces, se han notificado múltiples brotes en la península arábiga o se han relacionado epidemiológicamente con ella. Hasta el 18 de abril de 2016, las autoridades saudíes notificaron un total de 1 386 casos, de los cuales 587 fallecieron (Mohd et al. 2016).

La mayoría de los primeros casos índice de MERS tuvieron contacto con camellos dromedarios, de hecho, las cepas de MERS-CoV aisladas en camellos eran casi idénticas a las aisladas en humanos. Además, los anticuerpos específicos contra el MERS-CoV eran altamente prevalentes en camellos de Oriente Medio y África; y en Asia era prevalente en murciélagos (Cui et al. 2019).

El análisis de la secuencia genómica indicó que el MERS-CoV, el coronavirus HKU4 de los murciélagos *Tylonycteris* y el coronavirus HKU5 de los murciélagos *Pipistrellus* están filogenéticamente relacionados, y que se encontraron MERSr-CoV en al menos 14 especies de murciélagos de dos familias; Esto apoya la hipótesis de que el MERS-CoV se originó en los murciélagos (Cui et al. 2019).

Los síntomas iniciales son inespecíficos y corresponden a fiebre o fiebre baja, escalofríos, faringitis, tos no productiva y disnea. En los casos de mal pronóstico, el deterioro respiratorio se produce en 3-4 días. En cuanto a los estudios de imagen, se observa una neumonía focal o generalizada similar al síndrome de dificultad respiratoria aguda (Al Hajjar et al. 2013; Reina y Reina 2015). Según Reina y Reina (2015), el 50 % de los pacientes desarrollan insuficiencia renal aguda, de los cuales 15 % necesitan un trasplante de riñón, y 25 % presentan síntomas intestinales como diarrea, náuseas y vómitos.

Desde 2012 hasta el 30 de septiembre de 2019, el número total de casos de infección por MERS-CoV en el mundo confirmados por laboratorio que se han notificado a la OMS es de 2 468, de los cuales 851 fueron mortales (WHO 2019a). Hasta el momento, no existe un tratamiento eficaz y específico para el MERS-CoV ni para ninguna otra infección por coronavirus. El tratamiento disponible está dirigido a medidas de apoyo que incluyen soporte respiratorio y circulatorio; preservación de la función renal, hepática y neurológica, y prevención de infecciones secundarias (Modjarrad 2016; Reina y Reina 2015).

SARS-CoV-1 y la primera pandemia causada por un coronavirus

El SARS-COV-1 se originó el 16 de noviembre de 2002 con el primer caso conocido, registrado en Guangdong, provincia de China. El agente etiológico es un coronavirus de origen zoonótico, ya que se supone que se adquirió a través de la ingestión de carne de civeta (huésped intermediario) en los mercados chinos (Wenzel 2020). El virus produjo un brote de neumonía atípica en los primeros infectados; sin embargo, las autoridades chinas no le dieron la importancia necesaria y posteriormente, en Heyuan, ciudad de Guangdong, se diagnosticaron 152 personas con neumonía atípica, de las cuales murieron cinco (Thompson 2003). Las autoridades prohibieron todo tipo de información al respecto (30 de enero de 2003), pero el 1 de febrero un nuevo brote en Zhongshan y Guangzhou las obligó a dar una rueda de prensa sobre la extraña epidemia. Esa vez el paciente fue un comerciante apodado «Rey Veneno», ya que infectó a un gran número de profesionales de la salud en varios hospitales de estas zonas, uno de ellos el doctor Liu Jianlun, que posteriormente infectó a personas de varias nacionalidades en un hotel de Honk Kong (21 de febrero). Así el virus se extendería a diferentes países como Vietnam, Canadá, Estados Unidos, Irlanda y Singapur. El 26 de febrero, un paciente chino-estadounidense fue hospitalizado en el Hospital Francés de Hanoi, Vietnam, donde el doctor Carlo Urbani, infectólogo y epidemiólogo italiano, analizó la situación e informó a las autoridades vietnamitas sobre esta nueva enfermedad y cómo combatirla (9 de marzo de 2003) (Thompson 2003). El 12 de marzo de 2003, la OMS emitió una alerta mundial de la epidemia de SARS y el 11 de julio de 2003

se evidenció el último infectado. La epidemia dejó 812 muertos y 8 439 afectados hasta la fecha (WHO 2003).

Aunque el SARS-COV-1 no es tan contagioso como el SARS-COV-2, su transmisión representa una amenaza para la salud. El SARS-COV-1, al igual que otros coronavirus, se transmite mediante las gotitas respiratorias infectadas, que también permanecen viables durante muchos días en superficies lisas (acero inoxidable, plástico, vidrio) y a una temperatura y humedad menores. Por lo tanto, la transferencia de la infección desde las superficies contaminadas a la mucosa de los ojos, la nariz y la boca a través de las manos sin lavar es una posible vía de transmisión (Cevik et al. 2020).

Una vez infectados, los coronavirus suelen causar enfermedades respiratorias, gastrointestinales y del sistema nervioso central generalizadas en los seres humanos y otros animales. Además, en lo que respecta a las enfermedades respiratorias, puede provocar inicialmente una neumonía atípica progresiva y potencialmente letal, con síntomas clínicos que incluyen fiebre, fatiga, malestar, linfopenia y, en algunos casos, también diarrea (Junior et al. 2020). Los pacientes de edad avanzada, los inmunodeprimidos, las comorbilidades o las coinfecciones pueden representar un riesgo para desarrollar una enfermedad grave.

En la actualidad no existe todavía un tratamiento específico para la infección por SARS-COV-1. El diagnóstico precoz de la infección es importante para iniciar una cuarentena y aislar a los pacientes para disminuir la transmisión del virus. El tratamiento se basa en el estado clínico del paciente y en sus necesidades (Junior et al. 2020). Hay muchos estudios sobre la medicación viral que podría funcionar contra el SARS-COV-1 y otras formas de coronavirus.

COVID-19, la pandemia contemporánea causada por el virus del SARS-CoV-2

La enfermedad del COVID-19 está causada por uno de los tres coronavirus zoonóticos (SARS-CoV-2) que probablemente encontró un intermediario animal entre el murciélago y el hombre en Wuhan, China. A mediados de diciembre de 2019, las autoridades sanitarias de Wuhan detectaron algunos casos de neumonía atípica. Se descubrió que estaba causada por este coronavirus de ARN, que logró mutar desde sus reservorios animales hacia el humano en alguno de los lugares de alto contacto entre humanos y animales, como mercados húmedos, fincas avícolas o granjas de animales exóticos (Ortiz-Prado et al. 2020a).

Las investigaciones posteriores descubrieron que el agente etiológico era un virus RNA relacionado con la misma familia de coronavirus que causó el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y la pandemia del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) durante 2003 y 2012, respectivamente (Ortiz-Prado et al. 2019a).

El origen específico de esta nueva pandemia no se conoce del todo. Al principio del brote se creyó que se produjo un salto viral entre un animal salvaje y un ser humano en uno de los mercados húmedos más poblados de Wuhan, China, durante noviembre de 2019. Las investigaciones posteriores se centraron en identificar qué animales eran los responsables de estas nuevas enfermedades zoonóticas Aunque todavía no está claro qué animal es el huésped intermediario, es bien sabido que los murciélagos son los principales reservorios de este tipo de virus y que probablemente surgieron en una de las granjas locales de animales salvajes (Ortiz-Prado et al. 2019a). Hasta el 11 de marzo de 2020, fecha en la que la Organización Mundial de la Salud calificó la situación de pandemia, se registraron 118 000 casos en 114 países, con 4 291 muertes. Es la primera pandemia causada por un coronavirus que logra llegar a la escala a la que ha llegado la enfermedad del COVID-19 (Khedkar y Patzak 2020).

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de las gotitas y aerosoles respiratorios, muy improbablemente por contacto directo y definitivamente no hay datos aún que sugieran un contagio por heces o sangre aunque se ha encontrado el virus en estos dos productos biológicos (Khedkar y Patzak 2020).

El período de incubación de esta enfermedad oscila entre 1 y 14 días, aunque el promedio es de 4-7 días. Los pacientes infectados pueden curarse asintomáticos y también pueden transmitir el virus durante este período. La enfermedad por coronavirus en 2019 se presenta con síntomas leves similares a los de la gripe o del resfriado común en la mayoría de los niños y adultos. Sin embargo, síntomas extraños como la ageusia y la anosmia, o más graves como la diarrea, la tos seca, la dificultad respiratoria, la fiebre alta, la cianosis y el tiraje intercostal son características clínicas comunes del COVID-19 moderado o severo, que degenera en una neumonía viral. Aunque la gran mayoría de los gravemente afectados son pacientes de mayor edad o con otras comorbilidades, jóvenes y personas sin comorbilidades previas pueden desarrollar un síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria, fallo orgánico múltiple e incluso la muerte (Khedkar y Patzak 2020).

En la actualidad no existe un tratamiento específico para la infección por el SARS-CoV-2. El aumento de las medidas de prevención, el uso de equipos de protección, la correcta desinfección, el lavado de manos y el distanciamiento social han sido claves para evitar el contagio viral. Actualmente, no existe un tratamiento antiviral eficaz contra el COVID-19; sin embargo, la dexametasona y otros corticoides son la base más efectiva para el manejo clínico de los pacientes moderados o graves (Recovery Collaborative Group 2021). Algunos antivirales, como el remdesivir, y algunos biológicos, como el tocilizumab, han mostrado algún efecto beneficioso en casos específicos de pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con rápida progresión (Khedkar y Patzak 2020). Asimismo, más de 100 vacunas están en alguna de las fases de investigación clínica.

El 2 de diciembre de 2020, el Reino Unido se convirtió en el primer país del mundo en aprobar la vacuna contra el coronavirus de Pfizer/BioNTech para su uso generalizado. El 8 de diciembre, Margaret Keenan, de 90 años, se convirtió en la primera paciente en recibir la vacuna en el Hospital Universitario de Coventry (Gallagher 2020).

Luego de la primera dosis administrada en diciembre 2 de 2020, y según datos de Bloomberg.com, la mayor campaña de vacunación de la historia ha logrado administrar, hasta hasta el 7 de noviembre de 2021, más de 6 billones de dosis a nivel mundial, en más de 200 paises. En promedio, la vacunación avanza a pasos agigantados; el récord de dosis administradas en un solo día es de unos 37 millones (Bloomberg 2021).

Cronología de la pandemia del COVID-19

El Centro para el Control de Enfermedades en China (CDCC) informó que, durante la última semana de diciembre de 2019, se observaron los primeros casos de neumonía atípica en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei, en China Central (Matta et al. 2020) Días después, luego de que se informó de los primeros casos, las autoridades sanitarias chinas decidieron cerrar el «mercado húmedo» de Huanan, ya que algunas investigaciones sugieren este lugar como la probable fuente inicial de contagio (Rothan y Byrareddy 2020). Durante la primera semana de enero de 2020, las autoridades chinas anunciaron que la nueva neumonía atípica no fue causada ni por el coronavirus del SARS ni por el MERS, sino por una nueva variante de la familia *Coronaviridae*, un virus recién descubierto nombrado SARS-CoV-2 (Rothan y Byrareddy 2020).

El 11 de enero, se notificó la primera muerte relacionada con el SARS-CoV-2 y, un día después, un grupo de investigadores chinos reveló el genoma del virus implicado en el brote de neumonía de Wuhan. Desde el caso inicial notificado en China, el virus SARS-CoV-2 se propagó por todo el mundo. Al comienzo del brote comenzó a moverse a través de Asia, pero solo unos días después se notificaron los primeros casos sospechosos en Europa y América del Norte. El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró esta enfermedad una pandemia (Dong et al. 2020).

Desde el primer caso y utilizando las últimas cifras del 17 de junio de 2021, más de 177,3 millones de personas han sido infectadas con el virus. Ha causado más de 3,81 millones de muertes en más de 210 países de todo el mundo hasta junio del 2021 (COVID map, Johns Hopkins University 2021).

Tabla I-1

Resumen de enfermedades infecciosas

Nombre de la enfermedad	Agente etiológico	Lugar de origen	Fechas de pandemia	Número de muertes por pandemia	Número básico de reproducción r0
Rabia	Género Lyssavirus, familia Rhabdoviridae.	Asia y África	Ninguno	60 000 por año	1,2
SARS-CoV-1	Coronavirus	Guangdong, China	16 de noviembre de 2002 - 11 de julio de 2003	812	2,75
Malaria	Plasmodium vivax, Plasmodium falciparum, Plasmodium malariae, Plasmodium ovale.	África	2002-2005	2002: 911 230 2003: 934 048 2004: 934 544 2005: 927 109	R 0> 1
Rubéola	Familia Togaviridae y género Rubivirus	EE. UU.	Desde 1964-1965	Hubo 2 100 muertes neonatales y más de 11 000 abortos	6 a 7

	Tasa de mortalidad por grupo de edad	Método de transmisión	Cfr %	Tratamiento disponible	Vacunas
	40 % Niños menores de 15 años	Mordedura de un animal con rabia.	Casi el 100 %	Inmunoglobulina antirrábica y limpieza de heridas.	Vacuna contra la rabia.
	0-24: 0 % 25-44: 6 % 45-64: 15 % > 65: 52 %	Aerosoles, secreciones, contacto con superficies contaminadas.	9,6-10 %	Antibióticos (azitromicina, aminoglucósidos, ceftriaxona, doxiciclina y ciprofloxacina) y antivirales (ribavirina y oseltamivir).	Se ha descubierto una vacuna experimental, pero no se ha utilizado ni aprobado.
	Muerte por edad en 2017 (mundo) Menores de 5 años: 354 294 5-14 años: 54 342 15-49 años: 108 969 50-69 años: 71 239 70 años: 30 982	Transmisión a través de la picadura del mosquito anopheles hembra infectado.	Tasa de letalidad del 0,45 % al número estimado de casos para los países de la región de África y un CFR del 0,3 % para los casos de otras regiones.	Tratamiento de P. falciparum no complicado: • Arteméter + lumefantrina • Artesunato + amodiaquina • Artesunato + mefloquina • Dihidroartemisinina + piperaquina. Tratamiento de P. vivax, P. ovale, P. malariae o P. knowlesi sin complicaciones: • Arteméter - lumefantrina • Cloroquina • Quinina	La vacuna RTS, S / AS01 (RTS, S) es la única hasta la fecha.
	La mortalidad varía del 50 % al 60 % en niños menores de 6 años.	El virus se transmite por el aire por contacto cercano, estornudos, superficies contaminadas o tos.	9,7 %	Los niños deben recibir 2 dosis de la vacuna MMR: Primera dosis: de 12 a 15 meses de edad. Segunda dosis: 4 a 6 años.	Las vacunas con licencia oficial en 1969 fueron reemplazadas en los EE. UU. por la nueva vacuna RA27 / 3, Otras vacunas (HPV-77 y Cendehill). La vacuna Plotkin también reemplazó a la vacuna contra la rubéola original, la vacuna combinada MMR, que se usa actualmente.

Nombre de la enfermedad	Agente etiológico	Lugar de origen	Fechas de pandemia	Número de muertes por pandemia	Número básico de reproducción r0
Paperas	Paramyxovirus	Grecia	2006 2016 2017 2019	Ninguno	12 a 18
Varicela	Varicela zóster (virus del herpes humano tipo 3)	África y Europa	N uno	4 200 muertes cada año	10 a 12
Sarampión	Virus de la familia Paramyxoviridae del género Morbillivirus	África y Europa	1980-1989 1990-1993 2000-2013	1980: 2,6 millones de muertes 2000: 545 000 muertes 2013: 147 500 muertes 2017: 110 000 muertes	12 a 18
MERS	MERS-CoV es un virus perteneciente al género Betacoronavirus subgénero Merbecovirus.	Arabia Saudita	Surgió en julio de 2011 (la densidad posterior más alta del 95 % entre julio de 2007 y junio de 2012).	Más de 800 muertes	<1

	Tasa de mortalidad por grupo de edad	Método de transmisión	Cfr %	Tratamiento disponible	Vacunas
	0 02-0 3 %	Aerosoles, contacto con saliva infectada y fómites	1,40 %	Preventivo: vacuna; sintomático: terapia de apoyo	MMR, MMRV.
	0 ,31 por millón de habitantes. El 88 % tiene menos de 15 años; por lo tanto, el 12 % En el caso del herpes zóster, es del 64 % en los mayores de 50 años.	Se transmite al tocar o inhalar partículas de virus de las ampollas de la varicela, a través de gotitas que llegan al aire cuando se habla o respira.	Aprox. 30 % en recién nacidos y 0,02 % en adultos.	Antivirales (principalmente se administra aciclovir), como complemento de otros síntomas, se pueden administrar antipiréticos, antiinflamatorios y antihistamínicos.	MMR
	Niños menores de 5 años con una tasa de mortalidad del 15 % al 25 %	Se transmite por contacto directo con secreciones nasales o faríngeas infectadas (tos, estornudos, por gotitas respiratorias).	25 % en menos de 5 años	No existe un tratamiento específico. Las complicaciones se pueden reducir con buena nutrición e ingesta de líquidos. En caso de neumonía y otitis administrar antibióticos.	MMR
	38 9 %	Se transmite de dromedarios infectados a las personas.	20 % y 40 % en Corea en 2015.	Hasta ahora, no existe un tratamiento efectivo y específico para MERS- CoV.	En curso.

Nombre de la enfermedad	Agente etiológico	Lugar de origen	Fechas de pandemia	Número de muertes por pandemia	Número básico de reproducción r0
Plaga	Yersinia pestis	Primera: Asia o Etiopía	541-601	Primera pandemia: 40 millones	Primera: 1 y 1,2
		Segunda: Catay (China)	1346-1400	Segunda pandemia: 200 millones	Segunda: 1,2 y 1,3
		Tercera: Yunnan (China)	1855-1905	Tercera pandemia: 10 millones	Tercera: 1 y 1,2
COVID-19	Orden Nidovirales, suborden Cornidovirineae y familia Coronaviridae	Wuhan-China	2019	1,08 millones a la fecha	5,7-8,4

	Tasa de mortalidad por grupo de edad	Método de transmisión	Cfr %	Tratamiento disponible	Vacunas
	Primera y segunda: 80 % en todos los grupos de edad Tercera: entre 30-100 % sin tratamiento	Vector (pulgas de rata negra), contacto con fluidos corporales infectados e inhalación de gotitas respiratorias	1ra pandemia: cercana al 100 %. 2da pandemia: peste bubónica entre 50-70 %, peste neumónica 100 % y peste septicémica 100 %. 3ra pandemia 30-60 % en peste bubónica y siempre fatal en peste neumónica no tratada.	Antibióticos como estreptomicina, gentamicina, ciprofloxacina, etc. Además de oxígeno, líquidos y asistencia respiratoria.	En la actualidad no existe una vacuna eficaz disponible.
	0-9 años = 0 0 % 10-39 años = 0 2 % 40-19 años = 0 4 % 50-59 años = 1 3 % 60-69 años = 3 6 % 70-79 años = 8 % 80 o más = 14 8 %	Aerosoles, secreciones, contacto con superficies contaminadas.	15 %	No existe un tratamiento específico para la infección por SARS-CoV-2. El auge de las medidas de prevención, el uso de equipos de protección, la correcta desinfección, el lavado de manos y el distanciamiento social han sido la clave para prevenir las infecciones virales.	Pfizer y BioNTech (dos dosis), Oxford-AstraZeneca (dos dosis), Sputnik V (dos dosis), Sinovac (dos dosis) y CanSino (una dosis).

Nombre de la enfermedad	Agente etiológico	Lugar de origen	Fechas de pandemia	Número de muertes por pandemia	Número básico de reproducción r0
Chikungunya	Es un virus de ARN del género alphavirus, familia Togaviridae.	Descubiertos en la antigua colonia británica de Tanganica (Tanzania) durante la década de 1950.	Epidemias: Kenia 2004 Isla Reunión 2006 Mauricio 2006 Ahmedabad 2006 Port Balir 2006 Matinica 2014 Guadalupe 2014 Rep. Dominicana 2014 Ecuador 2015 Rio Grande do Norte 2016 Pernambuco 2016	 Sin datos 255 0 0 0 83 67 6 2 37 58	R0 = 1-9
Tos ferina	Bordetella pertussis y Bordetella parapertussis	Asia	A principios de 1550, y después de cada 5 a 10 años hasta la fecha.	300 000 - de 400 000 por año	R0 = 12-16
Influenza A	Más común: A (H1N1) Familia Orthomyxoviridae.	Primer caso reportado de A (H1N1) en Veracruz, México.	2009-2019	151,700-575,400 muertes	1,01-1,29
Influenza A	Familia Orthomyxoviridae (H3N2).	Hong Kong 1968	1968 - 1969	1 millón	1,4 %

	Tasa de mortalidad por grupo de edad	Método de transmisión	Cfr %	Tratamiento disponible	Vacunas
	La tasa de mortalidad es entre 0,3 y 1 paciente por cada mil casos. El mayor riesgo de transmisión en el período intraparto, la tasa de transmisión vertical puede alcanzar el 49 %. Los individuos > 65 años tenían una tasa de mortalidad 50 veces mayor que la de los adultos más jóvenes (<45 años)	A través de la picadura de mosquitos vectores: Aedes aegypti y Aedes albopictus.	Se puede calcular un CFR del 4,9 % para la ciudad de Ahmedabad, India, durante la epidemia de chikungunya de 2006.	No existe un tratamiento específico. El tratamiento es sintomático.	Vacunas en desarrollo: • USAMRIID Salk: segunda fase (completada) de ensayos clínicos, que utiliza virus atenuados mediante pases en cultivo celular. • Los ensayos clínicos de segunda fase del NIAID utilizan partículas similares a virus (VLP). • USAMRIID, ensayos clínicos de primera fase, utiliza virus inactivados. • Themis Bio, ensayos clínicos de primera fase, utiliza virus del sarampión recombinante (cepa Schwartz) que expresa VLP.
	Niños menores de 4 años: 0,08 muertes por cada mil nacidos vivos. Más de 4 años: 0,03 % por cada mil nacidos vivos.	Aire, gotas al hablar, toser, etc. Contacto con superficies contaminadas.	4 % en niños menores de 12 meses. En los países en desarrollo es del 12 %.	Supresores de la tos (codeína), antibióticos (eritromicina), gammaglobulina hiperinmune, hidratación.	Prevención con vacuna DTP, (difteria, tétanos, tos ferina).
	Tasa de mortalidad de 0 001 a 0 007 80 % en menores de 65 años	Gotas respiratorias Contacto con fómites contaminados.	0.1 % para influenza estacional	• Oseltamivir • Zanamivir • corticosteroides Nuevo: • favipiravir	La vacuna tetravalente contra la influenza se recomienda anualmente
	1 2 % en personas entre 0 y 56 años	Gotas respiratorias. Contacto con fómites contaminados.	0,1 % para influenza estacional	• Oseltamivir • Zanamivir • corticosteroides Nuevo: • favipiravir	La vacuna tetravalente contra la influenza se recomienda anualmente.

Nombre de la enfermedad	Agente etiológico	Lugar de origen	Fechas de pandemia	Número de muertes por pandemia	Número básico de reproducción r0
Fiebre Amarilla	RNA virus de la fiebre amarilla, arbovirus del género Flavivirus, familia Flaviviridae.	África	Las principales epidemias fueron: Angola (2015-2016) República Democrática del Congo (2016) Sudán (2012-2013)	30 000 muertes al año	5,2-7,1
Cólera	Vibrio cholerae	India	Primera: 1815-1838 Segunda: 1829-1848 Tercera: 1852-1859 Cuarta: 1863-1875 Quinta: 1881-1896 Sexta: 1899-1923 Séptima: 1961- en curso	1 110 000 275 220 31 033 000 4 120 000 5 298 600 6 800 000 7 132 996	1,7-2,6
Tuberculosis	Mycobacterium tuberculosis	Europa-África	Ninguno	Ninguno	1,75

	Tasa de mortalidad por grupo de edad	Método de transmisión	Cfr %	Tratamiento disponible	Vacunas
	Los niños y los ancianos tienen un mayor porcentaje de empeoramiento y muerte.	Picadura de mosquito infectado por Aedes aegypti.	50 %	Atención hospitalaria, analgésicos y antibióticos para las infecciones bacterianas producidas.	Vacunas vivas atenuadas con virus de linaje 17D administradas en una sola dosis.
	<1 año: 5 % 1-4 años: 10 % 5-14 años: 17 % 15-30 años: 22 % 31-59 años: 31 % 60+ años: 15 %	Fecal-oral	Población general y áreas sin riesgo: 1-2,4 % Zonas y personas en riesgo: > 5 %	Rehidratación oral Corrección de electrolitos Antibióticos: Doxiciclina	ShancholTM o Euvichol®: 65 % de protección durante 5 años. Dukoral (para viajeros a países de riesgo): 65 % de protección durante 2 años.
	Hombres> 15 años: 57 % Mujeres> 15 años: 32 % Niños menores de 15 años: 11 %	Se transmite por el aire cuando las personas que tienen tuberculosis activa, tosen o estornudan.	10 % (2020)	TB sensible a fármacos: 6 meses con uno de los 4 antibióticos de primera línea: isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. Resistencia a la rifampicina y tuberculosis multirresistente: 4 opciones: • dosis semanal de rifampicina e isoniazida durante 3 meses; • dosis diaria de rifampicina e isoniazida durante 3 meses; • dosis diaria de rifampicina durante 3-4 meses; • dosis diaria de isoniazida durante al menos 6 meses.	Prevención de BCG en niños. Vacuna de fase II: M72 / AS01E para adultos de prevención postexposición.

Nombre de la enfermedad	Agente etiológico	Lugar de origen	Fechas de pandemia	Número de muertes por pandemia	Número básico de reproducción r0
Fiebre zika	Virus ARN, género Flavivirus, familia Flaviviridae	Bosque de Zika - Uganda	2015- Brasil	3 casos confirmados de fallecimiento, 47 muertes fetales confirmadas como sugestivas de infección congénita.	Entre 3 y 6
Leptospirosis	Leptospira interrogans, familia Leptospiraceae	Alemania	Ninguno	1 000 muertes por año	0,47 - 0,38
Virus del Nilo	Flavivirus	Uganda - África	1999-2010 EE. UU.	2330 (5 %)	R0 <1
VIH	Retrovirus	África	1981-2020	33,3 millones	2-5

	Tasa de mortalidad por grupo de edad	Método de transmisión	Cfr %	Tratamiento disponible	Vacunas
	-	Picadura de mosquito Aedes. Transmisión sexual.	8,3 %	No existe un tratamiento antiviral. Tratamiento sintomático Analgésicos y antipiréticos.	No existe una vacuna actual. Aproximadamente 40 vacunas en proceso y en diferentes fases de estudio.
	Asia central = (0 12 - 0 49) / Asia meridional (0 41 - 1 71) / Oceanía = (3 56 - 17 11) /	Contacto con agua contaminada	6,85 %	Penicilina / Antibióticos orales	Vacunas solo para situaciones epidemiológicas específicas.
	<10 = 0 03 10-19 = 0 09 20-29 = 0 15 30-39 = 0 25 40-49 = 0 42 50-59 = 0 52 60-69 = 0 66 ≥70 = 1 13	Picadura de mosquito infectado, transfusiones de sangre, trasplante de órganos, leche materna, transmisión transplacentaria.	5 %	Tratamiento sintomático	Ninguno
	61% en adultos mayores de 51,3 años	Fluidos corporales de la persona infectada (sangre, leche materna, semen o secreciones vaginales), así como la transmisión materno infantil.	100 %	Terapia antirretroviral estándar: 2 inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INRI) + 1 inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la integrasa. La terapia antirretroviral de segunda línea para adultos consiste en dos INRI más un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir.	Ninguno

Nombre de la enfermedad	Agente etiológico	Lugar de origen	Fechas de pandemia	Número de muertes por pandemia	Número básico de reproducción r0
Resfriado común	Rinovirus y coronavirus	Egipto	Sin datos	Ninguno	1,3
Ébola	Familia *Filoviridae*, género *Ebolavirus*	Sudán del Sur y República Democrática del Congo	Primera: Guinea, 2013 Segunda: Malí, 2014 Tercera: Reino Unido, 2014 Cuarta: Italia, 2015 Quinta: República Democrática del Congo, 2017	11 300	2-3
Encefalitis japonesa	El virus de la encefalitis japonesa (JEV) es miembro de la familia *Flaviviridae*.	Japón	1997	335	1,84 (3,0528-0,6293)

	Tasa de mortalidad por grupo de edad	Método de transmisión	Cfr %	Tratamiento disponible	Vacunas
		Secreciones de la nariz y garganta, tos, estornudar, besar los labios, compartir cubierto y tocar objetos contaminados.		El tratamiento se basa en consejos y medidas domiciliarias, y tratamiento sintomático. Uso de antibióticos con la presencia de criterios clínicos muy restringidos de sospecha de sobreinfección.	Ha sido difícil producir vacunas para prevenir el resfriado común, debido a la gran cantidad de virus involucrados.
	La tasa de mortalidad está entre el 50 %;	Transmisión zoonótica, por relaciones sexuales, contacto directo, contacto con secreciones o membranas mucosas, contacto con materiales contaminados.	44 %	No existe un tratamiento específico aprobado.	No existe una vacuna autorizada disponible para su uso en humanos.
	<5 años: 10,75 % 6-15 años: 11,65 % > 16 años: 13,2 %	Picadura por un vector: *Culex tritaeniorryncus*	25 %	Terapia de apoyo.	Vacuna purificada e inactivada obtenida de cerebro de ratón (cepas Nakayama o Beijing). Vacuna inactivada obtenida de cultivos celulares (cepa Beijing P-3). Vacuna viva atenuada obtenida de cultivos celulares (cepa SA 14-14-2).

Nombre de la enfermedad	Agente etiológico	Lugar de origen	Fechas de pandemia	Número de muertes por pandemia	Número básico de reproducción r0
Poliomielitis	Poliovirus, género enterovirus.	Desconocido	1956	650	5-7
Viruela	Variola virus (VARV), que pertenece al género *Orthopoxvirus* de la familia *poxvirus*.	10 000 a. C. en el noreste de África	735-737 1519-1520 1633-1634 1634-1640 1677-1678 1702-1703 1707-1709 1721-1722 1733-1734 1738-1739 1760-1761 1763-1764 1775-1782 1788-1789 1789-1790 1828-1829 1831-1834 1837-1838 1840-1841 1857-1858 1862-1863 1870-1875 1885-1886 1924-1925 1974-1975	2 000 000+ 6 000 000+ 1 000 15 000-25 000 750-1 000 1 300 18 000 844 Sin datos 11 700 730-940 Sin datos 11 000 Sin datos Sin datos 19 000 Sin datos 17 000 Sin datos Sin datos 32 000 500 000 3 164 500 15 000	5-7

	Tasa de mortalidad por grupo de edad	Método de transmisión	Cfr %	Tratamiento disponible	Vacunas
	<5 años: 10 %	Vía fecal-oral principalmente. Agua y alimentos contaminados. A veces de persona a persona.	7,20 %	Cuidados paliativos	Vacuna oral contra la poliomielitis (OPV). Vacunas antipoliomielíticas orales monovalentes (mOPV1 y mOPV3). Bivalente oral de la poliomielitis vacuna (bOPV). Vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV).
	En los adultos es del 30 % y en los niños es del 40-50 %	A través de gotas de saliva del contacto entre personas y fómites contaminados.	1-10 %	Actualmente no hay tratamiento, solo se tratan los síntomas.	BCG

Fuente: Realizada por autores de distintas fuentes.

CAPÍTULO II

Virus del SARS-CoV-2

Jorge Eduardo Vásconez
Claire Muslin
Esteban Ortiz-Prado[1]

1 Todos los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Los coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. La clasificación actual de coronavirus reconoce 39 especies en 27 subgéneros, que pertenecen a la familia *Coronaviridae* (Ortiz-Prado et al., 2020). De esos, se sabe que al menos siete coronavirus causan infecciones respiratorias en humanos. Cuatro de estos virus pueden causar síntomas similares a los de un resfriado común. Aquellos que infectan a los animales pueden evolucionar y volverse infecciosos para los humanos. Tres ejemplos recientes de estos saltos virales incluyen el virus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, responsables de causar el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y la enfermedad por coronavirus, descubierta más recientemente durante 2019 (COVID-19), respectivamente (Ortiz-Prado et al. 2020).

Taxonomía del coronavirus

Los coronavirus contienen un genoma de ARN de sentido positivo, monocatenario y no segmentado de aproximadamente 26-32 kb de tamaño. Pertenecen al orden *Nidovirales,* suborden *Cornidovirineae* y familia *Coronaviridae*. Estas, a su vez, se dividen en dos subfamilias: la *Letovirinae,* que incluye el género *Alphaletovirus,* y la *Orthocoronavirinae,* que se divide en cuatro géneros: *Alphacoronavirus (αCoV)*, *Betacoronavirus (βCoV)*, *Gammacoronavirus (γCoV)* y *Deltacoronavirus (δCoV)* (Helmy et al. 2020), la clasificación de esta familia de virus se puede observar en la (Tabla II-1).

SARS-CoV-2 es perteneciente a la familia de Coronavirus, subfamilia Orthocoronaviridae, género beta-coronavirus del linaje-b (Shabir 2020).

Tabla II-1

Clasificación de los coronavirus subfamilia *orthocoronavirinae*

Familia	Subfamilia	Género	Subgénero	Especies	Abreviaturas
Coronaviridae	Orthocoronavirinae	Betacoronavirus	*Embecovirus*	*Betacoronavirus 1*	HCoV-OC43 BCoV ECoV
				China Rattus coronavirus HKU24	RtCoV-HKU24
				Coronavirus humano HKU1	HCoV-HKU1
				Coronavirus murino	MHV
				Coronavirus de conejo HKU14	RbCoV HKU14
			Hibecovirus	Murciélago Hp-betacoronavirus Zhejiang2013	BtHpCoV-ZJ13
			Merbecovirus	Coronavirus erizo 1	EriCoV-1
				Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio	MERSr-CoV
				Coronavirus del murciélago pipistrellus HKU5	BtPiCoV-HKU5
				Tylonycteris murciélago coronavirus HKU4	BtTyCoV-HKU4
			Nobecovirus	Coronavirus del murciélago roussetus GCCDC1	BtEoCoV-GCCDC1
				Coronavirus HKU9 del murciélago roussetus	BtRoCoV-HKU9
			Sarbecovirus	Coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo	SARS-CoV-2
			Betacorona-virus no clasificado	Coronavirus pangolín	Pangolín-CoV

Fuente: Adaptado y resumido de The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control (Helmy et al. 2020).

Estructura del virus

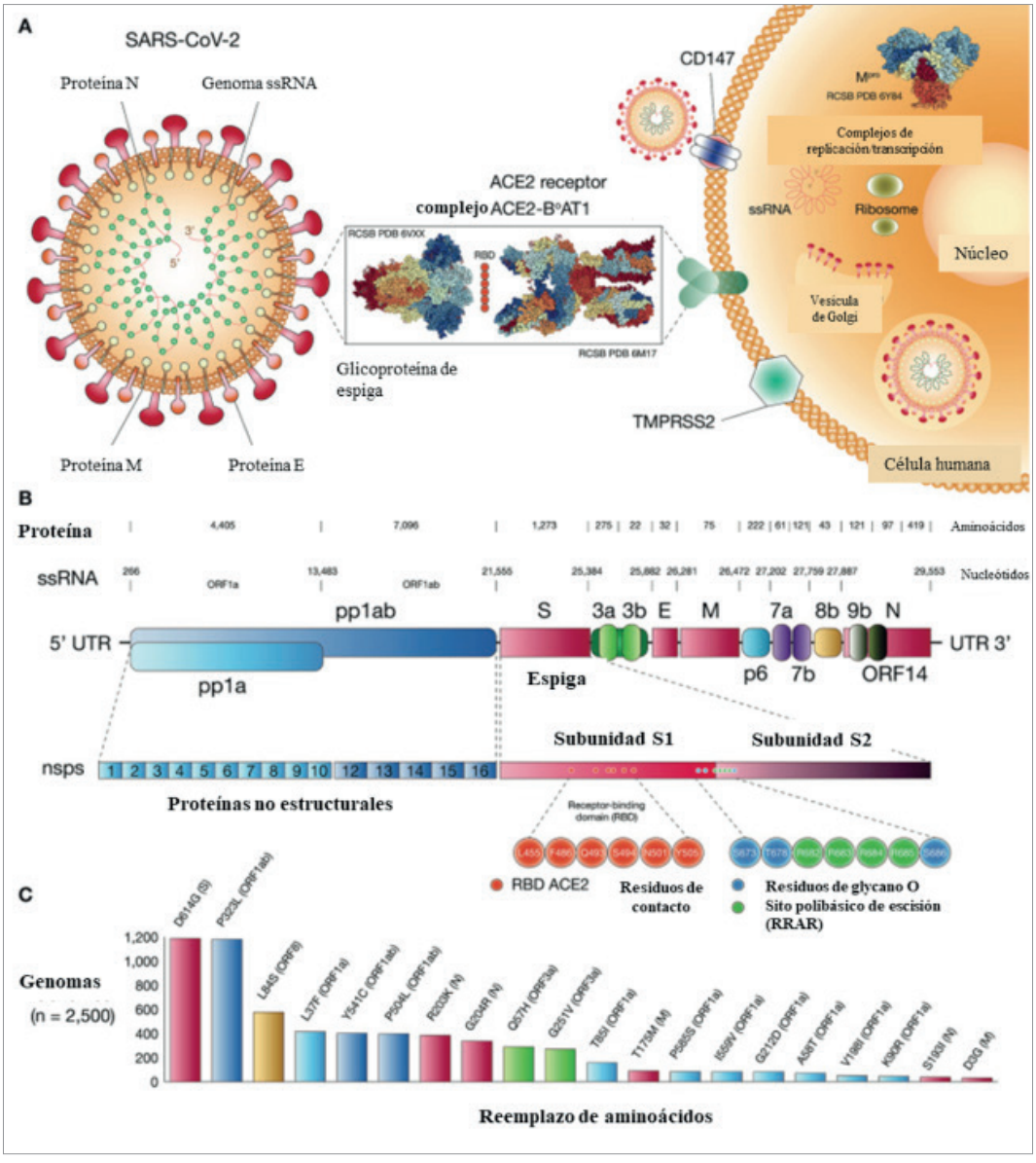
Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 es un virus envuelto con viriones (partícula extracelular infectiva libre del virus) aproximadamente esféricos o moderadamente pleomórficos de 60 a 140 nm de diámetro (Figura II-1).

La membrana viral contiene la glicoproteína de espiga o spike (S), que forma los peplómeros en la superficie del virión, que le da al virus su «corona» o morfología en forma de corona en el microscopio electrónico. Esta glicoproteína tiene una tamaño de 180-200 kDa y consta de un extremo N extracelular, un dominio transmembrana (TM) anclado en la membrana viral y un segmento C-terminal intracelular corto. Además tiene dos subunidades la S1, que es un trímero de ectodominio de 160 Å de longitud. Esta subunidad comprende los dominios de unión al receptor (RBD) y contribuye a estabilizar el estado de perfusión de la subunidad S2 anclada a la membrana que contiene la maquinaria de fusión. En el vértice de cada monómero S1, se encuentra un RBD para el acoplamiento de ECA 2 (Huang et al. 2020; Sternberg y Naujokat 2020). La subunidad S2 está compuesta sucesivamente por un dominio FP, HR1, HR2, TM y dominio citoplasmático (CT) y es responsable de la fusión y entrada viral. FP es un segmento corto de 15-20 aminoácidos conservados de la familia viral, formado por proteínas como glicina o alanina, HR1 y HR2. Se componen de un heptapéptido repetitivo: HPPHCPC, donde H es un residuo hidrofóbico o tradicionalmente voluminoso, P es un residuo polar o hidrofílico y C es otro residuo cargado. HR1 y HR2 forman el haz de seis hélices (6-HB) que es indispensable para la fusión viral y la función de entrada de la subunidad S2 (Huang et al. 2020). La membrana viral contiene además la glicoproteína de la membrana (M) y la proteína de la envoltura (E), que proporcionan la estructura del anillo. Dentro del interior del virión se encuentra una nucleocápside helicoidal compuesta por la proteína nucleocápside (N) compleja, con un genoma de ARN de hebra positiva única de aproximadamente 30 kb de longitud (Gralinski y Menachery 2020a).

El genoma del SARS-CoV-2 tiene similitudes con otros virus: aproximadamente un 96 % de similitud con el coronavirus de murciélago BatCoV RaTH13; una similitud estimada del 80 % con el SARS-CoV y una identidad estimada del 50 % con MERS-CoV (Gralinski y Menachery 2020a; Wu et al. 2020). El SARS-CoV-2 cuenta con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo. Tiene aproximadamente 30 000 bases de longitud y comprende una estructura de tapa terminal 5' y una cola poli A de 3'. Según Wu, A y colaboradores, este nuevo coronavirus (cepa IVDC-HB-01/2019) tiene 14 marcos de lectura abiertos (ORF), que codifican 29 proteínas (Wu et al. 2020). El extremo 5' del genoma contiene los genes ORF1ab y ORF1a. ORF1ab es el más grande y codifica la proteína pp1ab, que contiene 15 proteínas no estructurales llamadas nsps (nsp1-nsp10 y nsp12-nsp16). ORF1a codifica la proteína pp1a y también tiene 10 nsps (nsp1-nsp10) (Elbe y Buckland-Merrett 2017). El extremo 3' del genoma contiene 4 proteínas estructurales: glicoproteína de pico (S); proteína de la envuelta (E); glicoproteína de membrana (M) y fosfoproteína de nucleocápside (N). También contiene 8 proteínas accesorias (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b y ORF14) (Shu y McCauley 2017a)

Figura II-1

Estructura general y mecanismo de infección del SARS-CoV-2



A) Estructura y mecanismo de infección del nuevo coronavirus en células humanas a través de la glicoproteína de pico, la proteína del receptor ECA 2 y el receptor CD147. La estructura de la glicoproteína de pico se tomó de RCSB PDB 6VXX, según Walls et al. (L. Zhang et al. 2020); la estructura del complejo ECA 2-BoAT1 se tomó de RCSB PDB 6M17 según Zhou et al. (Zhou et al. 2020a); por último, la estructura de la proteasa principal (Mpro) se tomó de RCSB PDB 6Y84 . (Lu et al. 2020). B) Estructura genómica y proteínas codificadas por SARS-CoV-2. C) Estructura genómica y proteínas codificadas por SARS-CoV-2.

Ciclo de replicación del SARS-CoV-2

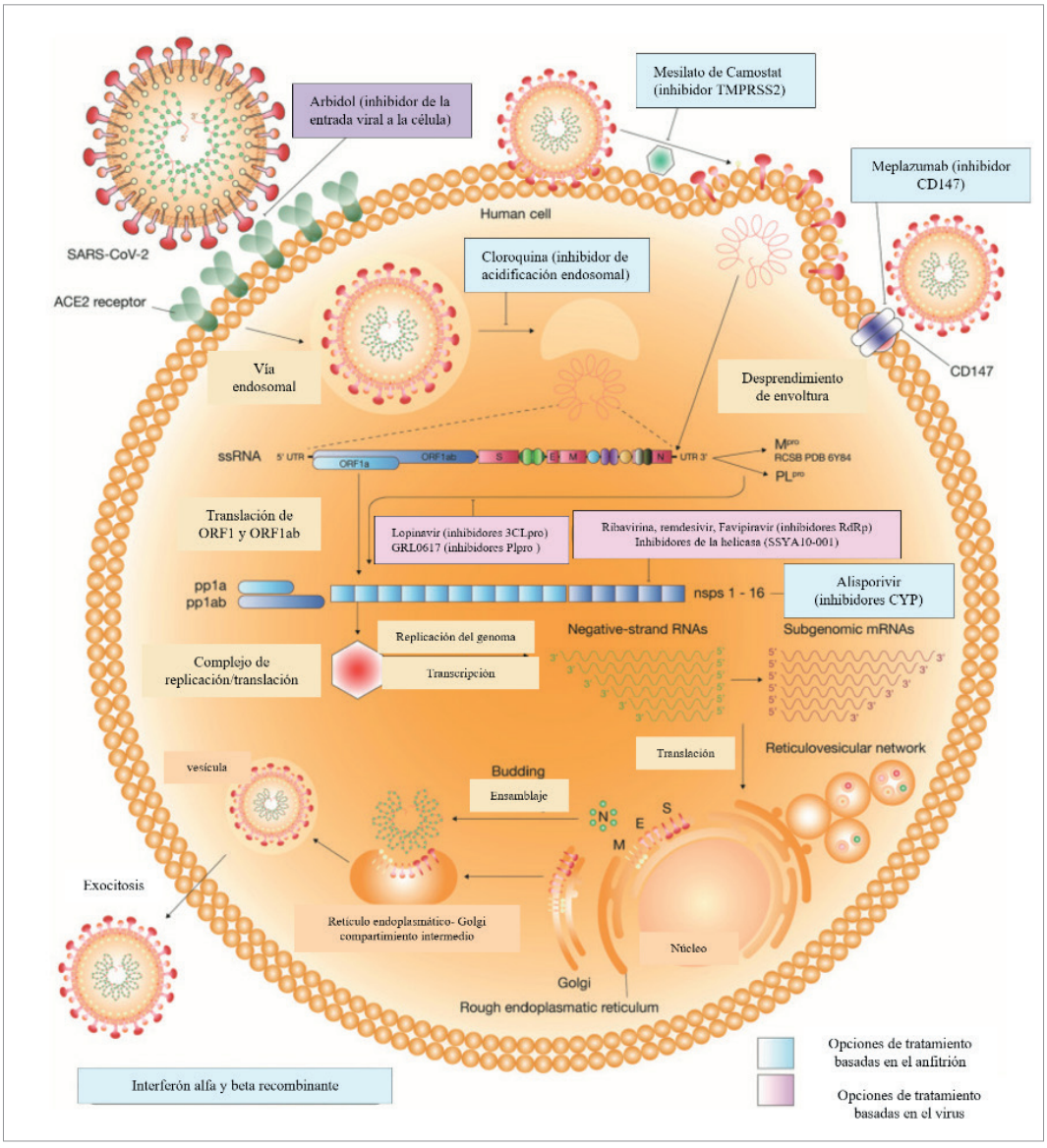
El SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped mediante la acción de la glucoproteína S, transmembrana que forma homotrímeros que sobresalen de la superficie viral. Como ya se mencionó, la proteína S del coronavirus consta de dos subunidades funcionales: la S1, donde se encuentra el dominio de unión al receptor (RBD) y es responsable de unir los receptores de la superficie de la célula huésped, y la S2, que media la fusión posterior entre las membranas celular viral y del huésped (Ortiz-Prado et al. 2020). El RBD se une directamente al dominio peptídico de la enzima 2, que recubre angiotensina (ECA 2). Esta unión está mediada por seis aminoácidos: L455, F486, Q493, S494, N501 e Y505 (Donoghue et al. 2000a).

Tras la unión del RBD en la subunidad S1 al receptor ECA 2, la proteína S del SARS-CoV-2 es escindida por la proteasa transmembrana serina 2 TMPRSS2, asociada a la superficie celular, que activa el dominio S2 para la fusión de la membrana y el virus (Ortiz-Prado et al. 2020). Luego, se libera el ARN viral en el citoplasma y se produce la replicación viral con la traducción de ORF1a y ORF1b en poliproteínas pp1a y pp1ab mediante un mecanismo de cambio de marco (Figura II-2). Estas poliproteínas son procesadas por proteasas virales, lo que origina 15 proteínas replicasa maduras, que se ensamblan en un complejo de replicación-transcripción que participa en la síntesis de ARN de cadena negativa; se forman ARN de cadena negativa subgenómicos múltiples y de longitud completa. El primero sirve como molde para nuevos ARN genómicos de longitud completa y el último moldea la síntesis de los ARNm subgenómicos, necesarios para expresar los genes de proteínas estructurales y accesorias que residen en el cuarto proximal 3' del genoma (Ortiz-Prado et al. 2020).

El ensamblaje de viriones se produce con la acumulación de nuevos componentes estructurales y de ARN genómico. La proteína N se completa con el ARN del genoma, formando estructuras helicoidales. Luego, la proteína M transmembrana, localizada en las membranas intracelulares del compartimento intermedio ER-Golgi (ERGIC), interactúa con las otras proteínas estructurales virales (proteínas S, E y N) para permitir la gemación de viriones (Ortiz-Prado et al. 2020). Después del ensamblaje y la gemación, los viriones se transportan en vesículas y finalmente se liberan por exocitosis.

Figura II-2

Ciclo de replicación del SARS-CoV-2 y sus inhibidores



La infección por SARS-CoV-2 comienza con la unión de la proteína pico (S) con el receptor de la célula huésped. Hasta ahora se han identificado dos receptores celulares para el SARS-CoV-2: la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) y el CD147. Después de la interacción del receptor, la escisión de la proteína S por la proteasa transmembrana serina 2 TMPRSS2 asociada a la superficie celular promueve la fusión de las membranas viral y celular. Después de la liberación de la nucleocápside al citoplasma, el ARN genómico viral se traduce a través del cambio de marco ribosómico para producir poliproteínas pp1a y pp1ab, que se someten a un procesamiento proteolítico cotraduccional en las 15 proteínas no estructurales (nsp1-nsp10 y nsp12-nsp16) que forman el complejo de replicación-transcripción (RTC). El RTC participa en la replicación del ARN genómico y en la transcripción de un conjunto de ARNm subgenómicos anidados, necesarios para expresar los genes de las proteínas estructurales y accesorias. Los nuevos viriones se ensamblan por gemación en las membranas intracelulares de las membranas del compartimento intermedio ER-Golgi y se liberan mediante exocitosis. Además, hay opciones de tratamiento detalladas basadas en el anfitrión en azul y opciones de tratamiento basadas en virus en rosa.

Capítulo III

SARS-CoV-2: Genoma, proteoma, mutaciones, variantes e implicaciones en la infectividad

Andrés López-Cortés[1]
Jhommara Bautista[2]

1 Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador. Latin American Network for the Implementation and Validation of Clinical Pharmacogenomics Guidelines (RELIVAF-CYTED), Madrid, Spain.

2 Facultad de Ingeniería y Ciencias Aplicadas-Biotecnología, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

Genoma y proteoma de SARS-CoV-2

La familia *Coronaviridae* es un gran grupo de virus que infectan a animales y a humanos. Existen siete tipos de coronavirus humanos, que son principalmente patógenos respiratorios: 229E, NL63, OC43, KHU1, coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), descubierto recientemente en China según el Comité Internacional de Estudio Taxonómico del virus 2020 (Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Virus 2020) (Gorbalenya et al. 2020). El MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 pertenecen al género *Betacoronavirus* y presentan una alta tasa de mutación que facilita el proceso de diversidad genética, plasticidad y adaptabilidad a una amplia gama de huéspedes (Peiris et al. 2004).

Al igual que otros coronavirus, el virus SARS-CoV-2 se encuentra envuelto por proteínas esféricas o moderadamente pleomórficas, de aproximadamente 60 a 140 nm de diámetro (Figura III-1A) (Zhu N. et al. 2020). Por otro lado, la membrana viral contiene la glicoproteína de pico (S), que forma los peplómeros en la superficie del virión, que otorgan al virus su morfología en forma de corona, la glicoproteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E). En el interior del virión se encuentra una nucleocápside helicoidal, compuesta por la proteína nucleocápside (N) compleja, con un genoma de ARN de cadena positiva simple de aproximadamente 30 kb de longitud (Zhou N. et al. 2020b).

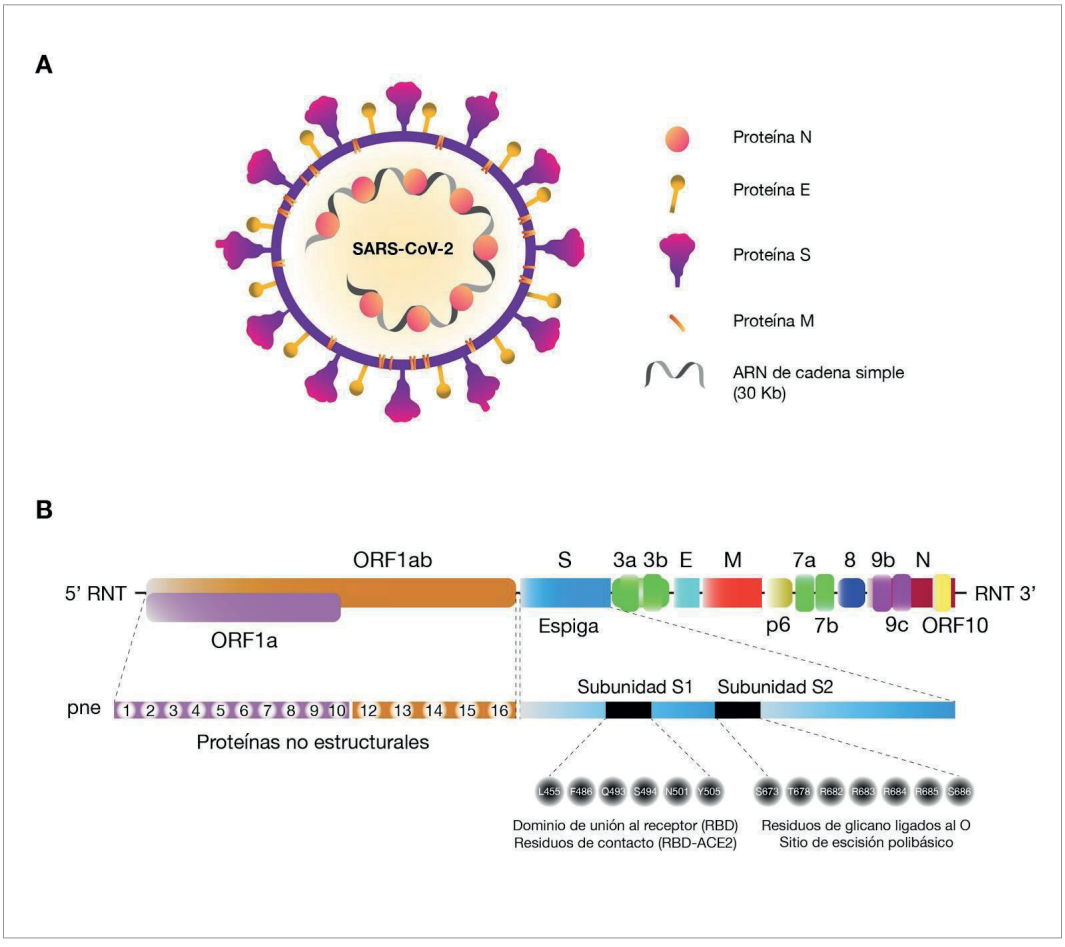
El primer genoma de SARS-CoV-2, llamado Wuhan-Hu-1 (secuencia de referencia NCBI NC_045512), se aisló y secuenció en China en enero de 2020 (Zhou P. et al. 2020b; Zhu N. et al. 2020). Este genoma de SARS-CoV-2 es aproximadamente un 96 % idéntico al del coronavirus de murciélago BatCoV RaTH13; además, comparte aproximadamente un 80 % de identidad con el SARS-CoV (Zhou P. et al. 2020b) y aproximadamente un 50 % de identidad con MERS-CoV (Gralinski y Menachery 2020).

La estructura genómica se compone de una estructura de tapa terminal 5', 14 marcos de lectura abiertos (ORF) que codifican 29 proteínas y una cola poli A de 3' (C. Wu et al. 2020). Los ORF1a y ORF1ab son los genes más grandes y codifican 16 proteínas no estructurales (nsp1 a nsp16). Según (Gordon et al. 2020a), las nsps están involucradas en la respuesta antiviral (nsp1), la replicación viral (el complejo nsp3-nsp4-nsp6), la proteasa 3Cpro (nsp5) (R. Zhang et al. 2020), la ARN polimerasa (el complejo nsp7-nsp8), la unión de ARN monocatenario (nsp9), la actividad metiltransferasa (nsp10 y nsp16), la ARN polimerasa dependiente de ARN (nsp12) (Gao et al. 2020), la helicasa / trifosfatasa (nsp13), la exonucleasa 3'-5' (nsp14), la endoribonucleasa específica de uridina (nsp15) y la metiltransferasa de la capa de ARN (nsp16) (Gordon et al. 2020b). Por último, el extremo 3' contiene genes que codifican la glicoproteína de pico (S), la proteína de la envoltura (E), la glicoproteína de membrana (M), la proteína nucleocápside (N) y varias proteínas accesorias (3a, 3b, p6, 7a , 7b, 8, 9b, 9c y 10) (Figura III-1B) (Ch. Wu et al. 2020).

La enfermedad de COVID-19 se produce cuando el SARS-CoV-2 explota la maquinaria de la célula huésped para su propia replicación y propagación (Ortiz-Prado et al. 2020). La entrada del SARS-CoV-2 en las células humanas está mediada por la glicoproteína S, que forma homotrímeros que sobresalen de la superficie viral (Walls et al. 2020). Además, S1 y S2 son dos subunidades funcionales de la glicoproteína S; seis aminoácidos de la subunidad S1 del dominio de unión al receptor (RBD), L455, F486, Q493, S494, N501, Y505, se unen directamente al dominio peptídico de la proteína receptora humana de la enzima 2 que recubre la angiotensina (ECA 2) (Andersen et al. 2020; Cao L. et al. 2020; X. Wang et al. 2020; Yan R. et al. 2020). En cuanto a la glicoproteína S, esta es escindida por la proteasa de catepsina L (CTSL) (Muus et al. 2020) y serina proteasa transmembrana (TMPRSS2) en un sitio de escisión poli básico funcional (furina), en el límite de las subunidades S1-S2, el cual se encuentra rodeado por glicanos unidos a O (Hoffmann M. et al. 2020; Walls A. C. et al. 2020b). Posteriormente, la subunidad S2 media la fusión entre las membranas humana y viral (Kirchdoerfer et al. 2016; Yuan et al. 2017) (Figura III-B). Cabe señalar que la constante de afinidad por el RBD del SARS-CoV-2 a ECA 2 es mayor que la del SARS-CoV hasta en un factor de 10 a 15 (Z. Wang et al. 2020; Wrapp et al. 2020).

Figura III-1

Estructura de SARS-CoV-2



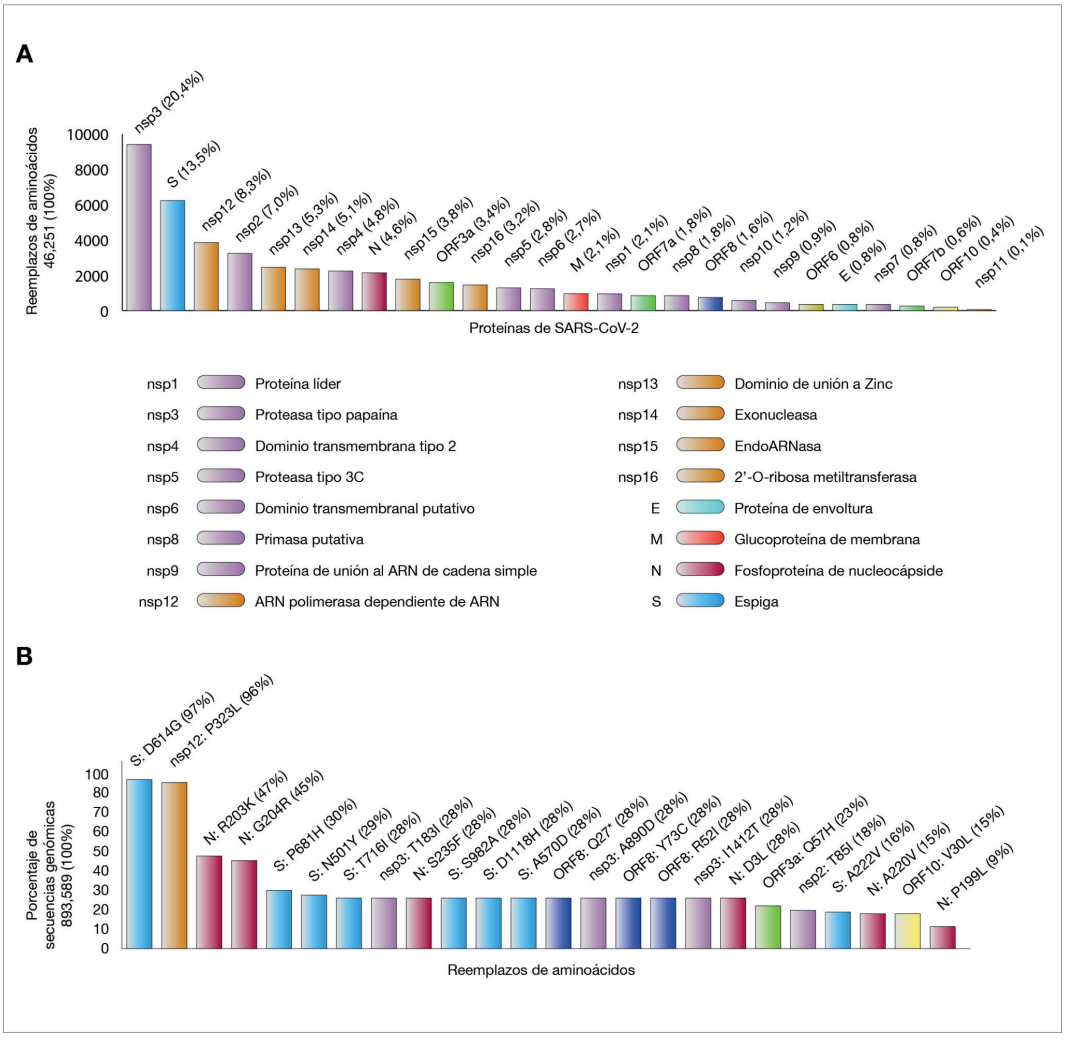
A) Proteínas y material genético que integran SARS-CoV-2. B) Genoma y proteoma de SARS-CoV-2.

Secuencias genómicas y mutaciones de SARS-CoV-2

Debido a lo relevante de estudiar este nuevo coronavirus, la comunidad científica mundial ha secuenciado y enviado alrededor de 893 589 genomas del SARS-CoV-2 a la iniciativa mundial denominada Gisaid, entre diciembre de 2019 y mayo de 2021 (Elbe y Buckland-Merrett 2017; Shu y McCauley 2017). Cabe señalar que el virus SARS-CoV-2 acumula mutaciones en su genoma del ARN a medida que avanza el brote; sin embargo, la mayoría de las mutaciones de ARN no afectan la composición de aminoácidos. Algunas de estas mutaciones del ARN dan como resultado reemplazos de aminoácidos y otras producen deleciones e inserciones. Por tanto, se esperaría que solo las mutaciones patogénicas generen un aumento en los niveles de infectividad del nuevo coronavirus.

Figura III-2

Mutaciones de SARS-CoV-2



A) Proteínas del virus con mayor cantidad de reemplazos de aminoácidos. B) Mutaciones más frecuentes del virus en un total de 893,589 genomas secuenciados.

El proyecto CoV-GLUE detalla 46 251 reemplazos de aminoácidos, 281 inserciones y 1 890 deleciones de regiones codificantes. En relación con la secuencia de referencia de SARS-CoV-2, se han detectado en alrededor de 893 589 genomas virales del brote. En cuanto a los reemplazos de aminoácidos, se encontraron 9 414 mutaciones en nsp3 (ORF1a) correspondientes a la proteasa papaína (PLpro) / dominio transmembrana 1; 6 238 en la glicoproteína S; 3 244 en nsp2 (ORF1a); 2 142 en la fosfoproteína N; 3 854 en nsp12 (ORF1ab) correspondientes a la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp); 2 366 en nsp14 (ORF1ab) correspondientes a la exonucleasa 3'-5'; 2 238 en nsp4 (ORF1a) correspondiente al dominio transmembrana 2; 2 454 en nsp13 (ORF1ab) correspondientes al dominio de unión a zinc / dominio de helicasa; 1 780 en nsp15 (ORF1ab) correspondientes a la endoARNasa;

1 593 en ORF3a; 1 458 en nsp16 (ORF1ab) correspondientes a la 2'-O-ribosa metiltransferasa; 1 239 en nsp6 (ORF1a) correspondiente al dominio transmembrana putativo; 852 en ORF7a; 1 290 en nsp5 (ORF1a) correspondiente a la proteinasa de tipo 3C; 949 en nsp1 (ORF1a); 963 en la glicoproteína M; 741 en ORF8; 577 en nsp10 (ORF1a); 192 en ORF10; 356 en ORF6; 851 en nsp8 correspondientes a la primasa putativa; 354 en la proteína E; 439 en nsp9 correspondientes al dominio de unión de ssRNA; 351 en nsp7; 259 en ORF7b y 57 en nsp11.

Por otro lado, los reemplazos de aminoácidos más prevalentes fueron D614G (glicoproteína S) en 876 980 genomas; P323L (RdRp) en 862 300 genomas; R203K (glicoproteína N) en 416 945 genomas; G204R (glicoproteína N) en 406 159 genomas, y P681H (S) en 265 749 genomas (Figura III-2). Las inserciones más frecuentes fueron 28251-CTG-28252 (ORF8) en 741 genomas; 25699-CCC-25700 (ORF3a) en 337 genomas, y 11074-TTT-11075 (nsp6) en 305 genomas. Las deleciones más frecuentes fueron 21765-21770 (glicoproteína S) en 262,746 genomas; 11288-11296 (nsp6) en 259 733 genomas, y 21991-21993 (glicoproteína S) en 246 370 genomas (Elbe y Buckland-Merrett 2017; Shu y McCauley 2017b)

Mutaciones de la espiga y su impacto en la infectividad viral

Li Q. et al. (2020) analizaron 80 variantes de la espiga (glicoproteína S) de SARS-CoV-2 para determinar los niveles de infectividad que generan estas mutaciones en cuatro diferentes líneas celulares: 293T-hACE 2 (línea celular humana), Huh-7 (línea celular humana del hígado), Vero (línea celular de riñón de mono de la especie *Cercopithecus aethiops*), y LLC-MK2 (línea celular de riñón de mono de la especie *Macaca mulatto*).

Aquellas que presentaron la mutación D614G, sola o en conjunto a otras variantes, fueron significativamente más infectivas en las líneas celulares analizadas. La mayoría de reemplazos aminoacídicos en el dominio de unión al receptor presentaron menor infectividad, mientras que variantes como A475V, L452R, V483A y F490L generaron resistencia a algunos anticuerpos neutralizantes.

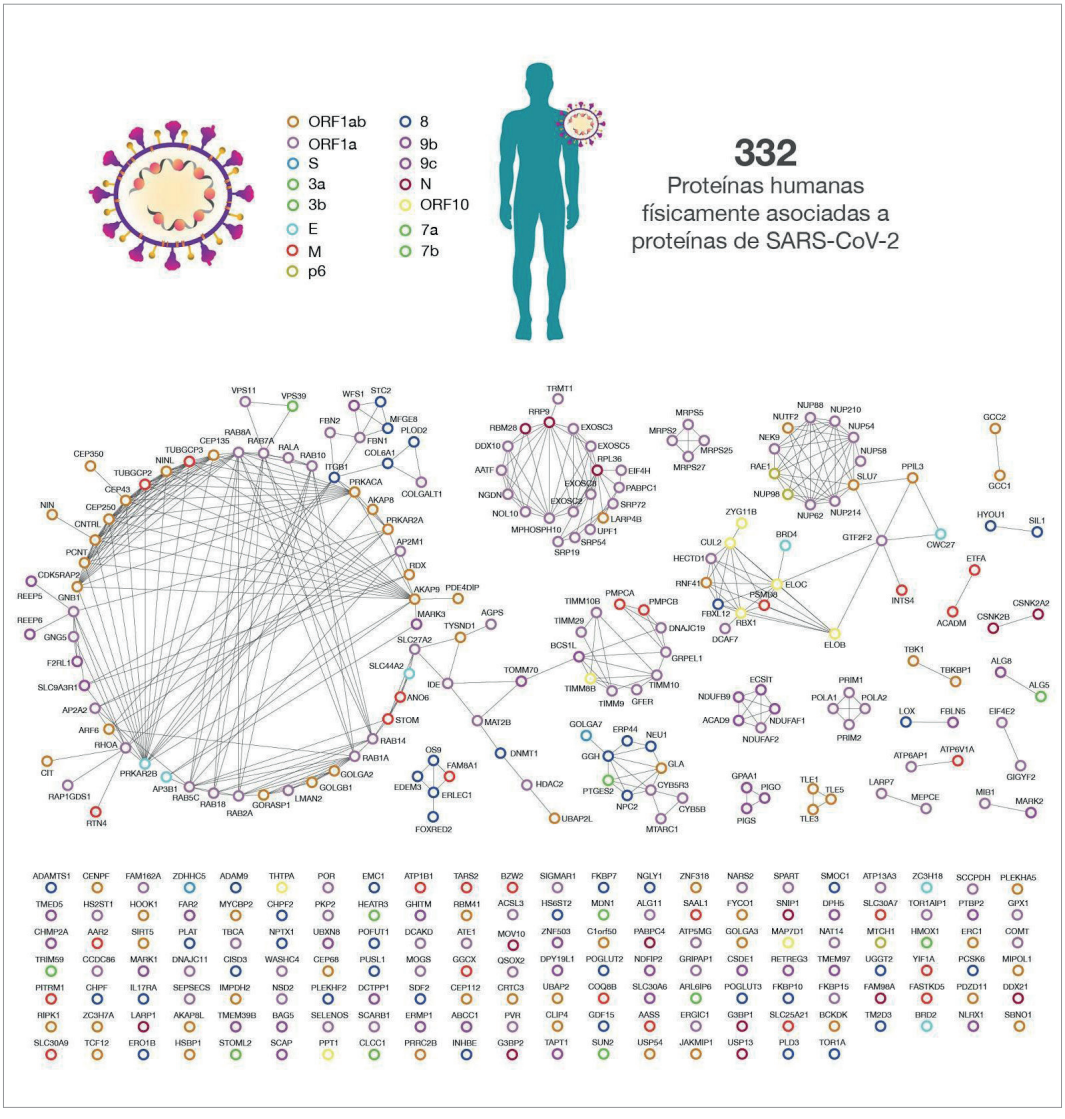
Las variantes con niveles significativos de infectividad en la línea celular 293T-hACE 2 fueron D614G, D614G + V341I, D614G + K458R, D614G + I472V, D614G + D936Y, D614G + S939F, D614G + S943T, y D614G + P1263L. Las variantes que causaron mayor infectividad en Huh7 fueron D614G, D614G + V341I, D614G + K458R, D614G + I472V, D614G + D936Y, D614G + S939F, y D614G + S943T. Las que causaron mayor infectividad en las células Vero fueron D614G, D614G + L5F, D614G + V341I, D614G + K458R, D614G + I472V, D614G + D936Y, D614G + S939F, D614G + S943T, y D614G + P1263L. Por último, las variantes aminoacídicas que generaron mayores niveles de infectividad en las células LLC-MK2 fueron D614G, D614G + L5F, D614G + Q239L, D614G + Q321L, D614G + V341I, D614G + K458R, D614G + I472V, D614G + A845S, D614G + D936Y, D614G + S939F, y D614G + P1263L.

Interactoma de proteínas humanas asociadas con proteínas de SARS-CoV-2

Gordon et al. (2020b) publicaron el interactoma de proteínas humanas asociadas físicamente al proteoma de SARS-CoV-2. Mediante la técnica de purificación por afinidad en combinación con espectrometría de masas, se logró identificar que 26 de las 29 proteínas del nuevo coronavirus se asocian físicamente con 332 proteínas humanas (Figura III-3).

Figura III- 3

Proteínas humanas físicamente asociadas con proteínas de SARS-CoV-2



En un análisis de enriquecimiento funcional mediante el uso de g:GOSt (Reimand et al. 2019), se calcularon las anotaciones significativas (Benjamini-Hochberg False Discovery Rate < 0.001) relacionadas con ontología génica de procesos biológicos y cascadas de señalización Reactome de las 332 proteínas humanas físicamente asociadas con SARS-CoV-2. Como resultados, se observaron 69 procesos biológicos, como localización celular (1,5 x 10-13), transporte de péptidos (5,6 x 10-9), procesos virales (1,8 x 10-6), regulación de procesos catabólicos (1,9 x 10-6), ciclo celular mitótico (4,5 x 10-5), ensamblaje de proteínas (1,5 x 10-4), organización en el aparato de Golgi (6,7 x 10-4), entre otros. Finalmente, con respecto a las cascadas de señalización Reactome, las 332 proteínas humanas estuvieron relacionadas con el metabolismo de proteínas (3,7 x 10-6), el ciclo celular (1,6 x 10-5), replicación del material genético (4,7 x 10-4), síntesis de ARN mensajero viral (5,7 x 10-4), exportación de ribonucleoproteínas virales desde el núcleo (8,7 x 10-4), entre otros.

Variantes del SARS-CoV-2

Variantes de preocupación (VOC)

Para estas variantes, se han realizado estudios para determinar las mutaciones, su impacto significativo en la transmisibilidad (Davies N., Abbott S. et al. 2021; Faria et al. 2021; Tegally et al. 2021), la evasión inmune (Cele et al. 2021; Collier et al. 2021; Dejnirattisai et al. 2021; Jangra et al. 2021) y letalidad (CDC 2021; Davies N., Jarvis C. et al. 2021; W. Deng et al. 2020; X. Deng et al. 2021; France SP 2021; Liu et al. 2021) que probablemente tendrá un impacto en la situación epidemiológica de cada país en donde se han reportado. La evidencia genómica, epidemiológica e *in vitro* de las variantes B.1.1.7 y B.1.351 señalan que la eficacia de las vacunas se mantiene aun con la presencia de vacunas circulantes (Tabla III-1).

Tabla III-1

Variantes preocupantes (VOC) del SARS-CoV-2

Variante	Etiqueta OMS	Origen	Nombre alterno	Mutación	Transmisibilidad	Evasión inmune	Letalidad	Vacunas
B.1.1.7	Alfa	Reino Unido	VOC 202012/01	21 N501Y, P681H, D614G	Incrementa ~50 %	No	No aumenta el riesgo de muerte.	Pfizer Novavax JyJ
B.1.351	Beta	Sudáfrica	VOC 202012/02	17 N501Y, E484K, K417N, D614G	Incrementa ~50 %	Alta: escape de inmunidad	Posible aumento en muerte hospitalaria.	Pfizer AstraZeneca Novavax JyJ

Variante	Etiqueta OMS	Origen	Nombre alterno	Mutación	Transmisibilidad	Evasión inmune	Letalidad	Vacunas
P.1	Gamma	Brasil	VOC 202001/02	22 N501Y, E484K, K417T	Incrementa 2,5 veces	Media: hay neutralización por anticuerpos.	Posible aumento en la población de 20-39 años.	Pfizer Moderna AstraZeneca Sinopharm Sinovac
B.1.617.2	Delta	India	VOC 202005/11	17 L452R, T478K, D614G, P681R	Sí	Alta: escape de inmunidad	No documentado	Pfizer Covaxin AstraZeneca
B.1.1.7 + E484K		Reino Unido	VOC 202102/02	22 N501Y, P681H, E484K	Incrementa >50 %	Incrementa por E484K	No aumenta el riesgo de muerte	En estudio

Fuente: (CDC, 2021). Creada por autores.

Variantes de interés (VOI)

Para estas variantes, la evidencia sobre propiedades genómicas, evidencia epidemiológica y ensayos clínicos demuestran que su presencia podría implicar un impacto significativo en la transmisibilidad (Davies N., Abbott S. et al. 2021a; Deng X. et al. 2021; France SP 2021), evasión de la inmunidad (Deng W. et al. 2020; Jangra et al. 2021; Liu et al. 2021) y letalidad (CDC 2021; Davies N., Jarvis C. et al. 2021) en un enfoque realista de la situación epidemiológica de los países donde han sido detectadas. Cabe destacar que la evidencia aún es preliminar y se necesita más información (Tabla III-2).

Tabla III-2

Variantes de interés (VOI) del SARS-CoV-2

Variante	Etiqueta OMS	Origen	Mutaciones	Transmisibilidad	Evasión inmune	Letalidad
B.1.525	Eta	Nigeria	E484K, D614G, Q677H	-	Neutralización (m)	-
B.1.427 / B.1.429	Epsilon	EE. UU.	L452R, D614G	-	Neutralización (v)	-
P.3	Theta	Filipinas	E484K, N501Y, D614G	Hay incremento (m)	Neutralización (m)	-

Variante	Etiqueta OMS	Origen	Mutaciones	Transmisibilidad	Evasión inmune	Letalidad
B.1.617.1	Kappa	India	L452R, E484Q, D614G	-	Neutralización (m)	-
B.1.616		Francia	V482A, D614G, H655Y, G669S	Dificultad de detección (d)	-	-
B.1.620		Poco claro (o)	S477N, E484K, D614G	-	Neutralización (m)	-
B.1.621		Colombia	R346K, E484K, N501Y, D614G	Hay incremento (m)	Neutralización (m)	-

Fuente: (CDC, 2021). Creada por autores.

(d): Preocupación por la variante debido a las dificultades asociadas con su detección en muestras del tracto respiratorio superior, causadas cuando el virus no está presente en cantidades suficientes en el tracto respiratorio superior.

(m): Mutaciones asociadas con la variante.

(o): Las primeras detecciones de varios países son cercanas en el tiempo y no existe un vínculo claramente demostrado a un país específico que explique el origen de las detecciones.

(v): Deriva de la propia variante.

Variantes bajo seguimiento

Estas variantes del SARS-CoV-2 se han encontrado como señales a través de vigilancia y detección de variantes genómicas basadas en evidencia científica preliminar. Por sus características, podrían tener propiedades similares a las de una variante de preocupación (COV) (Davies N., Abbott S. et al. 2021; Tegally et al. 2021) evasión inmune (Deng X. et al. 2021; Jangra et al. 2021; Madhi et al. 2021) y letalidad (CDC 2021; Davies N., Jarvis C. et al. 2021); sin embargo, los datos son insuficientes y aún no han sido evaluadas por los CDC. Las variantes enlistadas en la Tabla III-3 se toman en cuenta si han estado presentes en al menos un brote, han sido detectadas en una comunidad dentro de cada país donde están presentes o existe evidencia de una transmisión comunitaria de la variante en diferentes partes del mundo.

Tabla III-3

Variantes bajo seguimiento del SARS-CoV-2

Variante	Origen	Mutaciones	Transmisibilidad	Evasión inmune	Letalidad
B.1.214.2	Poco claro (o)	Q414K, N450K, ins214TDR, D614G	-	-	-
B.1.617.3	India	L452R, E484Q, D614G	-	Neutralización (m)	-
A.23.1 + E484K	Reino Unido	E484K, Q613H	-	Neutralización (m)	-
A.27	Poco claro (o)	L452R, N501Y, H655Y	Sí (m)	Neutralización (m)	-
A.28	Poco claro (o)	E484K, N501T, H655Y	-	Neutralización (m)	-
C.16	Poco claro (o)	L452R, D614G	-	Neutralización (m)	-
C.37	Perú	L452Q, F490S, D614G	-	-	-
B.1.351 + P384L	Sudáfrica	P384L, K417N, E484K, N501Y, D614G	Sí (v)	Escape (v)	-
B.1.351 + E516Q	Poco claro (o)	K417N, E484K, N501Y, E516Q, D614G	Sí (v)	Escape (v)	-
B.1.1.7 + L452R	Reino Unido	L452R, N501Y, D614G	Sí (v)	Neutralización (m)	-
B.1.1.7 + S494P	Reino Unido	S494P, N501Y, D614G	Sí (v)	Neutralización (m)	-
C.36 + L452R	Egipto	L452R, D614G	-	Neutralización (m)	-
A LA 1	Rusia	E484K, D614G	-	Neutralización (m)	-
B.1.526	EE. UU.	E484K, D614G	-	Neutralización (m)	-
B.1.526.1	EE. UU.	L452R, D614G	-	Neutralización (m)	-
B.1.526.2	EE. UU.	S477N, D614G	-	-	-
B.1.1.318	Poco claro (o)	E484K, D614G	-	Neutralización (m)	-
P.2	Brasil	E484K, D614G	-	Neutralización (m)	-

Fuente: (CDC, 2021). Creada por autores.

(m): Mutaciones asociadas con la variante.

(o): Las primeras detecciones de varios países son cercanas en el tiempo y no existe un vínculo claramente demostrado a un país específico que explique el origen de las detecciones.

(v): Deriva de la propia variante.

Genes de susceptibilidad humana

Se ha identificado un número creciente de variantes genéticas humanas que contribuyen a una mayor susceptibilidad o resistencia a las enfermedades virales (Kenney et al. 2017). Los descubrimientos genéticos relacionados con las interacciones virus-hospedador implican genes que codifican receptores de virus, enzimas modificadoras de receptores, y una amplia variedad de proteínas relacionadas con la inmunidad innata y adaptativa en el resultado de la enfermedad. Estos conocimientos se han obtenido a través de una variedad de virus patógenos, incluido el virus de la influenza A (Ciancanelli et al. 2015; Everitt et al. 2012), virus respiratorio sincitial (Everitt et al. 2012), norovirus (Lindesmith et al. 2003), rotavirus (Payne et al. 2015), parvovirus (Hellberg et al. 2002) y virus de inmunodeficiencia humana (Samson et al. 1996).

Existe una marcada variabilidad entre los individuos en respuesta a la infección por SARS-CoV-2, con resultados que van desde asintomáticos (~15 %), leve a moderado (50 %), grave (13,8 %) y crítico (6,1 %) (Guan et al. 2020), por lo cual es primordial explorar los mecanismos moleculares que subyacen a esta inesperada heterogeneidad clínica. Para las infecciones virales, una variedad de posibles explicaciones pueden afectar el resultado, tales como predisposición genética (por ejemplo, tipo de sangre (Severe Covid-19 GWAS Group et al. 2020; Zhao S. et al. 2020b; Zietz et al. 2020); genotipo HLA (Dutta et al. 2018); etnia (Das y Ghate 2020); repertorio inmunológico (por ejemplo, anticuerpos de reacción cruzada de otros coronavirus (Yuan et al. 2020) y/o carga viral (por ejemplo, informes de resultados en trabajadores médicos infectados, Chu et al. 2004).

La expresión de varios genes humanos probablemente modula la infección. Dada la complicada respuesta inmune del huésped al SARS-CoV-2 (Blanco-Melo et al. 2020; Qin et al. 2020) y el aumento de la gravedad de la enfermedad en pacientes con mutaciones en los receptores de señalización inmunitaria (Casanova 2020; Van der Made et al. 2020), esto probablemente incluye genes involucrados en el sistema inmunológico innato. Es importante destacar que el resultado clínico no se basa solo en la respuesta inmune adaptativa. Debido a que se ha evidenciado que la seroconversión podría ocurrir antes de la recuperación a los síntomas de la enfermedad (Wölfel et al. 2020), al igual que en los casos asintomáticos (Okba et al. 2020). Por otro lado, la respuesta del huésped al SARS-CoV-2 se ha definido en cultivos y tejidos pulmonares (Karczewski et al. 2020), no obstante, aún no se tiene claro cómo esto varía entre los diferentes tipos de células y donantes.

Polimorfismos en ECA 2 y su comparación con diversas poblaciones del mundo

La ECA 2 es una proteína de membrana de tipo I ampliamente expresada en células secretoras caliciformes nasales, neumocitos pulmonares tipo II, enterocitos absorbentes ileales, células del túbulo proximal del riñón, células basales de la vesícula biliar, entre otras células humanas (W. Deng et al. 2020; Lamers et al. 2020; Singh et al. 2020; Sungnak et al. 2020; Ziegler et al. 2020). Además, participa en la maduración de la angiotensina, una hormona peptídica que controla la presión arterial y la vasoconstricción (Donoghue et al. 2000b).

Mediante un examen de polimorfismos de ADN en los genes ECA 2 y TMPRSS2, se ha investigado la susceptibilidad genética de COVID-19. Para esto, se reunieron 437 variantes de un solo nucleótido (SNV) no sinónimos en las regiones codificadoras de proteínas de ECA 2 y TMPRSS2 a partir de tres bases de datos: (I) Base de datos de agregación de genomas (gnomAD v3: gno mad.broadinstitute.org, que cubre nueve áreas geográficas); (II) Proyecto de secuenciación del exoma (ESP: evs.gs.washington. edu / EVS /) y (III) Proyecto de 1000 genomas (1KGP, www. international gnome.org). Adicionalmente, se usó ANNOVAR (Wang et al. 2010) para registrar todas las variantes no sinónimos. Al aplicar las puntuaciones de PolyPhen-2 y CADD (Combined Annotation Dependent Depletion), se observaron 63 variantes potencialmente deletéreas en ECA 2 (61 en gnomAD) y 68 variantes deletéreas en TMPRSS2 (63 en gnomAD) (Hou et al. 2020).

Se ha identificado que la distribución de variantes deletéreas en ECA 2 difiere entre nueve poblaciones en gnomAD (v3). Específicamente, el 39 % (24/61) y el 54 % (33/61) de las variantes deletéreas en ECA 2 ocurren en poblaciones africanas/afroamericanas (AFR) y europeas no finlandesas (EUR), respectivamente. La prevalencia de variantes deletéreas entre las poblaciones latinas/estadounidenses mixtas (AMR), asiáticas del este (EAS), finlandesas (FIN) y del sur de Asia (SAS) es del 2 al 10 %; mientras que las poblaciones amish (AMI) y judías asquenazíes (ASJ) no parecen portar tales variantes en las regiones codificantes de ECA 2. Específicamente, se ha informado que algunas variantes, incluidas p.Met383Thr, p.Pro389His y p.Asp427Tyr, inhiben ligeramente la interacción entre ECA 2 y la proteína de pico de SARS-CoV-1 (Li et al. 2005), que causó el primer brote global de SARS CoV-1. Únicamente las poblaciones de AFR, portan variantes p.Met383Thr y p.Asp427Tyr, con frecuencias alélicas de 0,003 % y 0,01 %, respectivamente. El p.Pro389His solo ocurre en las poblaciones de RAM, con una frecuencia de alelos de 0,015 %. El p.Arg514Gly es una variante de baja frecuencia de alelos (0,003 %) en poblaciones de AFR y también está mutado somáticamente en cánceres de colon y melanomas reportados en The Cancer Genome Atlas (TCGA, https://portal.gdc.cancer.gov). Esta variante de ECA 2, se localiza en la superficie de interacción angiotensinógeno (AGT)-ECA 2, y se anticipa que esta variante influirá en la función del sistema renina-angiotensina (RAS).

El RAS es fundamental para regular la presión arterial, el sodio y el equilibrio de líquidos, y su disfunción se asocia con trastornos cardiovasculares y renales (Kuster et al. 2020). Además, los residuos Arg708 / 710/716 se encuentran en la interfaz dimérica de ECA 2 y son esenciales para su escisión por TMPRSS2. Este procesamiento es necesario para aumentar la entrada impulsada por el SARS-S en las células huésped (Heurich et al. 2014). La población EUR lleva el p.Arg708Trp, p.Arg710Cys, p.; variantes de Arg710His y p.Arg716Cys con una frecuencia de alelos de 0.01 ~ 0,006 %, mientras que las poblaciones de EAS y AMR solo llevan p.Arg708Trp y p.Arg710His, con una frecuencia de alelos de 0,04 % y 0,01 %, respectivamente. De estas cuatro variantes, p.Leu731Phe tiene la frecuencia de alelos más alta en las poblaciones de AFR y EUR. Del mismo modo, se evaluó la expresión loci de rasgos cuantitativos (eQTL) para ECA 2 mediante las bases de datos GTEx (Consortium GT, 2015) y QTLbase (Zheng et al. 2020). No se encontró ningún eQTL para ECA 2 de GTEx, mientras que en el QTLbase se identificó un eQTL débil asociado con ECA 2 SNP no sinónimo (rs41303171) en el riñón (Zheng et al. 2020).

En conjunto, estos análisis genéticos comparativos sugieren que las variantes genómicas de ECA 2 tienen un rol importante en la susceptibilidad a COVID-19 y sus afecciones cardiovasculares asociadas al alterar la vía AGT-ECA 2 (es decir, p.Arg514Gly). Además de los polimorfismos diferenciales que pueden explicar la susceptibilidad e incluso el resultado en diferentes poblaciones étnicas, el hecho de que ECA 2 está localizado en Xp22.2 podría ayudar a explicar el riesgo asociado que se observa en los hombres. Incluso en ausencia de variación en este gen, la presencia monoalélica versus bi alélica de este gen puede afectar la historia natural y el pronóstico de COVID-19 en los hombres (Hou et al. 2020).

Polimorfismos en TMPRSS2 y su comparación con diversas poblaciones del mundo

La actividad de la enzima TMPRSS2 es importante para la propagación y patogénesis del coronavirus en el huésped infectado (Shirato et al., 2018). El análisis indica que el 4 % (11/274) de las variantes no sinónimos de TMPRSS2 son mutaciones de parada obtenida y son transportadas por AFR y EUR con baja frecuencia de alelos ($7{,}0 \times 10^{-6}$ ~ $1{,}4 \times 10^{-5}$). Mientras que el 35 % (22/63) y el 59 % (37/63) de las variantes deletéreas en las regiones codificantes de TMPRSS2 son transportadas por las poblaciones AFR y EUR de gnomAD (v3), respectivamente. Cada una de las poblaciones de EAS, SAS y FIN solo porta cuatro variantes deletéreas. Encontramos seis variantes deletéreas de la línea germinal (p.Val160Met, p.Gly181Arg, p.Arg240Cys, p.Gly259Ser, p.Pro335Leu y p.Gly432Ala) en la región codificante de TMPRSS2, que también se identifican como mutaciones somáticas que ocurren en diferentes tipos de cáncer de las bases de datos TCGA y COSMIC.

El perfil eQTL de TMPRSS2 se ha evaluado mediante las bases de datos GTEx (Consortium GT, 2015) y QTLbase (Zheng et al. 2020). Se encontraron dos eQTL asociados con SNP no sinónimos de TMPRSS2 (rs12329760 (que codifica para p.Val160Met), $p = 4{,}54 \times 10^{-5}$; rs75603675, $p = 0{,}009$) en el riñón y el hueso, respectivamente, utilizando la base de datos QTLbase (Zheng et al. 2020). Adicionalmente, no se identificaron eQTL conocidos asociados con TMPRSS2 SNP no sinónimos de GTEx (Consortium GT, 2015). En particular, todas las poblaciones portan variantes de p.Val160Met con la frecuencia de alelos más alta (~ 25 %), especialmente para la población EAS con una frecuencia de alelos del 40 %. Se considera que Asp435 es un residuo clave para la unión del sustrato catalítico de TMPRSS2. Del mismo modo, se encontró que el p.Asp435Tyr, que tiene una frecuencia de alelos baja, es transportado únicamente por la población EUR. Estos polimorfismos únicos pero prevalentes en TMPRSS2 ofrecen explicaciones potenciales para la susceptibilidad genética diferencial a COVID-19, así como para los factores de riesgo, incluidos aquellos con cáncer y el grupo de pacientes masculinos de alto riesgo.

Dado que TMPRSS se encuentra en 21q22.3, se podría deducir que las personas con síndrome de Down tienen un alto riesgo de infección por COVID-19. Además, las funciones oncogénicas de TMPRSS2 también podrían relacionarse con malos resultados de COVID-19 (Yu et al. 2020), lo cual debería ser objeto de estudio en el futuro. Utilizando un análisis de secuenciación de ARN de una sola célula (Schuler et al. 2020) demostraron que la expresión de TMPRSS2 era mayor en células ciliadas y células epiteliales alveolares tipo I (AT1), expresión que incrementan con el envejecimiento en humanos y ratones. Esto sugiere que la regulación del desarrollo de TMPRSS2 puede vincular la protección relativa de bebés y niños contra COVID-19 (Viner et al. 2021). Por tanto, será de gran interés investigar los polimorfismos relacionados con la edad para TMPRSS2, así como el uso de la cohorte de Investigación en Epidemiología Genética sobre Salud y Envejecimiento de Adultos (GERA) (Mostafavi et al. 2017).

CAPÍTULO IV

Epidemiología del COVID-19

Esteban Ortiz-Prado[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La epidemiológica es una rama vital dentro de la práctica clínica y quirúrgica. Conocer el comportamiento epidemiológico de una determinada enfermedad es vital para comprender la incidencia y prevalencia de dichos procesos patológicos, de acuerdo con variables de interés como el sexo, la edad o el lugar de residencia. En salud pública, global y planetaria, la epidemiología cumple un rol que va más allá de enfocarnos en el mero hecho de conocer cuántos pacientes tienen o tuvieron una enfermedad. Nos permite determinar la relación entre esta población y los factores de riesgo, ambientales o sociales, modificables o no modificables, para calcular la carga de enfermedad de una determinada población. También nos permite predecir comportamientos futuros en términos de proyección de brotes futuros, costos económicos asociados a realidades locales, planificación de estrategias de control y mitigación, así como en y para elaborar política pública enfocada a mejorar la salud de las personas y las comunidades (Marks 2009).

En ese sentido, a partir de la descripción de D. Wang et al., en 2020, la epidemiología jugó un rol crítico a nivel mundial. Desde todos los rincones del planeta, se observó con aprobación cómo en China, en la ciudad de Wuhan, se abordaba con enfoque epidemiológico los primeros casos de esta enfermedad que causaba un síndrome de distrés respiratorio agudo, cuya causa no se conocía aún en esa fecha (D. Wang et al. 2020). Una vez que los trabajos epidemiológicos de tipo descriptivo se iban publicando, investigadores y médicos de todo el mundo aprendíamos sobre esta nueva enfermedad. Desde aquellas épocas hasta la actualidad (septiembre de 2021), se han publicado más de 200 000 trabajos científicos acerca de la enfermedad del COVID-19 y el virus del SARS-CoV-2. Muchos de estos tratan sobre epidemiología descriptiva, inferencial, pasan por la epidemiología predictiva y terminan por la epidemiología genómica (Geoghegan et al. 2020).

Abordar el tema de la epidemiología en una pandemia es siempre complejo. Lo primero que debemos hacer es clasificar las métricas y medidas principales usadas para identificar factores de riesgo, velocidad de transmisión, poblaciones vulnerables, casos nuevos, muertes y muertes en exceso.

Tasa de ataque en relación con el COVID-19

Una tasa de ataque no es necesariamente una tasa de incidencia. Es el cálculo que busca determinar un riesgo dentro del contexto de una enfermedad infecciosa o de un brote de origen desconocido. El denominador consiste en el

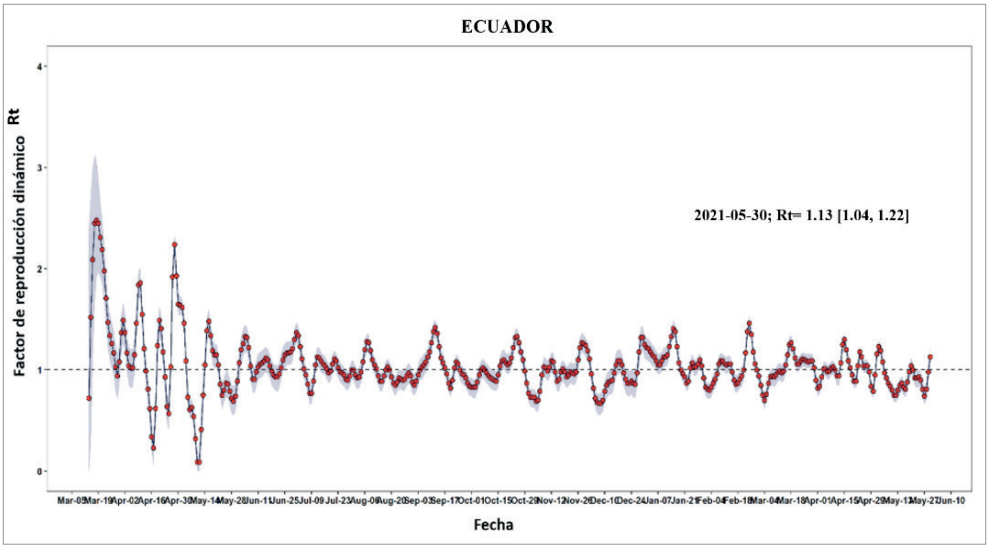
número de personas presentes al principio del brote, es decir, toda la población que se ha expuesto al virus del SARS-CoV-2 al inicio de la pandemia. Incluye a los sujetos que se morirán, desarrollarán la enfermedad o dejarán una población determinada. Esto significa que los casos nuevos reportados (muchos no se registran) deberán incluirse en el denominador; este es, por lo tanto, un cálculo más aproximado al análisis de proporciones (Ortiz-Prado 2020).

Número básico de reproducción

Durante la pandemia del COVID-19, intrigaba entender cómo se comportaba el virus en relación con su capacidad de transmisión. En ese sentido, el cálculo del R0 (R cero) es un indicador matemático que indica el grado de transmisibilidad o de contagio de una enfermedad infecciosa dentro de un determinado periodo. El R0 indica el número promedio de personas que contraerán una enfermedad contagiosa a partir de una persona infectada que se encuentra dentro de la comunidad. Por ahora, en relación con el SARS-CoV-2, sabemos que el número básico de reproducción, tanto estático como en tiempo real, varía de país a país y depende del momento epidemiológico que cada una de estas poblaciones está experimentando. En general se dice que el R0 del SARS-CoV-2 va entre 1,9 a 3,5; sin embargo, este número puede ser menor o mayor, dependiendo de la etapa de la pandemia (Ortiz-Prado 2020b). Por ejemplo, al inicio de la pandemia, el R0 en tiempo real en el Ecuador y medido a través de inferencias bayesianas (ver capítulo V: COVID-19 y el rol de los modelos matemáticos para estimar el impacto de la pandemia en el Ecuador y el mundo) oscilaba entre 3,6 y 4,2 (Figura IV-1)

Figura IV-1

Estimación del Rt en el Ecuador desde el inicio de la pandemia

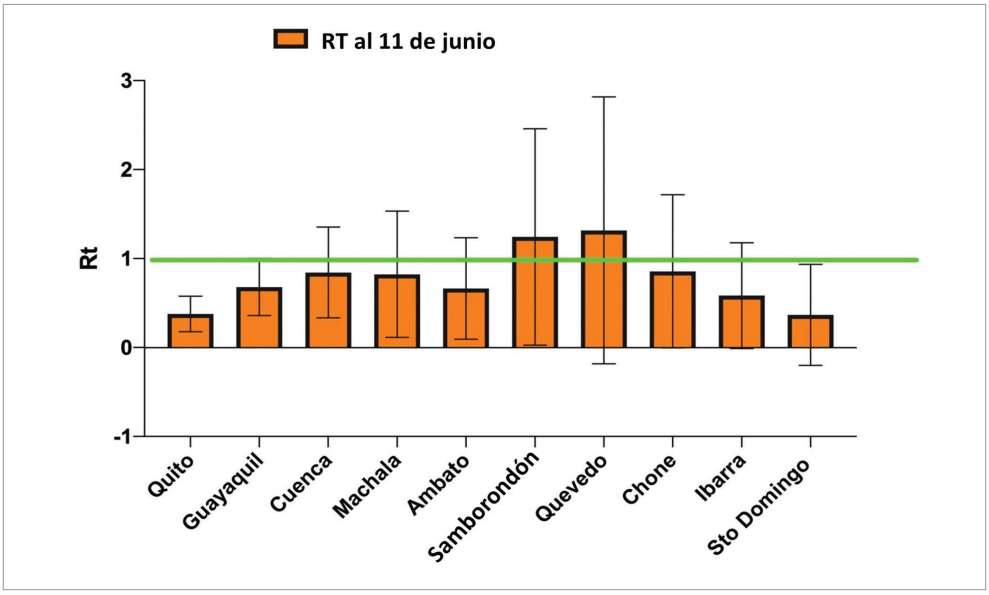


Fuente: Ortiz-Prado 2020b. Creada por autores.

Sin embargo, en junio de 2021, este número ha presentado una reducción importante en el Ecuador, sobre todo en aquellos cantones con altas tasas de vacunación y de contagio previo, como Quito o Guayaquil (Figura IV-2).

Figura IV-2

Estimación del Rt en tiempo real en cantones del Ecuador con baja transmisibilidad en junio 2021



Fuente: Ortiz-Pardo 2021. Creada por autores.

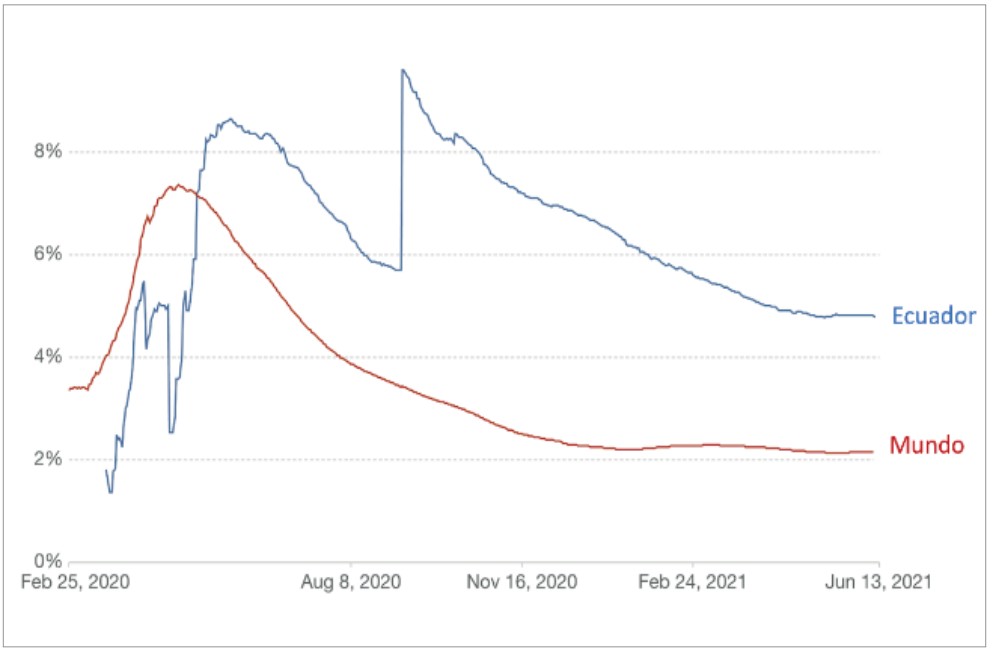
Tasa de letalidad (CFR %) por COVID-19 en el Ecuador

Una de las características más importantes que debemos considerar cuando hablamos de una nueva enfermedad infecciosa es su gravedad (no debe confundirse con virulencia), y por su capacidad para causar la muerte. En ese sentido, calcular de forma muy sencilla las tasas de mortalidad en relación con el número de infectados (número de muertos a causa de la enfermedad / número de diagnosticados x 100 %) nos ayuda a estimar la proporción de muertes entre los casos confirmados identificados. Así es posible comprender la gravedad de una enfermedad, predecir la necesidad de atención hospitalaria, identificar las poblaciones de riesgo en relación con el grupo etario o el sexo de la víctima y evaluar la necesidad de asignar tratamientos o vacunas (Ortiz-Prado 2020b).

En el Ecuador, la tasa de letalidad en distintas poblaciones ha variado desde un inicio. Los datos de Our World in Data estiman que el Ecuador empezó con un CFR % de alrededor de 6 % durante los primeros meses de pandemia, pero que se agravó en septiembre de 2020, con un 9,2 %. Actualmente, se ubica alrededor de un 4,2 %, siempre por encima de la media mundial (Figura IV-3) (Ortiz-Prado 2020b).

Figura IV-3

CFR % en Ecuador en relación con el mundo durante la pandemia



Fuente: Ortiz-Prado 2021; John Hopkins 2021. Creada por autores.

Con datos específicos del país, desde febrero 2020 hasta 26 de mayo de 2021, los datos demuestran que ese CFR %, en relación con la edad y el sexo, varía considerablemente (Tabla IV-1).

Tabla IV-1

CFR % en el Ecuador por edad y sexo de febrero 2020 a junio 2021

Rango de edad sexo	Sexo	Sospechoso	Confirmados	Descartado	Probable	Fallecido	Casos probables y confirmados	CFR %
0 a 4 años	Mujer	524	1 052	5 689	467	70	2 043	3,4 %
	Hombre	581	1 157	6 494	547	77	2 285	3,4 %
5 a 9 años	Mujer	360	1 464	4 909	390	17	2 214	0,8 %
	Hombre	398	1 531	5 226	446	16	2 375	0,7 %
10 a 14 años	Mujer	539	3 082	7 504	637	15	4 258	0,4 %
	Hombre	576	3 002	7 387	621	19	4 199	0,5 %
15 a 19 años	Mujer	1 082	6 480	16 935	1 259	25	8 821	0,3 %
	Hombre	1 039	5 819	14 274	948	19	7 806	0,2 %
20 a 24 años	Mujer	2 096	12 176	33 850	2 428	31	16 700	0,2 %
	Hombre	2 240	11 110	29 871	2 498	48	15 848	0,3 %

Rango de edad sexo	Sexo	Sospechoso	Confirmados	Descartado	Probable	Fallecido	Casos probables y confirmados	CFR %
25 a 29 años	Mujer	3 086	20 557	48 845	3 897	54	27 540	0,2 %
	Hombre	3 046	19 457	44530	3 956	82	26 459	0,3 %
30 a 34 años	Mujer	3 028	21 872	48 329	4 158	93	29 058	0,3 %
	Hombre	3 321	22 500	47 675	4 383	160	30 204	0,5 %
35 a 39 años	Mujer	2 687	18 933	40 941	3 758	128	25 378	0,5 %
	Hombre	3 166	21 090	42 650	3 966	238	28 222	0,8 %
40 a 44 años	Mujer	2 269	16 247	33 703	3 062	188	21 578	0,9 %
	Hombre	2 558	18 206	35 206	3 402	406	24 166	1,7 %
45 a 49 años	Mujer	1 844	14 226	27 998	2 736	291	18 806	1,5 %
	Hombre	2 024	15 345	27 900	2 913	653	20 282	3,2 %
50 a 54 años	Mujer	1 691	13 194	24 993	2 387	411	17 272	2,4 %
	Hombre	1 775	13 973	23 529	2 589	1 004	18 337	5,5 %
55 a 59 años	Mujer	1 539	12 188	22 253	2 156	697	15 883	4,4 %
	Hombre	1 567	12 949	20 716	2 379	1 431	16 895	8,5 %
60 a 64 años	Mujer	1 099	9 400	15 287	1 717	1 009	12 216	8,3 %
	Hombre	1 125	10 593	15 069	2 026	1 923	13 744	14,0 %
65 a 69 años	Mujer	889	7 088	10 989	1 317	1 222	9 294	13,1 %
	Hombre	864	8 330	10 919	1 760	2 166	10 954	19,8 %
70 a 74 años	Mujer	619	5 063	7 682	1 017	1 180	6 699	17,6 %
	Hombre	685	6 195	7 974	1 504	2 181	8 384	26,0 %
75 a 79 años	Mujer	391	3 622	5 259	763	1 022	4 776	21,4 %
	Hombre	433	4 524	5 394	1 104	1 849	6 061	30,5 %
> 80 años	Mujer	731	5 229	7 604	1 179	1 994	7 139	27,9 %
	Hombre	644	5 874	7 069	1 523	3 084	8 041	38,4 %

Fuente: Ortiz-Prado 2020.

Por ejemplo, es llamativo que los menores de 4 años tengan una tasa de letalidad mayor que aquellos entre 5 y 14 años. A la vez, se puede observar que la mortalidad sube considerablemente a partir de los 35 años de edad; alcanza un crecimiento casi exponencial desde los 50 años hacia arriba, especialmente en hombres, y llega a ser superior al 38,4 % a partir de los 80 años (Ortiz-Prado 2020b).

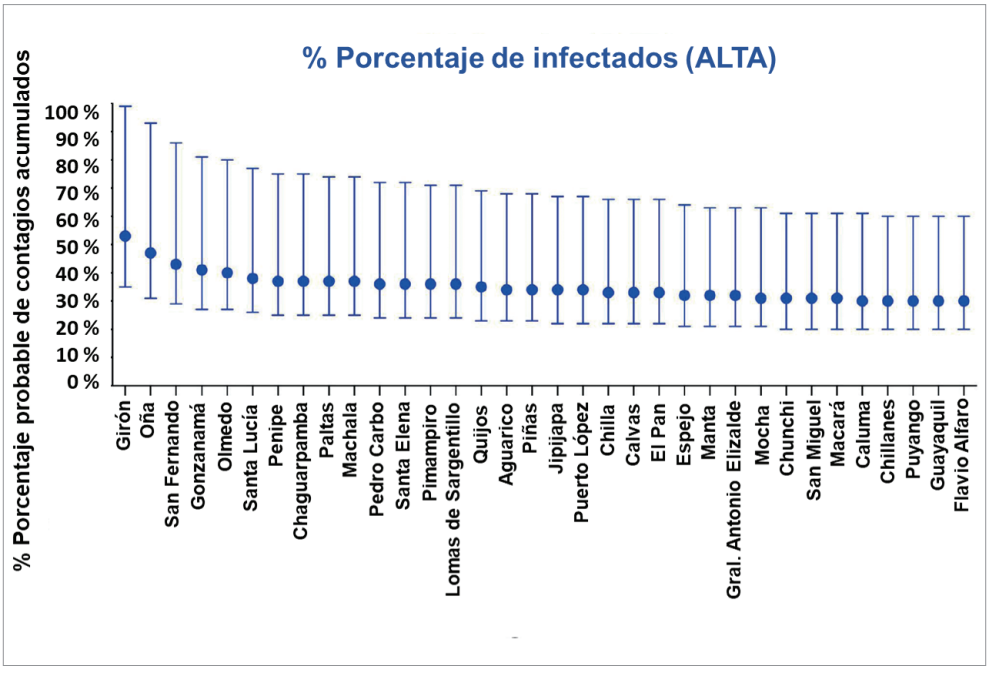
La tasa de letalidad entre infectados (IFR %)

En una pandemia como la que estamos viviendo, es difícil acceder al diagnóstico molecular oportuno y muchas veces se excluye a los más pobres. Por esta razón, el diagnóstico de COVID-19 se subregistra de manera altamente significativa. En ese sentido, la tasa de fallecidos en relación con el número total de infectados es mucho menor al de la tasa de letalidad (Ortiz-Prado 2020b). Con ciertos datos sobre contagios diarios, muertes en exceso y muertes reportadas por COVID-19, se podría hacer una extrapolación inversa y calcular cuánta gente realmente se ha infectado en el Ecuador.

Por ejemplo en el Ecuador, donde la autoridad sanitaria ha reportado al menos 60 000 muertes en exceso durante 2020 y 2021 y más de 450 000 casos confirmados de COVID-19, se puede estimar que hubo una media de contagios de al menos el 30 %, con un mínimo inferior del 20 % y un máximo superior del 44 %. Sin embargo, estos números promedian la media nacional, ya que muchos cantones han tenido casos que podrían superar tranquilamente el 70 % de la población, mientras en otros se ha tratado de números muchísimo menores (Figura IV-4) (Ortiz-Prado 2020b).

Figura IV-4

Estimación del número aproximado de población contagiada previamente con COVID-19 en el Ecuador



Fuente: Ortiz-Prado 2020b. Creada por autores.

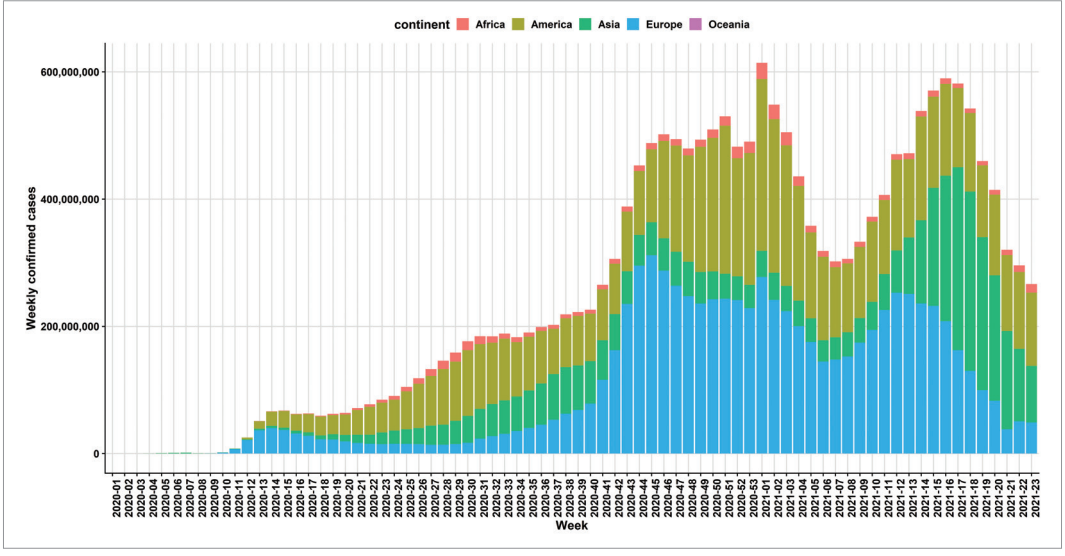
Casos nuevos de COVID-19 en el mundo

De acuerdo con los datos recopilados de los informes de la OMS sobre la situación por el COVID-2019, el Centro de Ciencia e Ingeniería de Sistemas (CSSE) de la Universidad Johns Hopkins y las bases de datos *Worldometers*, las últimas cifras (hasta el 5 de noviembre del 2021) muestran que 250 millones de personas habían sido infectadas con el virus, en 211 países y territorios, y que ocurrieron 5.1 millones de muertes en el mundo a causa de esta enfermedad. También se registran 2 371 397 085 de personas vacunadas a nivel mundial (Johns Hopkins University 2021).

La dinámica epidemiológica del COVID-19 ha cambiado a lo largo de los meses. Al comienzo del brote, el continente más afectado era Asia, y China era el país más afectado del mundo. Sin embargo, hoy en día, en las Américas, principalmente Estados Unidos y Brasil han convertido a la región en la más afectada del planeta en términos de mortalidad, por debajo de India, actual líder en número de casos nuevos diarios, con un promedio de 300 000 casos/día (Figura IV-5) (*The Lancet* 2020)

Figura IV-5

Casos nuevos diarios por COVID-19 en el mundo, por continente



Fuente: Ortiz-Prado 2020b. Creada por autores.

Desde el inicio de la pandemia, hemos visto cómo el número diarios de muertes ha respondido a dos olas importantes, que van de la mano de los picos crecientes de casos diarios. Por ejemplo, las primeras oleadas de muertos venían de la mano de China muy al inicio de la pandemia, pero semanas después, cuando se empezaron a registrar más casos fuera de Asia, países como Estados Unidos, Brasil, España, Italia o Ecuador sumaban muertes de forma

exponencial, y se dibujaba una curva que no se reducía a inicios del primer trimestre de 2020 (Ortiz-Prado 2020b). En el peor pico de la pandemia, se registraron más de 900 000 casos diarios a nivel mundial y algo menos de 18 000 muertes al día por COVID-19 (Ortiz-Prado 2020b).

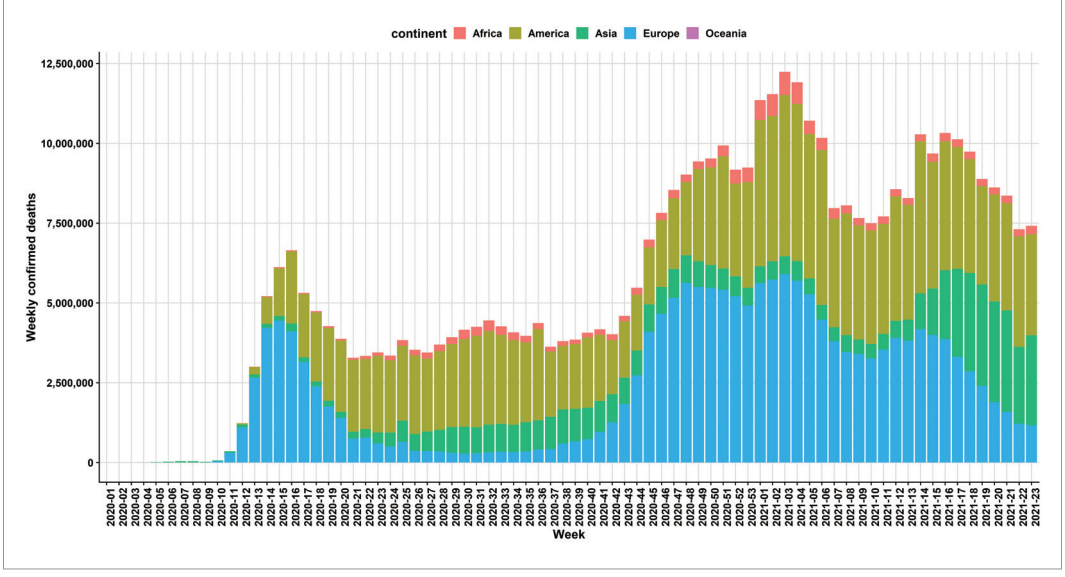
Muertes diarias por COVID-19 en el mundo

En relación con los casos diarios, tanto en pacientes hospitalizados como en muertes/día atribuidas a COVID-19, Estados Unidos, India y Brasil llegaron a tener en el acumulado la gran mayoría de contagios y muertes registradas globalmente. No obstante, los grandes perdedores en términos de mortalidad por cada millón de habitantes fueron países pequeños como Andorra, Montenegro o Gibraltar si consideramos los casos registrados oficialmente (Ortiz-Prado 2020b).

Si estimamos el número de muertes diarias (Figura IV-6), hay que entender que el número de muertes absolutas por países es directamente proporcional a la población en riesgo. Por ejemplo, en Estados Unidos se reportaban hasta junio de 2021 algo más de 615 000 muertes debido a COVID-19, seguido de Brasil (488 000 muertes), India (377 000) y México (más de 230 000). Sin embargo, si hablamos del número de muertes por cada millón de habitantes, algunos de los países más afectados son Perú, Brasil, Italia o Ecuador (Ortiz-Prado 2021).

Figura IV-6

Número de muertes diarias por COVID-19 en el mundo por continente



Fuente: Ortiz-Prado 2020. Creada por autores.

Muertes en exceso en el contexto de la pandemia del COVID-19

Según los demógrafos, la mejor herramienta disponible durante una pandemia o una catástrofe natural masiva para estimar el número de muertes es el exceso de mortalidad. Se lo define como la diferencia entre el número de muertes observado en períodos específicos y el número de muertes esperado en el mismo período (Giattino 2020). Este exceso puede proporcionar una medida indirecta más completa y oportuna de la mortalidad, al abarcar las muertes por todas las causas. El exceso de mortalidad supera la variación entre países en la notificación y prueba de COVID-19, y la clasificación errónea de la causa de muerte en los certificados de defunción. Este indicador se utiliza como herramienta de notificación. Por ejemplo, en Inglaterra, un estudio de Sinnathamby et al. (2020) mostró un mayor exceso de mortalidad por todas las causas durante la actual pandemia de COVID-19. Algunas de las evidencias más significativas y crudas provienen de Sudamérica, donde países como México, Perú, Brasil y Ecuador han sufrido un aumento masivo de casos que han dejado miles de muertes, no todas registradas como COVID-19.

A pesar de que sabemos que las cifras de muertes por día son alarmantes en muchos países, existe una realidad oculta sobre el número real de muertes por COVID-19 en varios de estos, especialmente en aquellos con pobres sistemas de reporte de casos y vigilancia epidemiológica. En ese sentido, América Latina, con una limitada capacidad diagnóstica pero una elevada mortalidad, es la región que más muertes en exceso ha reportado per cápita. Mientras los sistemas fragmentados con paupérrimas capacidades diagnósticas, de vigilancia epidemiológica y de contención del virus se enfrentaban a la pandemia, miles de muertes atribuidas al COVID-19 se sub-registraban. Esto ha ocurrido en Perú, Honduras, Ecuador o México, donde el exceso de mortalidad es más representativo que las muertes por COVID-19 oficialmente reportadas (Ortiz-Prado y Fernández-Naranjo 2020).

Varios grupos de investigación han tratado de determinar el impacto real de la pandemia y aproximarse a la realidad de esta utilizando los registros históricos y el promedio de muertes en años anteriores, especialmente en los países en desarrollo (Soriano V. 2020; Quevedo-Ramírez 2020).

Data sobre el exceso de muertes en el mundo durante la pandemia del COVID-19

Al inicio de la pandemia, en el 2020, el *Financial Times* describió al uso de la mortalidad en exceso como indicador confiable de las muertes en exceso a nivel mundial. El equipo de este medio de comunicación, liderado por

John Burn-Murdoch, establece que existe al menos un 60 % de mortalidad que no se ha registrado globalmente debido al COVID-19. Ellos describen que países como Ecuador, España o Estados Unidos presentaban más muertes en un solo día que en el promedio de los últimos tres a cinco años en relación con las muertes diarias por COVID-19 (*Financial Times* 2020).

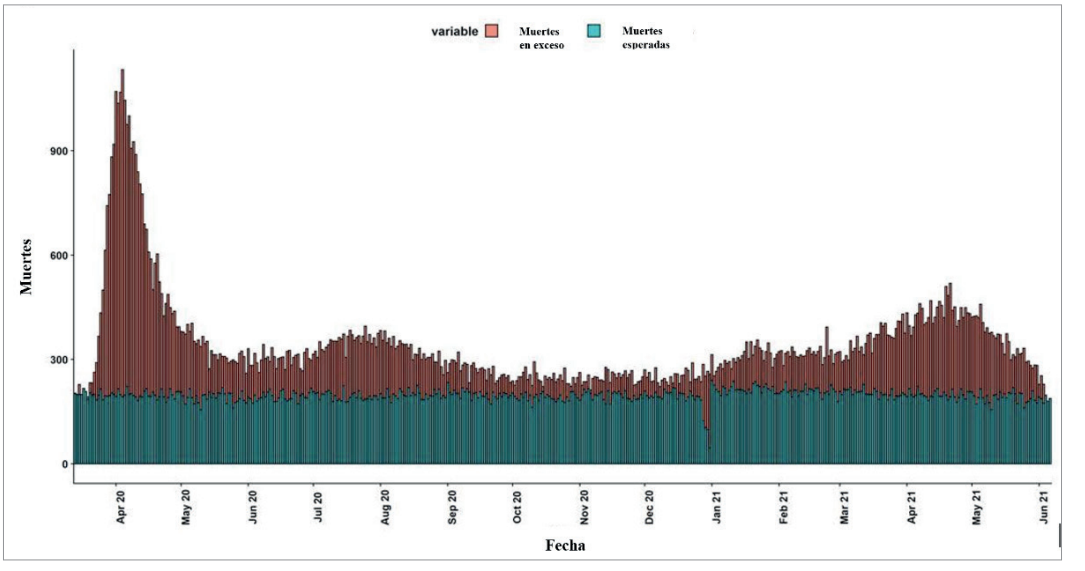
Los últimos datos publicados por este medio de comunicación establecen que el total de excesos de muertes relativo al promedio histórico estaba liderado por Perú, seguido de Ecuador, Nicaragua, Bolivia, México, Azerbaiyán y Brasil. Al analizar el total del exceso de muertes por cada millón de habitantes, los números no cambiaban mucho, pero seguían siendo alarmantes en relación con el acumulado. En esta lógica, Perú seguía liderando la lista negra de los países con más muertes en exceso del mundo, pero en este caso ahora le siguen en el top cinco mundial Bulgaria, México, Rusia y Ecuador (Ortiz-Prado 2021).

Datos sobre el exceso de muertes en Ecuador durante la pandemia del COVID-19

En Ecuador, desde el inicio de la pandemia, al menos 42 453 personas han muerto en exceso en 2020, si se compara con las medias del año anterior. Estas cifras, hasta junio de 2021, superan las 60 000 muertes en exceso, según la data del registro de defunciones del Registro Civil (Ortiz-Prado 2021).

Figura IV-7

Muertes en exceso en el Ecuador desde el inicio de la pandemia



Fuente: Ortiz-Prado 2021. Creado por autores.

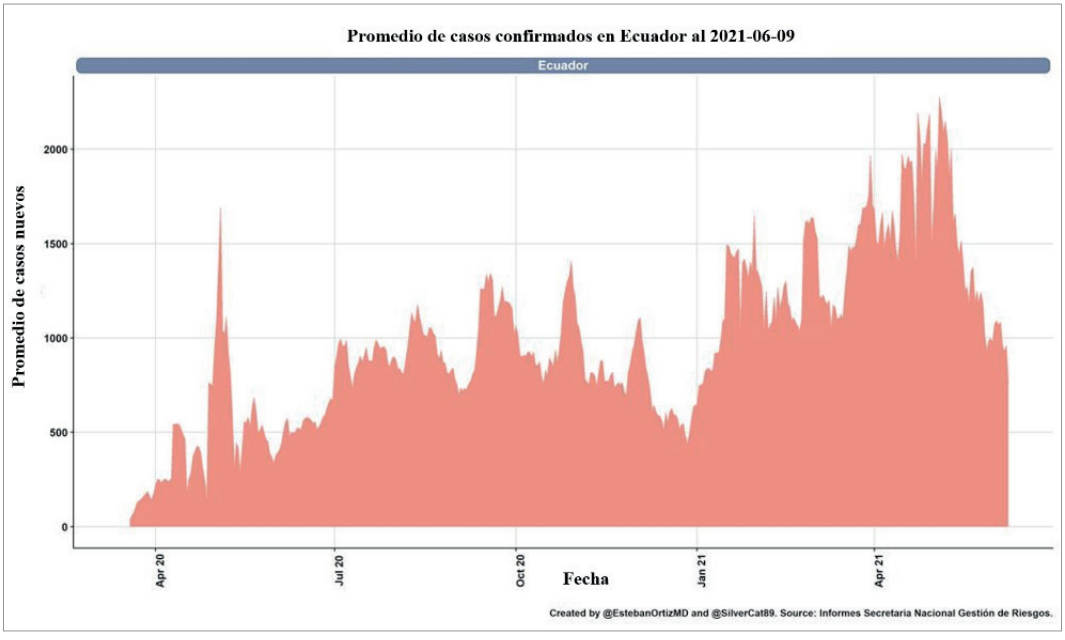
El número máximo de muertes en un solo día en Ecuador ocurrió el 4 de abril de 2020, con 1 120 muertes, como resultado teniendo un exceso de mortalidad de al menos 921 muertes. Guayas fue la que más mortalidad en exceso presentó en un solo día, con al menos 848 muertes totales y 795 de exceso. En cambio, para la segunda ola nacional, Pichincha sufrió la peor parte, con 97 muertes en exceso en abril del 2020. Hasta la última actualización de nuestro análisis (31 de diciembre de 2020), hubo 101 439 muertes en Ecuador, con 42 453 excesos.

Situación actual del COVID-19 en Ecuador

Describir la situación actual del COVID-19 en el Ecuador no es fácil, pues hemos experimentado todas las etapas de la pandemia, desde un crecimiento exponencial (picos) hasta disminuciones marcadas en la transmisión nacional (valles) (Ortiz-Prado 2021). Los contagios han respondido de distintas formas en distintos lugares y en relación con distintas características sociodemográficas. La gran y extremadamente letal primera ola que llegó al Ecuador se evidenció por la cantidad de muertos en las provincias de la Costa durante los meses de marzo, abril y mayo de 2020.

Figura IV-8

Número de nuevos casos diarios a nivel nacional en Ecuador, desde abril de 2020 a abril 2021

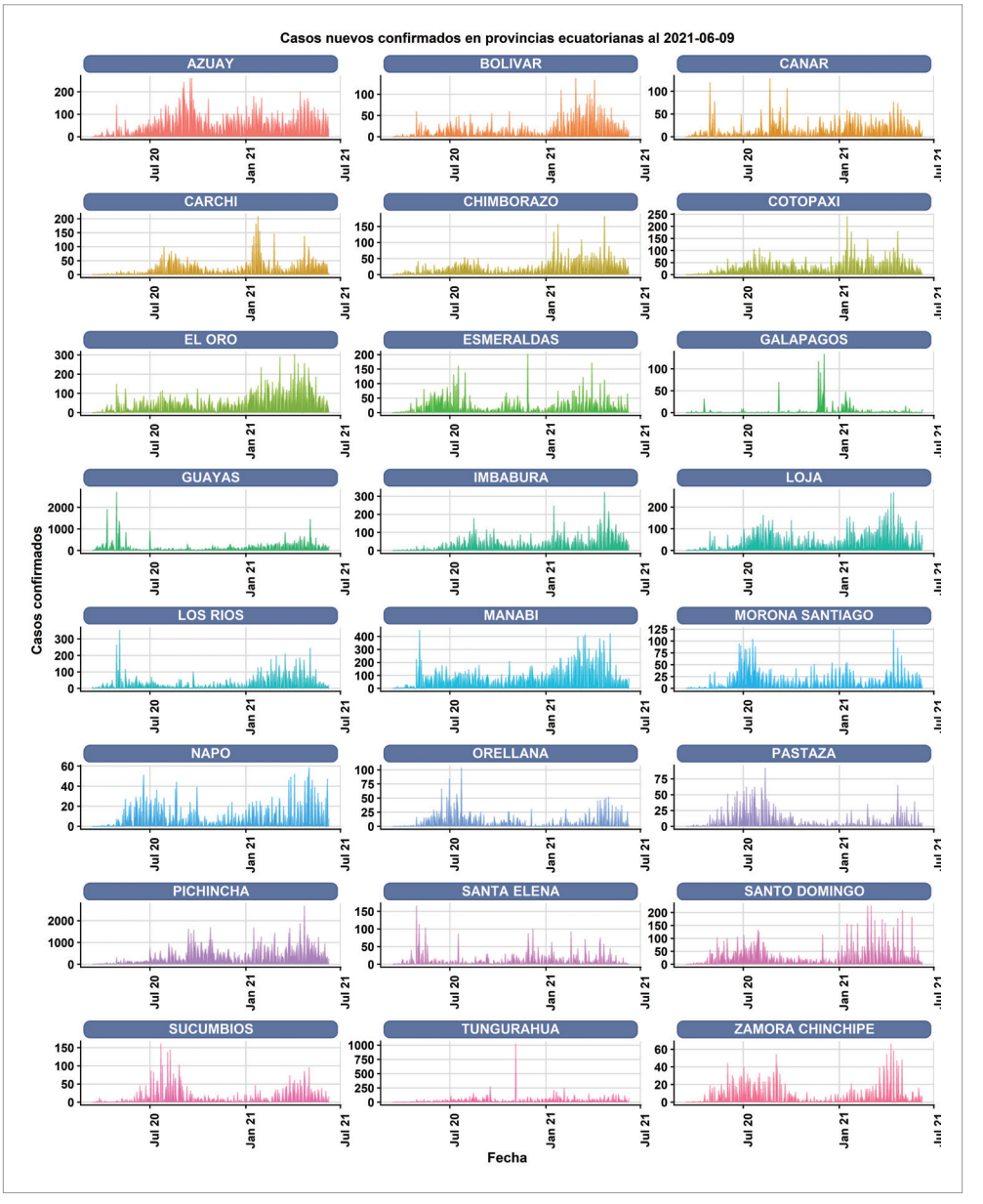


Fuente: Ortiz-Prado 2021. Creado por autores.

Una segunda ola nacional (primera ola cantonal) vino de la mano de los contagios acelerados en la Sierra central. En Pichincha quienes gracias a un proceso de confinamiento absoluto lograron reducir la velocidad de contagio de manera significativa dando tiempo a que el sistema sanitario trate de incrementar la capacidad hospitalaria en vista de una inminente llegada de miles de casos de COVID-19 a esta zona del país (Ortiz-Prado 2021).

Figura IV-9

Número de nuevos casos diarios a nivel provincial en Ecuador, desde febrero de 2020 a abril de 2021

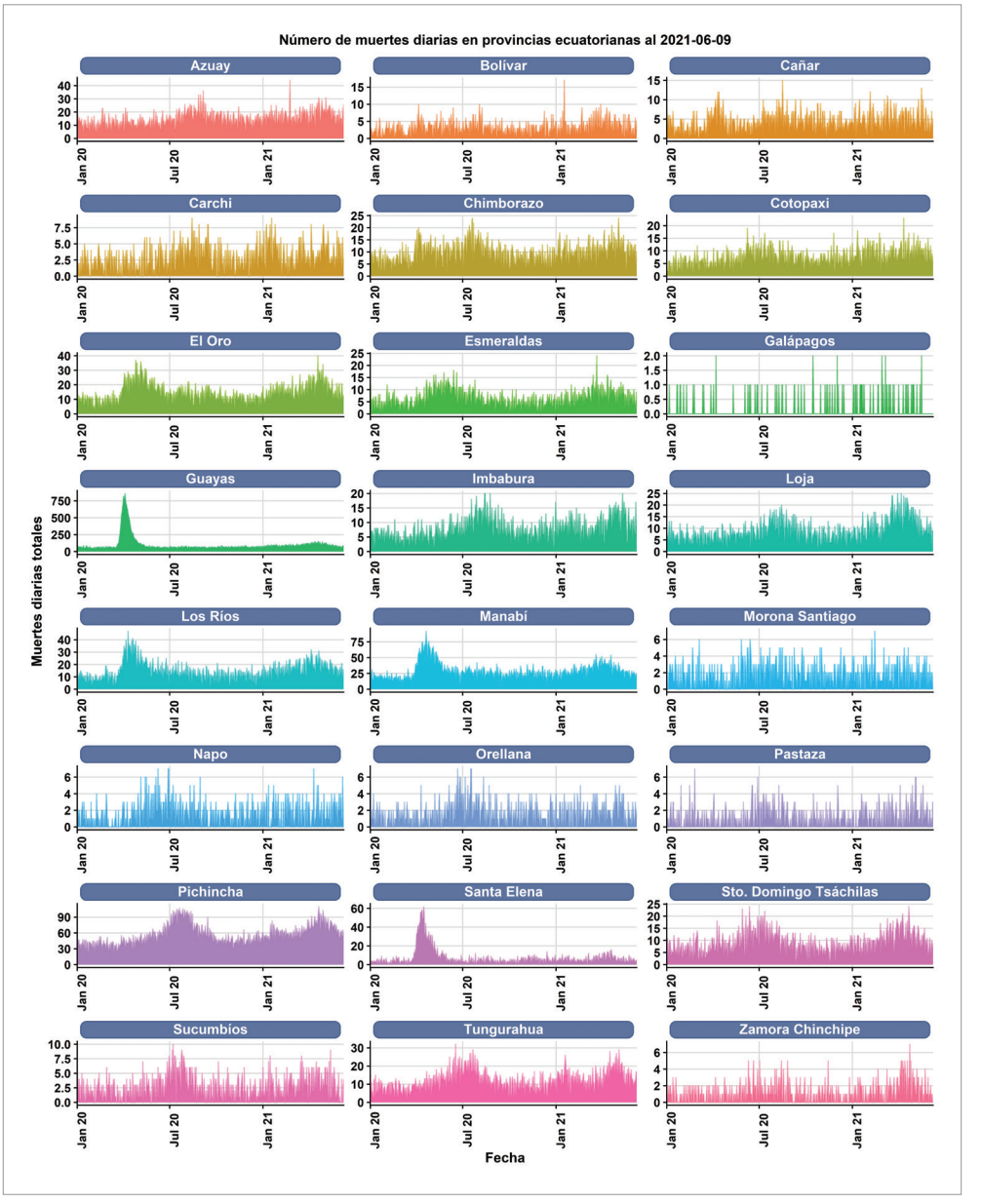


Fuente: Ortiz-Prado 2021. Creado por autores.

Con esta lógica, el 2020 transcurrió con marzo y abril sumamente complicados en la Costa, y julio, agosto y septiembre sin tregua en la Sierra central. Sin embargo, estos números dieron una falsa sensación de esperanza para diciembre de ese año, cuando los contagios venían disminuyendo causando que la población se reúna sin tanto temor y las normas de distanciamiento social sean ignoradas. (Ortiz-Prado 2021).

Figura VI-10

Número de nuevas muertes a nivel provincial en Ecuador, desde enero 2020 a junio 2021

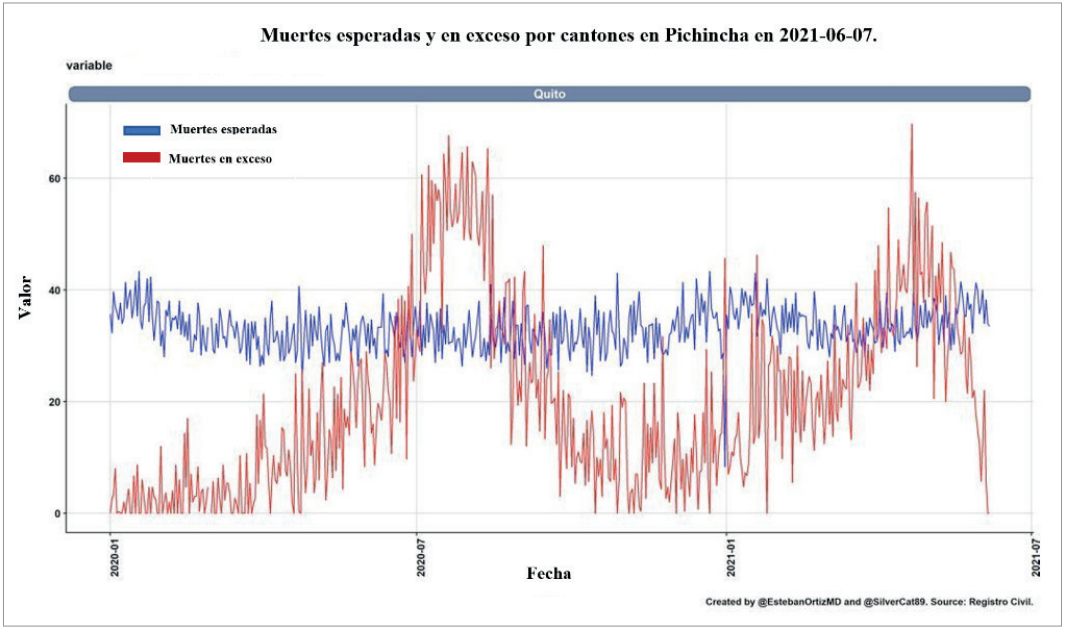


Fuente: Ortiz-Prado 2021. Creado por autores.

Esto degeneró en una bola de nieve incontrolable que se vio expresada como casos nuevos, aumento de muertes diarias y más muertes en exceso en gran parte del territorio nacional, como antesala de lo que sería una tercera ola nacional que causaría en más de la cuarta parte de los cantones de ecuatorianos más muertes en exceso que durante las primeras dos olas (Ortiz-Prado 2021).

Figura IV-11

Muertes en exceso en Quito durante la primera y la segunda ola cantonal



Fuente: Ortiz-Prado 2021. Creado por autores.

Actualmente, y en gran medida debido a la llegada de las vacunas, la gran cantidad de contagios previos y la vacunación en gente que anteriormente ya se infectó (inmunidad híbrida) ha ocasionado que para septiembre ya tengamos una disminución marcada en las muertes de acceso. Ha llegado a ser menor a 15 por día en el promedio móvil de los siete últimos días.

Por otro lado, hemos visto con buenos ojos que desde mayo de 2021 la disminución en las muertes de personas mayores de 65 años ha sido significativa. Actualmente, y debido al contexto de la pandemia y a la llegada de las vacunas, esperamos que la pandemia termine en diciembre de 2021, siempre y cuando se alcance el equilibrio endémico, algo que seguramente se irá desplegando conforme avanzan las últimas semanas del último trimestre de 2021.

CAPÍTULO V

COVID-19 y el rol de los modelos matemáticos para estimar el impacto de la pandemia en Ecuador y el mundo

Raúl Fernandes
Esteban Ortiz-Prado
Jorge Eduardo Vásconez[1]

1 Todos los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

En noviembre de 2019, emergió en China una nueva enfermedad. Esta no causó mayor impacto hasta el 8 de diciembre, cuando varios casos de una neumonía atípica terminaron en muertes de origen desconocido. Posteriormente, en enero de 2020, investigadores chinos secuenciaron al nuevo virus y dieron la noticia al mundo de que un nuevo coronavirus, posiblemente ligado a los virus del síndrome de distrés respiratorio agudo (SARS) o el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), que causaron neumonías graves y muertes en 2003 y 2012, respectivamente. Este coronavirus de origen zoonótico recientemente descubierto fue llamado SARS-CoV-2 y poco tiempo después fue responsable de la propagación más rápida de una enfermedad nunca antes reportada (Ishii 2020).

En febrero de 2020, se catalogó a la enfermedad causada por este virus como COVID-19. Debido a ciertas características que dificultan controlarlo y facilitan que se propague de inmediato, este virus llegó a todos los rincones del planeta. La tasa de propagación superó los cuatro contagios por cada propagador, un indicador comúnmente llamado número básico de reproducción (Mandal et al. 2020; Ortiz-Prado et al. 2020).

Al comienzo de la pandemia, gobiernos, investigadores y proveedores de servicios sanitarios se basaron en varios modelos matemáticos que calcularon el número de reproducción básico (R0) de entre 1,4 - 2,5 para el virus SARS-CoV-2 (J. Wu et al. 2020). Este enfoque se ha utilizado anteriormente en modelos epidemiológicos similares. Desde hace más de 70 años, cuando George MacDonald introdujo el concepto de la tasa básica de reproducción (R0), este indicador ha sido uno de los parámetros más importantes para calcular qué tan rápido avanza una infección entre los pobladores. A partir de entonces, se ha estudiado la capacidad de múltiples enfermedades de transmitirse de persona a persona, y esta data ha permitido entender qué tanto se pueden propagar y con qué velocidad. En ese contexto, el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), de 2003, afectó al menos a 37 países y el número básico de reproducción fue estimado en 2,2-3,7, mientras que el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), de 2012, tuvo un número mucho menor —de entre 0,29 y 0,.80—, considerablemente menos contagioso que el actual SARS-CoV-2 (Breban et al. 2013; Cauchemez et al. 2014; J. Wu et al. 2020).

Las estimaciones derivadas se utilizan ampliamente desde que Kermack y McKendric desarrollaron su modelo de transmisión en 1920, inspirado en el modelo de Ross para la malaria (Kermack y McKendrick 1991; Kucharski 2020).

El número de reproducción básico y la estimación en tiempo real de este son medidas que cuantifican el potencial epidémico de un patógeno. El número de reproducción básico se define como la cantidad promedio de personas a las que una persona infectada puede transmitir el virus; sin embargo, no puede reflejar la naturaleza variable de una epidemia, por esta razón, un número reproductivo efectivo variable en el tiempo proporciona más información temporal. Uno de los principales problemas de dar seguimiento en tiempo real es la calidad de las estimaciones. Los métodos utilizados para este valor van desde el uso de distribuciones específicas para el volumen de casos diarios hasta modelos estocásticos e incluso inferencia estadística de cadenas de transmisión (J. Yuan et al. 2020).

Se puede hacer un seguimiento óptimo de la población para una pandemia en cualquier país revisando la evolución de los días y a través de ellos. Con base en las epidemias estándar, ambos valores por encima de la unidad conducen a un comportamiento de propagación de la epidemia, por lo que se desea tener ambos por debajo de uno. Eso significa que la epidemia está siendo controlada y cerca de cero, lo que se traduce en un estado de erradicación. También es necesario resaltar que rastrear la evolución de la pandemia de manera continua es un indicador más preciso de cómo el proceso de propagación viral está cambiando por debajo de las políticas de salud pública transmisión (J. Yuan et al. 2020). Por otro lado, R0 es una cantidad estática que explica qué sucede con la pandemia cuando no se adoptan políticas preventivas de salud pública (J. Yuan et al., 2020).

Durante la fase inicial de rápido crecimiento en cualquier epidemia, un retraso en los resultados (casos positivos) podría estar determinado por la falta de respuesta con respecto a la escasa disponibilidad de pruebas de detección. En consecuencia, la tasa de crecimiento de los casos podría verse alterada nuevamente debido a que un número de casos excede el número máximo de resultados disponibles en un día. Como resultado, esto podría identificarse como un número constante de casos y se traza como una curva alterada con disminuciones o mesetas irreales. Estas dificultades típicas de las enfermedades y los sistemas de salud conducen inevitablemente a cambios en los valores reales de las consecuencias de esta infección (Omori et al. 2020).

En cuanto a la pandemia actual, se puede modelar detrás del contexto del modelo SIRS* (modelo epidemiológico genérico de transmisión de una enfermedad infecciosa mediante individuos pasando por estados susceptible, infeccioso, recuperado y susceptible) con el supuesto crecimiento exponencial, usando como referencia media y desviación estándar según las fechas de notificación de casos confirmados (J. Ma 2020; Zhao S. et al. 2020b). Por ejemplo, la propagación estática de COVID-19 en el crucero Diamond Princess se calculó con una estimación de máxima verosimilitud utilizando la distribución de intervalo en serie de la distribución gamma (S. Zhang et al. 2020). Se puede estimar con el método de eliminación que se basa en la estimación de máxima verosimilitud corregida por sesgo, que se obtiene de modelos binomiales en cadena (Ferrari et al. 2005).

Se desarrolló una conexión entre las estadísticas clásicas y modernas durante la pandemia de influenza H1N1, combinando la regularización, la probabilidad penalizada y las suposiciones sobre el intervalo de serie con una distribución de Weibull para determinar la distribución de (Hens et al. 2011). Los enfoques modernos utilizan métodos bayesianos para cuantificar posibles heterogeneidades en la propagación de la enfermedad.

Ecuador sufrió posiblemente uno de los peores escenarios de COVID-19 durante la primera etapa de la pandemia en la región, con un número de muertos 15 veces mayor que su recuento oficial de muertes relacionadas con el coronavirus (Ortiz-Prado et al. 2020). No se dieron estimaciones matemáticas antes de la llegada del COVID-19 al país, ni se dispone de ningún estudio en Ecuador sobre brotes anteriores. En este sentido, el objetivo de este modelo es proporcionar la evidencia de la dinámica de transmisión del SARS-CoV-2 en Ecuador, con el fin de rastrear la evolución de la pandemia COVID-19 de manera continua y evaluar el desarrollo de políticas de salud pública. en Ecuador.

¿Cómo se calcula?

Se utiliza la inferencia bayesiana para determinar la distribución de probabilidad completa de R_0 y R_t. El método consiste en formular un esquema probabilístico a partir de datos de series temporales de casos confirmados. Luego, el procedimiento bayesiano traduce los datos de la serie de tiempo en una distribución de probabilidad para el parámetro R.

Cuantificación de la dinámica de transmisión estática

Para estimar R_0, se considerarán dos métodos: crecimiento exponencial (EG) y estimación de máxima verosimilitud (EMV).

La tasa de crecimiento exponencial (r) s

Se define como el cambio per cápita en el número de casos nuevos por unidad de tiempo. Durante el brote de una pandemia, la tasa de crecimiento exponencial está relacionada con la tasa de reproducción. Se estima este parámetro con la regresión de Poisson (Wallinga y Lipsitch 2007). Por lo tanto, el número de reproducción se calcula como:

$$R = \frac{1}{M(-r)} \qquad (1)$$

Donde M es la función generadora de momentos de la distribución del tiempo de generación perteneciente a series de datos contagiosos.

Método de estimación de máxima verosimilitud

Este modelo asume que el número de casos secundarios durante una etapa de propagación del virus está distribuido por Poisson con la expectativa R (White y Pagano 2008). Dada una serie de casos confirmados N_0, N_1, ⋯, N_T durante un período de tiempo consecutivo, y una distribución de tiempo de generación w, R se estima maximizando la probabilidad logarítmica:

$$LL(R) = \sum_{t=1}^{T} \quad log\left(\frac{e^{-\mu_t}\mu_t^{N_t}}{N_t!}\right) \qquad (2)$$

Donde $\mu_t = R\sum_{i=1}^{t} \quad N_{t-i}w_i$.

Existen diferentes configuraciones para el cálculo de R_0, con el fin de determinar el comportamiento en el crecimiento contagioso, pero requieren más variables que no están presentes en nuestro conjunto de datos.

Cuantificar la dinámica de transmisión temporal

Modelo Bettencourt

El modelo original de Bettencourt considera un marco bayesiano para alimentar dinámicamente la distribución posterior del parámetro R_t en el tiempo t como nuevo previo, de modo que es posible considerar evidencia previa (Bettencourt y Ribeiro 2008). El concepto del modelo utiliza la distribución de Poisson para modelar el número de contagiosos:

$$P(k|\lambda) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!} \qquad (3)$$

Entonces, la distribución de probabilidad tiene el mismo estilo que el modelo ajustado para calcular R_t:

$$P(R_t|k_t) \propto \prod_{t=0}^{T} \quad L(k_t|R_t) \qquad (4)$$

En este punto, se estiman los valores de R_t, pero la precisión y la calidad de la última expresión podrían verse afectadas por retrasos en los resultados de la prueba. Por eso el mismo autor sugiere enfoques para corregir este problema considerando ventanas de tiempo y métodos para evitar la estimación de parámetros adicionales.

Modelo propuesto

Para desarrollar la metodología para R_t calculada, se utilizó un marco estadístico bayesiano para derivar la distribución completa del parámetro R_t (Bettencourt y Ribeiro 2008). Debe considerarse cómo modelar el número de infecciones dentro de la población. Una forma de hacer esto es modelar el número de contagiosos con una distribución de Poisson

$$P(k|\lambda) = \frac{\lambda^k e^{-\lambda}}{k!} \qquad (5)$$

Donde λ es la tasa promedio de infecciones por día y *k* es el número de contagiosos que se espera tener en un día. Ahora, según los registros de datos, solo se observa la cantidad de casos producidos cada día. Se desea definir la distribución del parámetro λ. Esto se puede hacer usando la probabilidad de su distribución de probabilidad de Poisson:

$$L(\lambda|k) = \prod_{i=n}^{n} \frac{\lambda^{k_i} e^{-\lambda}}{k_i!} \qquad (6)$$

Se busca una conexión entre el parámetro λ y la tasa de infección R_t. La relación después de derivar algunas matemáticas es la siguiente:

$$\lambda = k_{t-1} e^{\gamma(R_t - 1)} \qquad (7)$$

El parámetro γ en la última expresión es de aproximadamente 4 días, el inverso del intervalo serial (Du et al. 2020) El valor k_ (t-1) es el número de nuevos contagiosos en el tiempo t-1. De acuerdo con esto, es posible reformular la probabilidad en términos de R_t.

$$L(R_t|k) = \prod_{i=n}^{n} \frac{\lambda^{k_i} e^{-\lambda}}{k_i!} \qquad (8)$$

Con esto, se puede explicar cómo estimar R_t usando inferencia bayesiana. La distribución de probabilidad de R_t en términos de la regla de Bayes se puede definir como:

$$P(R_t|k_t) = \frac{P(R_t) \cdot L(k_t|R_t)}{P(k_t)} \qquad (9)$$

Donde P (R_t) es la distribución previa para R_t; L (k_t | R_t) es la probabilidad de tener k_t casos dado R_t y P (k_t) es la distribución de ver k casos. P (R_t | k_t) se conoce como la distribución posterior de R_t, dado que han aparecido *k* casos. La ecuación se puede reescribir en la siguiente forma, utilizando la distribución posterior del período anterior como nuevo anterior:

$$P(R_t|k_t) \propto P(R_{t-1}|k_{t-1}) \cdot L(k_t|R_t) \qquad (10)$$

Configuración para todos los períodos, desde el inicio t = 0, se alcanza:

$$P(R_t|k_t) \propto P(R_0) \cdot \prod_{t=0}^{T} \quad L(k_t|R_t) \qquad (11)$$

Finalmente, definir un uniforme previo para P (R_0), conduce a:

$$P(R_t|k_t) \propto \prod_{t=0}^{T} \quad L(k_t|R_t) \qquad (12)$$

La última ecuación es la expresión matemática que permite calcular R_t de forma dinámica para todos los días en un brote. Se destaca que una preocupación al estimar R_t puede ser el retraso en los resultados de las pruebas (Bettencourt y Ribeiro 2008). Por esta razón, la distribución de probabilidad de R_t se puede cambiar para considerar períodos y hacer estimaciones más robustas:

$$P(R_t|k_t) \propto \prod_{t=T-m}^{T} \quad L(k_t|R_t) \qquad (13)$$

La ecuación anterior constituye la mejora del modelo propuesto por Bettencourt y Ribeiro. Estos autores modelan R_t considerando el flujo diario de contagiosos en la función de verosimilitud. Usar casos estáticos en el proceso de modelado podría producir estimaciones inapropiadas, como lo mencionan Gostic et al. en una preimpresión temprana. Por eso reformulamos la probabilidad de que la estimación posterior de R_t solo considere un período de *m* días. Con esto es posible alimentar la probabilidad con valores adecuados que puedan recopilar elementos como retrasos en la notificación o nuevos casos que pueden aparecer por fallas en la gestión de la salud pública (Wallinga y Lipsitch 2007).

Proceso de modelado

Los casos confirmados se separaron por las siguientes características demográficas: país, provincias y cantones en general. El análisis de datos se realizó en la versión 3.6.2 del *software* R. Esta información se utilizó para calcular R_0 y R_t con su intervalo de confianza e intervalos de alta densidad, respectivamente, de la siguiente manera:

Para R_0 como una cantidad estática, se estimaron los parámetros mediante los métodos de crecimiento exponencial y estimación de máxima verosimilitud, con cada serie confirmada (utilizando ecuaciones de la sección anterior) (Obadia et al. 2012). Finalmente, se calcularon los intervalos de confianza.

Para R_t, utilizando cada caso confirmado, con el fin de ajustar una distribución general inicial, se determinó la verosimilitud, luego se obtuvieron las

probabilidades diarias posteriores para los casos confirmados y, finalmente, utilizando las ecuaciones de la sección anterior, se calcularon los valores de R_t a nivel diario. El proceso de cambio en la estimación de Rt consideró ajustar la serie de casos confirmados con m igual a siete para evitar rezagos como los resultados en nuevas pruebas. Además, para proporcionar resultados de calidad, se derivaron intervalos de alta densidad (IDH) para todas las estimaciones. Estos intervalos son similares a los intervalos de confianza en el enfoque frecuentista, pero utilizan principios bayesianos para ser más cortos y precisos (Andrew 2014)

Para contrastar nuestros resultados, estimamos R_t sin considerar el período de m días en la función de verosimilitud que pertenece al concepto original de Bettencourt y Ribeiro.

Para confirmar que nuestro método se compara bien, hemos probado nuestro modelo con el modelo de Bettencourt original para estimar R_t. Para probar el rendimiento para estimar R_t, hemos realizado un estudio de simulación comparando los dos métodos (archivo suplementario 1). La simulación adjunta generó 105 curvas epidémicas (muestras) para cada entorno perteneciente al conjunto de valores de R_0 definidos en 1,5; 2,25; 3 y 4. Estas cantidades se consideran como R_0 reales y con base en este parámetro se generará cada curva epidémica mediante un distribución de Poisson (Andrew 2014).

Ampliación en Ecuador

Desde el brote pandémico de COVID-19 hasta el 5 de mayo de 2020, 20 483 casos han sido diagnosticados en territorio ecuatoriano mediante reacciones en cadena de la polimerasa transcriptasa inversa (RT-PCR). La media de casos confirmados diarios durante este período fue de 301 personas infectadas por día, con un máximo de 1 682 casos el 9 de abril de 2020. A nivel provincial, la mayoría presentó pocos casos diarios, pero algunas localidades se vieron más afectadas. Guayas alcanzó una media de 203 casos diarios confirmados (pico: 1 462); Pichincha, una media de 35 casos (pico: 92); Manabí, con 19 casos (pico: 66), y Los Ríos, con 18 casos (pico: 52) (Ortiz-Prado 2020a).

Número de reproducción nacional en tiempo real

El factor R_t para los casos globales confirmados en todas las fechas mostró su nivel más alto el 14 de marzo de 2020, donde una persona infectada podría propagar el virus hasta a 3.77 personas (95 % IDH: 3.01-4.47) con el modelo propuesto; mientras tanto, un valor de 4,50 personas (95 % IDH: 4.06-4.91) se alcanzó con el modelo de Bettencourt el 16 de marzo de 2020. Desde esa fecha, las estimaciones comenzaron a disminuir a una caída final por debajo de uno por primera vez el 30 de marzo de 2020, con una estimación de 0,95 (95 % IDH: 0,83-1,06) con el modelo propuesto y 0,94 personas (95 % IDH: 0,83-1,05) con el modelo de Bettencourt.

Además de las diferencias de valores máximos, las tendencias observadas con las estimaciones de ambos modelos R_t son bastante similares (figura 1). Además, en el del coeficiente de correlación de Pearson hay una correlación de 0,713, lo que representa un valor p significativo de 2,67 ^ {- 11}. En el caso del contexto de Spearman, hay una correlación de 0,877, que es un valor *p* significativo de 1,01 ^ {– 21}. Para complementar los resultados anteriores, R_0 para todo el Ecuador con criterios de crecimiento exponencial fue 3,45 (IC 95 %: 3,37-3,54) y con el método de estimación de máxima verosimilitud fue 2,93 (IC 95 %: 2,83-3,04) (Ortiz-Prado 2020a).

Análisis de edad y género

Según las estimaciones de R_t por grupo de edad y sexo en Ecuador, los grupos más prevalentes fueron los de 15 a 19 años, seguidos de los de 20 a 49 años y de 50 a 64 años, que alcanzaron las estimaciones de R_t más altas de 3,77, 3,77 y 3,6, respectivamente. En el caso del género, la población femenina tuvo R_t de 3,85, mientras que la masculina tuvo 3,58 (Ortiz-Prado 2020a).

Estimaciones de provincia

En cuanto a las provincias de Ecuador, Guayas alcanzó el R_t más alto al 14 de marzo de 2020, con 3,96 (95 % IDH: 3,07-4,76) personas infectadas por un enfermo con el método propuesto y 4,91 (95 % IDH: 4.4-5.39) con el método de Bettencourt. Similar situación ocurrió con Pichincha y Manabí, con valores de R_t de 2,83 (95 % IDH: 1,32-4,22) y 3,77 (95 % IDH: 0-7,5) con el método propuesto el 17 y 14 de marzo, respectivamente. Para el resto de provincias, el R_t máximo estuvo cerca de dos. Además, Guayas registró una fuerte caída en el valor de sus estimaciones luego de alcanzar el valor más alto, mientras que Pichincha y Manabí mostraron una leve caída (Ortiz-Prado 2020a).

Se observaron tendencias similares con las estimaciones de Bettencourt R_t. Los resultados estimados de R_0 a nivel provincial mostraron que las provincias más afectadas con método de crecimiento exponencial serían Zamora Chinchipe, Guayas y Esmeraldas con 3,95 (IC 95 %: 2,29-6,92), 3,66 (IC 95 %: 3,55-3,77) y 3,5 (IC del 95 %: 2,44-4,94). Además, por debajo del método de máxima verosimilitud, estarían Zamora Chinchipe, Esmeraldas, Sucumbíos, con 4,91 (IC 95 %: 2,11-9,49), 3,45 (IC 95 %: 2,28-4,97) y 3,29 (IC 95 %: 1,.5-6,13) (Ortiz-Prado 2020a).

Estimaciones de cantones

Como se mencionó, las provincias más afectadas por el mayor número de casos confirmados de COVID-19 fueron Guayas, Pichincha y Manabí. En Guayas, los cantones con mayor R_t con el modelo propuesto fueron Samborondón, con

5,39 (95 % IDH: 1,86-8,28); Daule, con 4,39 (95 % IDH: 1,06-6,83), y Milagro, con 4,39 (95 % IDH: 1,07- 6,94). En los cantones de Pichincha, Quito obtuvo 2,83 (95 % IDH: 1,31-4,18); Rumiñahui, 1,53 (95 % IDH: 0-3,65), y Mejía 1,01 (95 % IDH: 0-3,28). Finalmente, en Manabí fueron Sucre, con 3,77 (95 % IDH: 0-7,44); Jipijapa, con 2,62 (95 % IDH: 0-5,72), y Manta, con 2,62 (95 % IDH: 0-4,99). Por otro lado, las estimaciones de R_0 se replicaron para los cantones (archivo complementario 1). Por debajo de los criterios de crecimiento exponencial, los cantones más afectados serían Samborondón, con 23,42 (IC 95 %: 14,6-39) , y El Triunfo, con 15,49 (IC 95 %: 3,99-51,06). Mientras que por debajo de la estimación de máxima verosimilitud estarían El Triunfo y Samborondón, con 14,09 (IC 95 %: 6,44-26,23) y 12,77 (IC 95 %: 9,55-16,65), respectivamente (Ortiz-Prado 2020a).

CAPÍTULO VI

Pruebas de identificación y diagnóstico de COVID-19

María José Rosero
Esteban Ortiz-Prado
Samanta Landázuri[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Bajo el criterio médico que permite catalogar a un paciente como caso sospechoso por presentación clínica o epidemiológica, es meritorio indicar una prueba de diagnóstico para SARS-CoV-2. Actualmente en nuestro país, como en el resto del mundo, el diagnóstico se realiza mediante una prueba PCR-RT positiva. El PCR-RT del exudado nasofaríngeo/ orofaríngeo es el *gold standard*, con una sensibilidad del 85-90 % y una especificidad de incluso el 99,5 %. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que, por rentabilidad diagnóstica, las muestras se tomen de las cavidades nasofaríngeas seguidas de las orofaríngeas (Soldevila et al. 2021). La recomendación actual acerca de usar los exámenes de imagen para detectar el COVID-19 indican que deben emplearse para evaluar complicaciones generadas en los pacientes y no como una herramienta para detectar el COVID-19 (Martínez et al. 2021).

Céspedes y De Souza, en su publicación del año 2020, indican que solo en el caso de que la prueba diagnóstica PCR-RT no esté disponible, y existe alta sospecha clínica (constando de paciente sintomático + epidemiología + hemograma indicativo de infección viral) y el paciente presente una tomografía computarizada (TC) con patrón de opacidad en vidrio esmerilado periférico bilateral de lóbulos inferiores permitirán llegar al diagnóstico positivo de infección por COVID-19.

Pruebas diagnósticas

Los centros para el control y prevención de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos ordenaron que solo proveedores de atención médica autorizada realicen las pruebas para el SARS-CoV-2 y en personas con sintomatología de COVID-19. Las pruebas diagnósticas recomendadas son las de ácido nucleico tomadas de las vías respiratorias superiores: nasofaríngeas que se toman con hisopos, seguida de la muestra orofaríngea. Dependiendo del objetivo de la prueba, condición del paciente, disponibilidad de recursos o necesidad de repetir la prueba por resultado negativo, existen otras alternativas de tipos de muestras (Ravi et al. 2020).

Tabla VI-1

Tipo de muestras recolectadas para la detección de SARS-CoV-2

Tipo de muestra	Método de toma de muestra	Personal responsable	Transporte y medio
Hisopado nasofaríngeo (Figura VI-1)	Un hisopo ingresa a una fosa nasal hasta la nasofaringe, se gira y se retira.	Personal de salud capacitado	Tubos estériles de 2-3 ml de medio y transporte.
Hisopado orofaríngeo (Figura VI-2)	Un hisopo ingresa por la boca hasta la faringe posterior, se frota contra la faringe y los pilares amigdalares, y se retira.	Personal de salud capacitado	Tubos estériles de 2-3 ml de medio y transporte.
Hisopado del cornete nasal medio	Un hisopo ingresa por una fosa nasal hasta el cornete medio, se rota en la cavidad y se retira.	Personal de salud capacitado o el paciente	Tubo de transporte que contiene Amies o solución salina estéril.
Hisopado narinas anteriores	Un hisopo ingresa en una fosa nasal y se frota contra la pared de la fosa nasal, luego la segunda fosa nasal y se retira.	Personal de salud capacitado o el paciente	Tubo de transporte que contiene Amies o solución salina estéril.
Lavado o aspirado nasofaríngeo	Se ingresa por la nariz con un tubo hasta la nasofaringe, se instila solución salina y se aspira inmediatamente.	Personal de salud capacitado	Recipiente estéril, a prueba de fugas, seco y con tapa de rosca.
Esputo	El paciente se enjuaga la boca con agua y expectora esputo posterior a una tos profunda.	Paciente	Recipiente estéril, a prueba de fugas, seco y con tapa de rosca.
Aspirado traqueal	Un catéter pasa por la boca hasta la tráquea, se instila solución salina y se aspira inmediatamente.	Personal de salud capacitado	Muestra de 2-3 ml en recipiente estéril, a prueba de fugas, seco y con tapa de rosca.
Lavado broncoalveolar (Figura VI-3)	Un broncoscopio ingresa por la boca y llega a los pulmones, donde se instila solución salina y se aspira inmediatamente.	Personal de salud capacitado	Muestra de 2-3 ml en recipiente estéril, a prueba de fugas, seco y con tapa de rosca.
Sangre venosa	Se utiliza una aguja para la punción venosa de una vena viable para la muestra sanguínea.	Personal de salud capacitado	Tubo estéril.
Suero hemático	Se extrae una muestra sanguínea, se deja a temperatura ambiente hasta que se coagule y se centrifuga. El sobrenadante resultante se recoge como suero y se procesa.	Personal de salud capacitado	Tubo estéril.
Plasma	Se extrae una muestra sanguínea en un tubo con anticoagulante y se centrifuga. El sobrenadante resultante se recoge como plasma y se procesa.	Personal de salud capacitado	Tubo estéril con anticoagulante.

Fuente: Ravi et al. 2020. Elaborado por autores.

Figura VI-1

Hisopado nasofaríngeo

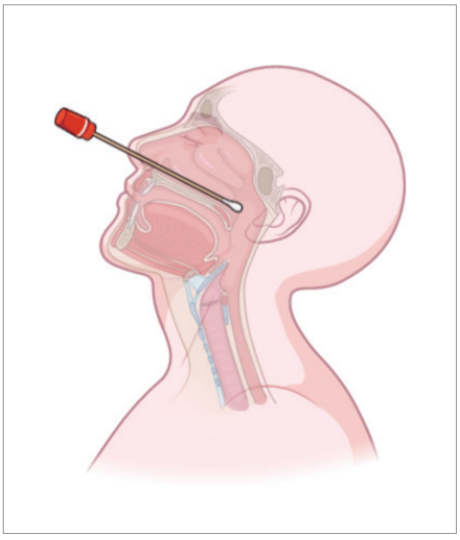


Figura VI-2

Hisopado orofaríngeo

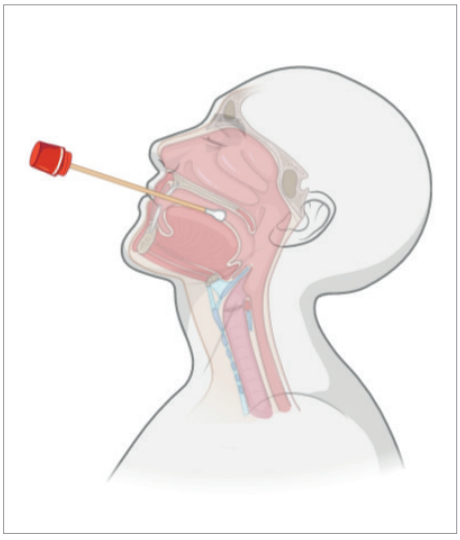
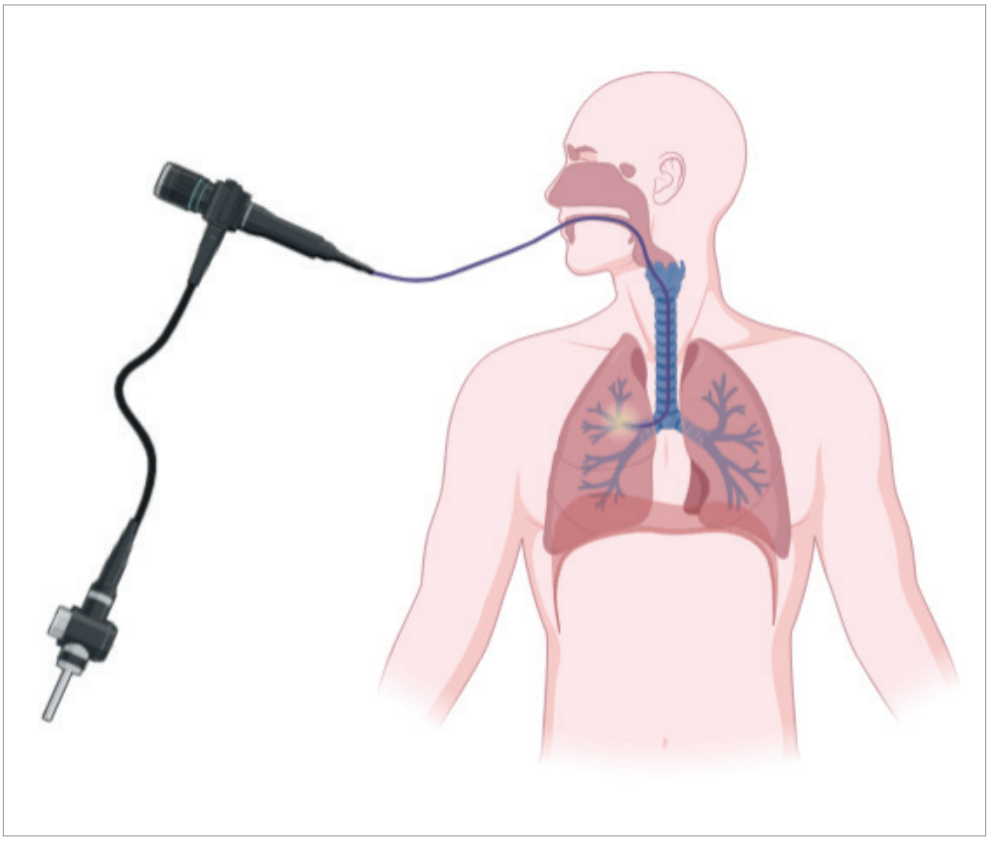


Figura VI-3

Lavado broncoalveolar



Recomendaciones relacionadas con la toma de muestras

- El método diagnóstico de elección por COVID-19 es la toma de muestras del tracto respiratorio superior a través del frotis, con el hisopado de la cavidad nasofaríngea y orofaríngea (Figura VI-1 y Figura VI-2).
- Si persiste la sospecha clínica y si dos muestras resultaron negativas, se deben tomar muestras del tracto respiratorio inferior para analizarlas mediante RT-PCR y tinciones/cultivos bacterianos (esputo expectorado, aspirado endotraqueal [BAS] o lavado broncoalveolar [BAL]). Es fundamental que dos muestras resulten PCR negativas, dado que tiene una sensibilidad aproximada del 70 %, inclusive menor que la tomografía computarizada (TC).
- Al solicitar broncoscopía para tomar muestras de COVID-19, es necesario de 2-3 ml de un BAS o un mini-BAL con o sin catéter telescopado, por el alto riesgo para el profesional de salud que lo realiza. Por eso se la recomienda como un recurso limitado y selectivo.
- La transmisión por aerosoles es el mayor riesgo al tomar muestras por esputo inducido, por lo que no es la principal recomendación.
- En los pacientes que se encuentran hospitalizados por COVID-19 confirmado se toman muestras de la vía aérea superior e inferior.
- Es preciso un recipiente estéril para tomar muestras y se debe manejar con cuidado extremo para evitar manipulaciones innecesarias hasta llegar al laboratorio para el análisis.
- La temperatura de almacenamiento de las muestras es de 8 ^{o}C las primeras 72 horas de su recolección y, si hay retraso para el análisis, la temperatura es de –70 ^{o}C. (Cordovilla et al. 2020)

Recomendaciones generales para trabajar con materiales potencialmente infecciosos

- El personal de salud y de laboratorio debe usar equipo de protección personal (EPP): guantes desechables, mascarilla quirúrgica (tapabocas), bata antifluidos y gafas para protección ocular.
- El personal de salud que toma la muestra en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) debe considerar el uso de mascarilla N95.
- Todo procedimiento con el potencial de crear aerosoles de partículas finas (preparación de las muestras con el tubo abierto o agitación con vórtex) debe ejecutarse en una cabina de seguridad biológica (BSC) de clase II y emplearse dispositivos de contención física, como cubetas de seguridad de centrífuga y rotores sellados para la centrifugación.

- Los rotores para centrifugación deberían cargarse y descargarse dentro de una BSC.
- Todo procedimiento de laboratorio que forme aerosoles y que se ejecute fuera de una BSC debe realizarse usando correctamente una mascarilla N95.
- Luego de procesar las muestras, se deben descontaminar las superficies de trabajo y el equipo utilizado con los desinfectantes hospitalarios adecuados (OPS, 2020).

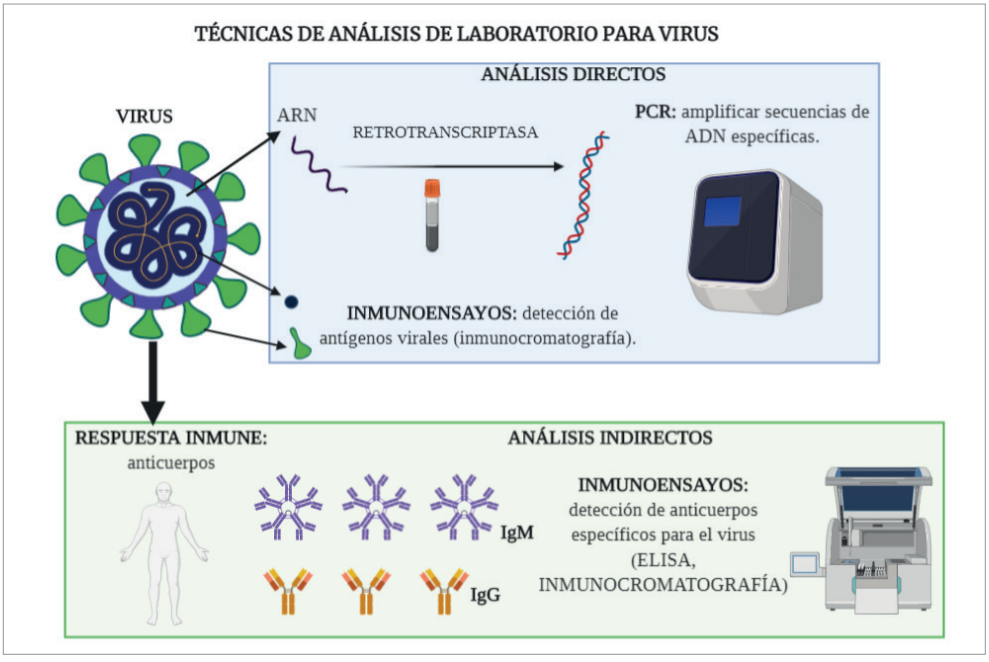
Técnicas de análisis

Las técnicas de análisis se dividen en dos:

- **Técnicas de análisis directo:** examinación del cultivo e identificación del virus, o la detección de elementos específicos como los antígenos y secuencias del genoma, en las muestras tomadas del paciente. En el caso de los coronavirus, el cultivo no es útil porque el virus no se replica correctamente en las líneas celulares más usuales. El diagnóstico de laboratorio de los casos de infección por SARS-CoV-2 es mediante técnicas de análisis directo que permitan identificar el virus; la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la más idónea.
- **Técnicas de análisis indirectos:** permiten detectar anticuerpos específicos que produce el paciente infectado en respuesta a la presencia en su organismo de los antígenos virales (Ruiz-Bravo y Jiménez-Valera 2020).

Figura VI-4

Análisis directos e indirectos de las muestras para identificar SARS-CoV-2



Fuente: Ruiz-Bravo y Jiménez-Valera 2020. Elaborado por autores.

Pruebas de diagnóstico para SARS-CoV-2

Pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT)

Entre los desafíos que se presentan en el diagnóstico molecular se encuentran reconocer cantidades pequeñas de ARN viral para disminuir los falsos negativos, diferenciar entre patógenos para reducir el número de falsos positivos y tener la suficiente capacidad de probar correctamente un alto número de pacientes, evitando falsos positivos y falsos negativos. La reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) es el ensayo validado para el diagnóstico temprano en pacientes con sospecha de infección causada por SARS-CoV-2 (Caruana et al. 2020).

Pruebas serológicas

En la etapa temprana de la enfermedad, cuando un paciente aún no ha generado la suficiente cantidad de anticuerpos específicos, las pruebas serológicas tienen una limitada sensibilidad. En el SARS-CoV-2, desde la primera semana hay producción de IgM e IgG, pero es detectable desde la segunda semana de infección, lo que genera una respuesta atrasada de los anticuerpos.

Además, en las pruebas serológicas pueden presentarse casos de reactividad cruzada entre anticuerpos de otros virus, parte de este o de otras familias de virus. La especificidad de las pruebas serológicas es mayor del 98 %. En la tabla VI-2, se presenta la interpretación de las pruebas microbiológicas acorde con la sintomatología, ejes fundamentales que permiten una correcta apreciación de cada paciente (Caruana et al. 2020).

Tabla VI-2

Interpretación clínica de los resultados del diagnóstico microbiológico

RT-PCR	IgM	IgG	Síntomas	Interpretación
+	-/+	-/+	+/-	**Infección aguda**
-	+	+	+	**Infección recién**
-	+	+	+	**Infección de inicio tardío**
-	-	+	-	**Infección pasada**
-	-	-	-	**Ausencia de infección**
+/-: a menudo positivo, -/+: a menudo negativo				

Fuente: Modificado de Caruana et al. 2020.

Pruebas serológicas cualitativas

Las pruebas para detectar anticuerpos en contra del virus del SARS-CoV-2 se basan en una técnica rápida y sencilla de inmunoensayo de flujo lateral. Esta técnica permite evaluar de forma visual y de manera cualitativa la presencia de anticuerpos IgG, IgM o ambos en una muestra de sangre capilar de un paciente con sospecha de infección previa por SARS-CoV-2 (Xuemei Liu 2020). El despliegue de este tipo de prueba se basa en la sospecha de que un paciente pueda o no tener IgG/IgM circulante al momento del examen. Estas pruebas generaron muchísimos problemas al inicio de la pandemia y hoy, en retrospectiva, podemos hacer un mea culpa en relación con la utilidad que se les podía dar (Xuemei Liu 2020).

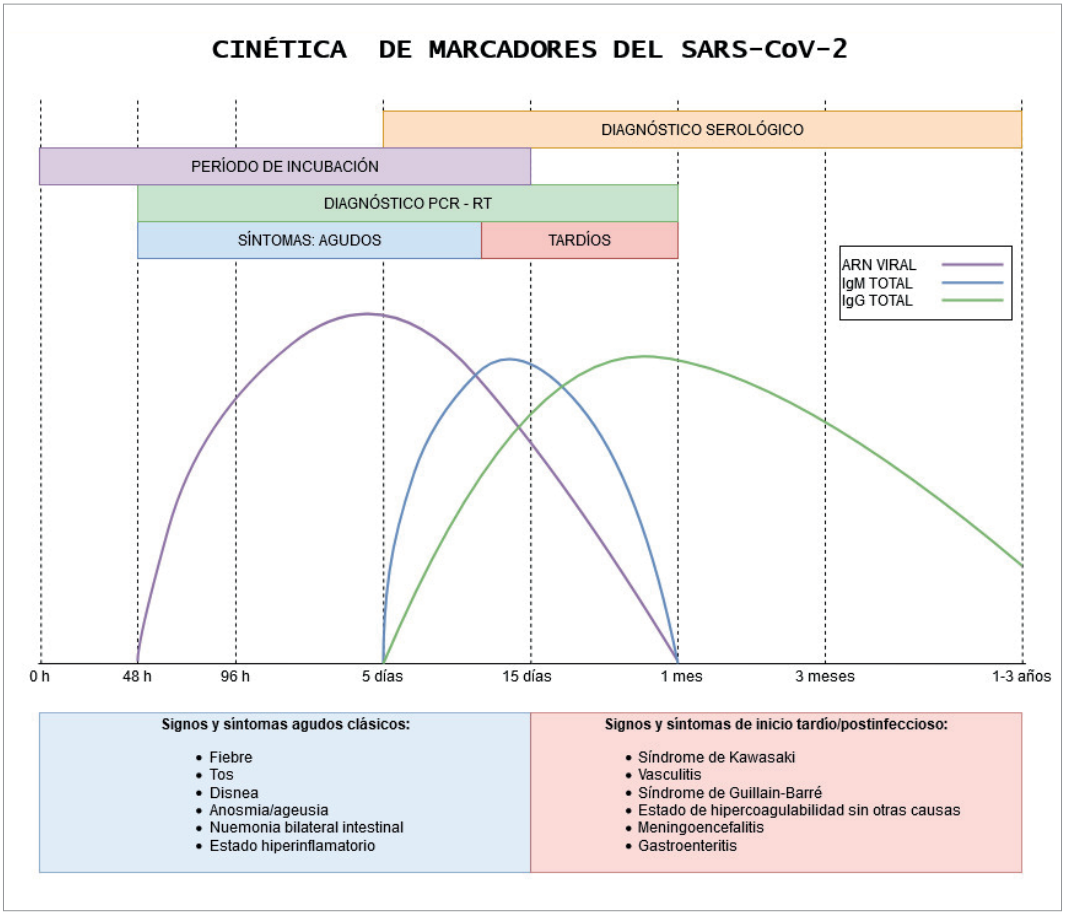
Al inicio de la pandemia, y por la escasez y el limitado acceso a pruebas moleculares, nuestra única opción era tratar de terminar pacientes positivos en relación con la presencia de la IgM. Tiempo después, aprendimos que definitivamente el encontrarnos con IgG o IgM en una prueba de anticuerpos era definitivamente *ex post facto* a la infección por COVID-19, que tenía nula aplicabilidad en el diagnóstico y que más bien se las puede usar para tratar de determinar seroprevalencia en casos específicos de requerir algún tipo de análisis o de priorizar las vacunas (BMJ 2020).

Pruebas serológicas cuantitativas

En relación con el diagnóstico cuantitativo de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, se puede argumentar que su utilidad es básicamente la misma, pero que su interpretación podría dar lugar a análisis más acertados sobre la historia pasada de infección de quien se realice el examen. Es decir, en una persona que tiene altos niveles de anticuerpos IgM y bajos niveles de IgG se puede estimar que ha cursado una infección reciente. En cambio, altos niveles de IgG y bajos niveles de IgM se pueden asociar con infección de entre uno a dos meses post diagnóstico. Sin embargo, la presencia de IgG sin la IgM podría estar ligada a la historia pasada anterior con un tiempo mayor de recuperación post-COVID-19. Es decir, una persona con estas características podría haber cursado una infección pasada hace más de tres meses y en algunas circunstancias podría servir para tomar decisiones especialmente vinculadas a la priorización de las vacunas (BMJ 2020).

Figura VI-5

Curva de movimiento de los marcadores del SARS-CoV-2 en la infección y diagnóstico de laboratorio



Fuente: Caruana et al. 2020. Elaborado por autores.

Dentro del contexto actual, la utilidad de estas pruebas sigue siendo nulo o muy escasa. Actualmente, debido a la presencia de variantes así como de casos de reinfección, si una persona con síntomas asociados al COVID-19 tiene una PCR positiva pero también una IgG positiva durante el momento del diagnóstico, se podría catalogar como un caso de reinfección diagnosticado sin la necesidad de hacer una secuenciación genética para identificar al virus (BMJ 2020).

Pruebas de detección de antígenos SARS-CoV-2

Las pruebas de antígeno de detección contra el virus del SARS-CoV-2 se basan, en su mayoría, en una técnica similar a la de las pruebas rápidas de anticuerpos. Sin embargo, estas son mucho más confiables para diagnosticar la enfermedad del COVID-19, ya que al detectar la presencia de antígenos en una muestra de secreción nasofaríngea u orofaríngea actual se puede

confirmar diagnóstico oportuno y rápido, dos características muy útiles durante una pandemia (S. Yamayoshi 2020). Estas pruebas se basan en la tecnología de inmunoensayo, basada en cromatografía lateral, que detecta de forma cualitativa la presencia de los antígenos específicos contra el SARS-CoV-2. Según las especificaciones de la gran mayoría de los fabricantes, no se necesitan instrumentos tecnológicos ni pericia previa para realizar estas pruebas de flujo lateral (S. Yamayoshi 2020).

Los resultados, tanto positivos como negativos, se pueden evidenciar en un tiempo de entre 15 a 30 minutos, y al detectar estos los antígenos virales tienen una especificidad superior al 99,2 % y una sensibilidad del 95,5 % siempre y cuando las cargas virales sean superiores a 30 copias por microlitro (Roche 2020). Estas pruebas de antígeno, a diferencia de las de anticuerpo, contienen el anticuerpo específico (mAb anti-COVID-19, mAb anti-Chicken IgY, mAb anti-COVID-19 antibody-gold conjugate, Purified chicken IgY-gold conjugate) en el casete diagnóstico y, al encontrarse con el antígeno (de la secreción nasofaringe), se crea una reacción colorimétrica que marca la positividad o la negatividad de la prueba en cuestión de minutos (Roche 2020).

Si bien en ciertas circunstancias estas pruebas son menos sensibles que las moleculares de PCR en tiempo real, son útiles, ya que detectan casos positivos cuando las cargas virales son altas; esto se traduce en mayor probabilidad de contagio. Si la persona que se realiza la prueba tiene cargas virales bajas, es decir tiene menos probabilidad de contagiar, estas pruebas pierden sensibilidad, pero se traducen en que la clínica del paciente se asociaría a una menor probabilidad de contagiar a la comunidad (Lancet, 2020). Por lo tanto, creemos que estas pruebas son una herramienta vital para el diagnóstico oportuno de la enfermedad causada por el nuevo coronavirus, especialmente en lugares remotos y alejados, donde las pruebas moleculares de PCR son escasas o nulas. Esto se aplica especialmente a países en vías de desarrollo, donde las prestaciones sanitarias no estuvieron a la altura de la pandemia.

CAPÍTULO VII

Evaluación de imagen en COVID-19

Estefan Matiz Moya[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Desde diciembre de 2019, cuando apareció el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, queda claro que hasta la presente fecha el estándar de oro para el diagnóstico es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). También es evidente que los exámenes de imagen son esenciales para el diagnóstico, seguimiento y estadificación de la neumonía causada por este virus (Ufuk y Savaş 2020).

La prueba diagnóstica RT-PCR presenta algunas desventajas. La sensibilidad reportada en la práctica clínica oscila entre el 42 % y 83 %, y depende de la duración de los síntomas, la carga viral y la calidad de la muestra. Además, en nuestro sistema de salud validar los resultados puede tardar de horas a días, e incluso existen pacientes a los cuales no se les puede tomar la muestra por falta de insumos y material para procesarla (Prokop et al. 2020).

El primer sistema del cuerpo humano que se afecta es el respiratorio, por ser la vía de entrada del virus al organismo en la mayoría de los casos. Por eso, es habitual realizar rayos X de tórax como primer examen de imagen en casos sospechosos. Sin embargo, en estadios tempranos de la enfermedad, su rendimiento diagnóstico es limitado, ya que no se encuentran hallazgos patológicos en la radiografía y presenta una sensibilidad del 69 %. Estos hallazgos sí se evidencian en la tomografía computarizada (TC); los reportes iniciales informaron una sensibilidad de 97-98 % (Sánchez-Oro et al. 2020; Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2021). No se recomienda el ultrasonido, ya que es técnico-dependiente, y la literatura describe patrones en SARS-CoV-2 presentes en otras causas de distrés respiratorio, como neumonía bacteriana y edema pulmonar, por lo que se puede confundir el diagnóstico (Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2021).

Tomando en cuenta lo anterior, sumado a las circunstancias de la nueva pandemia, cuando los casos sospechosos sobrepasaron a la disponibilidad de pruebas RT-PCR, ocurrió que varios grupos de médicos optaron por realizar tomografías computarizadas ante la ausencia de RT-PCR. Se efectuó una cantidad suficiente de exámenes para caracterizar a la enfermedad infecciosa nueva, y se obtuvieron buenos resultados al observar hallazgos patológicos característicos en la TC, incluso antes de que los pacientes presentaran síntomas. En algunos casos ha servido de diagnóstico en pacientes con falsos negativos iniciales en la RT-PCR (Sánchez-Oro et al. 2020).

¿Cuándo se debe realizar el examen de imagen en pacientes sospechosos de COVID-19?

La Sociedad Fleischner planteó en abril de 2021 tres escenarios clínicos en los cuales, de acuerdo con lo que dispongan los profesionales de la salud, es aconsejable realizar exámenes de imagen. Estos escenarios se detallan a continuación:

- **Escenario 1:** paciente que se presenta en la casa de salud con síntomas respiratorios leves, con cualquier probabilidad pretest de infección y no existe limitación de recursos.
- **Escenario 2:** paciente con síntomas respiratorios moderados-severos, independientemente de la probabilidad pretest de infección por SARS-CoV-2 y sin limitación de recursos críticos.
- **Escenario 3:** paciente con síntomas respiratorios moderados-severos independientemente de la probabilidad pretest de infección por SARS-CoV-2, que se encuentra en un ambiente de alta carga de enfermedad comunitaria y con limitaciones críticas de recursos, lo que permite cuantificar la magnitud del daño.

En conclusión, se recomienda usar RX o TC en casos confirmados de SARS-CoV-2 que presentan descompensación clínica, y EN pacientes con síntomas respiratorios moderados-severos, en un sistema de recursos limitados y con alta probabilidad pretest de SARS-CoV-2 (Bazaes et al. 2020).

SARS-CoV-2 y Tomografía Computarizada

En una investigación, Jin et al. (2020) clasificaron la infección en cinco estadios según el tiempo de evolución:

- Primer estadio o ultratemprano: comprende desde la primera semana hasta la segunda semana de exposición. Los pacientes están asintomáticos y en la TC se observaron OVE (opacidades en vidrio esmerilado) únicas o múltiples, consolidaciones parcheadas, nódulos pulmonares rodeados por vidrio esmerilado y broncograma aéreo.
- Segundo estadio o temprano: desde el primer o segundo día de la aparición de síntomas, se hallaron OVE únicas o múltiples, y la combinación de estas con engrosamiento de los septos interlobulillares.
- Tercer estadio o de progresión rápida: entre el tercer y séptimo día desde la aparición de síntomas, se evidenciaron consolidaciones confluentes de gran tamaño con broncograma aéreo.
- Cuarto estadio o consolidación: corresponde a la segunda semana del período sintomático. Se produce una reducción del tamaño y densidad de las consolidaciones pulmonares.

- Quinto estadio o disipación: dos a tres semanas desde el comienzo clínico, las opacidades pulmonares se muestran más parcheadas y aparece engrosamiento de paredes bronquiales y reticulación por engrosamiento de septos intra e interlobulillares (Sánchez-Oro et al. 2020).

Reseña de CO-RADS

Los hallazgos de SARS-CoV-2 en la TC se clasifican en tres grupos: típicos, atípicos y muy atípicos (Tabla VII-1).

Tabla VII-1

Hallazgos tomográficos en COVID-19

Típicos	Atípicos	Muy atípicos
• Múltiples opacidades en vidrio esmerilado • Distribución basal y periférica • Engrosamiento vascular • Patrón empedrado o adoquín desordenado (*crazy paving*) • Signo de halo • Consolidaciones periféricas, segmentarias o subsegmentarias con distribución multilobar	• Opacidades en vidrio • Mayor distribución apical • Linfadenopatías	• Cavitaciones o calcificaciones • Patrón nodular • Bronquiolitis • Masas • Engrosamiento pleural • Brote de árbol

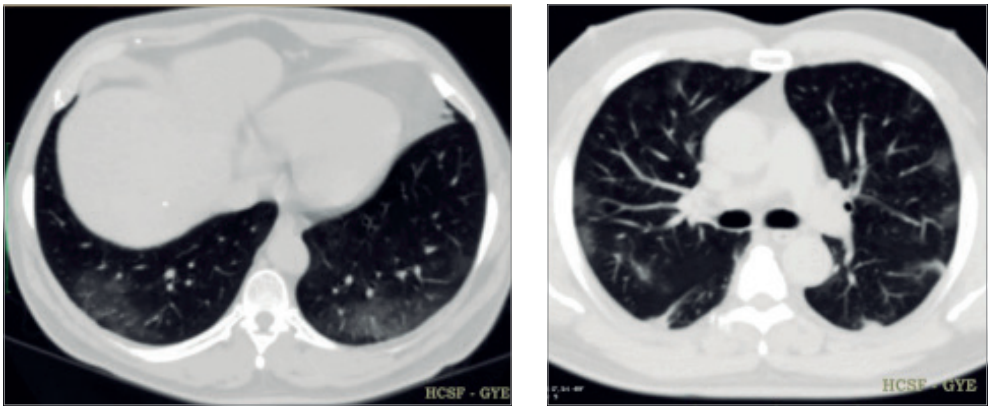
Fuente: Colegio Mexicano de Medicina Crítica 2020.

Hallazgos típicos

Opacidad en vidrio esmerilado (OVE). Es el aumento de la densidad pulmonar sin oscurecer los márgenes vasculares en el parénquima pulmonar, debido al llenado parcial de los espacios aéreos. La prevalencia observada en SARS-CoV-2 varía entre el 46 y 100 %, se evidencia con mayor frecuencia en distribución basal, periférica y multilobar; es más prominente en lóbulos medios-bajos y áreas pulmonares posteriores (Ufuk y Savaş 2020).

Figura VII-1

Patrón opacidad en vidrio esmerilado



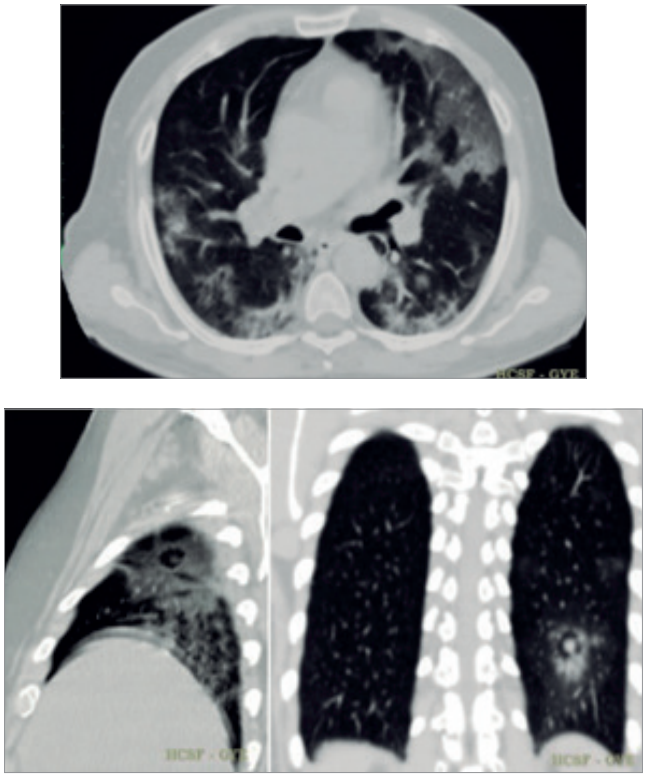
Fuente: Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020.

Engrosamiento vascular. Es el ensanchamiento del vaso pulmonar subsegmentario (arterias y venas pulmonares) con un diámetro de más de 3 mm alrededor y/o dentro de la opacidad en la TC. Este hallazgo se evidencia del 54,2 % al 89,2 % de los pacientes con SARS-CoV-2 (Ufuk y Savaş 2020).

Patrón empedrado o adoquín desordenado (crazy paving). Indica una opacidad en vidrio esmerilado con engrosamiento del tabique interlobulillar superpuesto y líneas intralobulillares prominentes. Indica inflamación intersticial y daño alveolar en pacientes con SARS-CoV-2, y también se informó de este hallazgo en pacientes con MERS Y SARS. Su prevalencia varía del 5 % al 89 % (Ufuk y Savaş 2020).

Figura VII-2

Patrón empedrado o adoquín desordenado (*crazy paving*)



Fuente: Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020.

Signo de halo. Indica un OVE central rodeado por una consolidación en forma de anillo más denso (forma de medialuna) (Ufuk y Savaş 2020).

Consolidaciones periféricas, segmentarias o subsegmentarias con distribución multilobar. Es el aumento de la densidad pulmonar con márgenes vasculares ocultos en el parénquima pulmonar, debido a la sustitución completa de los espacios aéreos (sacos alveolares) por líquido, pus, sangre o células. Se evidencia especialmente en pacientes de edad avanzada y pacientes en estado

crítico. Por lo general, se observa en patrones mixtos junto a OVE. La aparición de nuevas consolidaciones en seguimiento de pacientes con SARS-CoV-2 se considera como indicador de enfermedad progresiva (Ufuk y Savaş 2020).

Hallazgos atípicos

Opacidades en vidrio esmerilado parahiliares con mayor distribución apical. Como se explicó anteriormente el vidrio esmerilado no se observa con frecuencia en esta distribución y tampoco de forma apical (Ufuk y Savaş 2020).

Linfadenopatías mediastínicas. Se evidencian con poca frecuencia y se ha demostrado que es un factor de riesgo de neumonía grave y progresiva por COVID-19 (Ufuk y Savaş 2020).

Clasificación CO-RADS

La Sociedad de Radiología Holandesa (Nederlandse Vereniging voor Radiologie) creó a inicios de marzo de 2020 un grupo de trabajo formado por médicos que analizaron informes estandarizados de SARS-CoV-2. Se basaron en el sistema de datos e informes de imágenes de los pulmones (LI-RADS) o sistema de datos y de informes de imágenes de mama (BI-RADS) para crear el sistema de informes y datos SARS-CoV-2 (CO-RADS). Se ha observado que este tipo de sistema funciona bien dentro de la práctica clínica. El último consenso y elaboración del sistema CO-RADS final se realizó el 7 de abril del 2020 (Raptis et al. 2020).

Tabla VII-2

Clasificación de CO-RADS

	Probabilidad de COVID-19	Hallazgos tomográficos
CO-RADS 0	No interpretable	Técnica de imagen insuficiente para asignar una puntuación
CO-RADS 1	Muy baja	Imagen normal o no infecciosa
CO-RADS 2	Baja	Imagen típica para otras infecciones, pero no para COVID-19
CO-RADS 3	Insegura	Características compatibles con COVID-19, pero también con otras enfermedades
CO-RADS 4	Alta	Anormalidades sospechosas para COVID-19
CO-RADS 5	Muy alta	Anormalidades típicas para COVID-19
CO-RADS 6	RT-PCR Positiva	

Fuente: NUBIX | Medium 2020 y The Radiology Assistant 2020.

CO-RADS Categoría 0

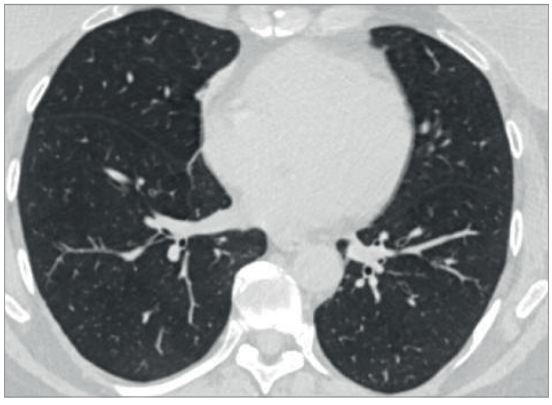
Se escoge esta categoría cuando no se puede asignar ninguna de las otras categorías, debido a que la calidad de imagen es insuficiente a causa de la tos o la respiración (Prokop et al. 2020).

CO-RADS Categoría 1

Esta categoría implica probabilidad muy baja de afectación pulmonar por SARS-CoV-2. Dentro de esta se consideran los siguientes hallazgos: enfisema leve o severo, nódulos perifisurales, tumores pulmonares y fibrosis (Prokop et al. 2020). La tomografía es normal o hay hallazgos que indican una enfermedad no infecciosa como insuficiencia cardíaca congestiva, sarcoide, histoplasmosis, malignidad

Figura VII-3

CO-RADS 1



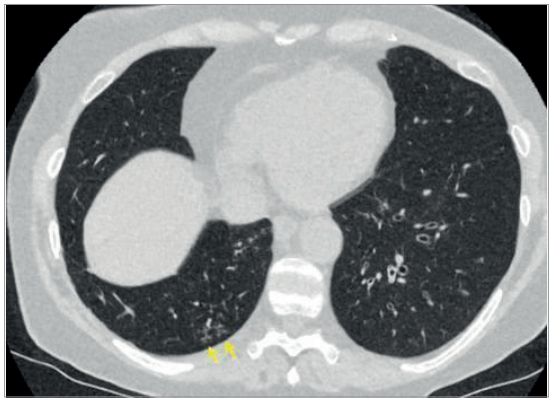
Fuente: The Radiology Assistant 2020.

CO-RADS Categoría 2

Dicha categoría implica bajo nivel de sospecha para SARS-CoV-2. En la TC se presentan hallazgos típicos de origen infeccioso, pero que no son compatibles con SARS-CoV-2. Algunos de los ejemplos son bronquitis, bronquiolitis infecciosa, bronconeumonía, neumonía lobar y absceso pulmonar. Las características radiológicas incluyen signo de árbol en yema, patrón nodular centrolobulillar, consolidación lobar o segmentaria y cavitación pulmonar (Prokop et al. 2020).

Figura VII-4

CO-RADS 2 Infección no COVID-19

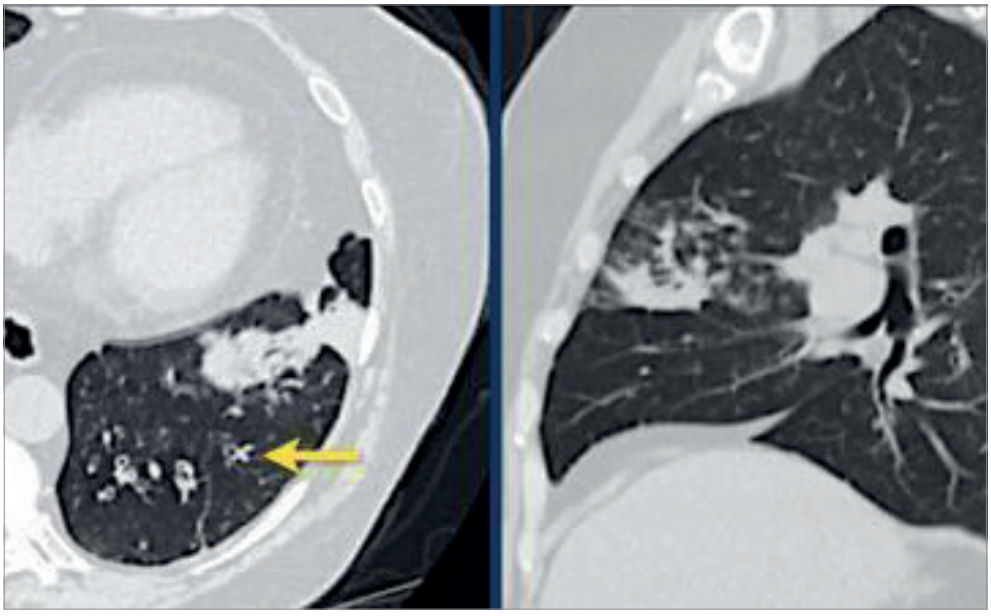


Fuente: The Radiology Assistant 2020.

En la figura se pueden observar hallazgos consistentes con otras infecciones, como bronquiolitis típica con brotes de árbol y paredes de los bronquios engrosadas.

Figura VII-5

CO-RADS 2 Infección no COVID-19



Fuente: The Radiology Assistant 2020.

Nota: Presencia de bronquiectasias, engrosamiento de la pared bronquial y brote de árbol (flechas). Engrosamiento de la pared bronquial, árbol en yema (flecha) y consolidación. No hay OVE.

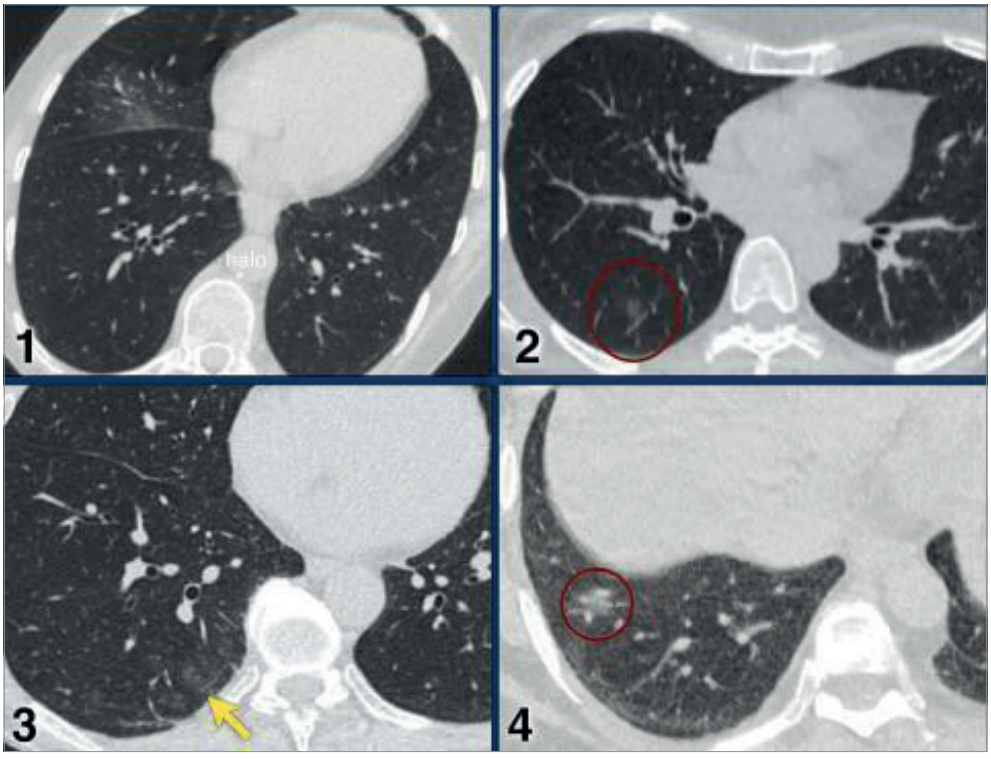
CO-RADS Categoría 3

En esta categoría se encuentran hallazgos ambiguos de afectación pulmonar, que también se observan en otras neumonías virales o causas no infecciosas. Dentro de los hallazgos se encuentran opacidad en vidrio esmerilado (OVE) perihiliar, opacidad en vidrio esmerilado extensa homogénea con o sin preservación de algunos lóbulos pulmonares secundarios, u opacidad en vidrio esmerilado junto con engrosamiento del tabique interlobulillar liso con derrame pleural o sin él en ausencia de otros hallazgos típicos de la TC.

Hay que aclarar que dentro de esta categoría también se incluyen pequeñas opacidades en vidrio esmerilado que no son centrolobulillares (de lo contrario serían categoría 2 de CO-RADS) o que no se ubicaría cerca de la pleura visceral (de lo contrario serían categoría 4 de CO-RADS). Además, contiene patrones de consolidación compatibles con neumonía organizada sin otros hallazgos típicos de SARS-CoV-2 (Prokop et al. 2020).

Figura VII-6

CO-RADS 3 COVID-19 indeterminado



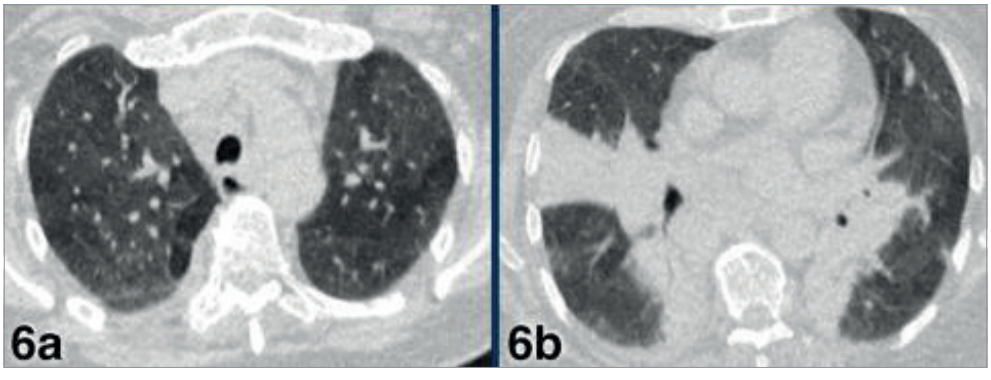
Fuente: The Radiology Assistant 2020.

Nota: En las cuatro figuras se evidencia opacidad en vidrio esmerilado unifocal (flecha o círculo).

Anomalías en la TC que indican infección, pero no se sabe si el SARS-CoV-2 está involucrado, como bronconeumonía generalizada, neumonía lobular, émbolos sépticos con opacidades en vidrio esmerilado.

Figura VII-7

CO-RADS 3 COVID-19 indeterminado



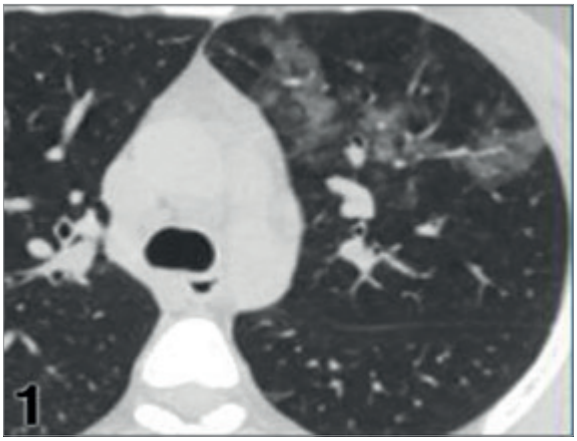
Fuente: The Radiology Assistant 2020.

CO-RADS Categoría 4

La categoría 4 indica probabilidad alta de SARS-CoV-2. En La TC se evidencian hallazgos típicos de SARS-CoV-2, pero que también se encuentran en otras neumonías virales. Es similar a la categoría 5, pero la característica que lo diferencia es que los hallazgos no están en contacto con la pleura visceral ni se localizan unilateralmente de manera estricta en una distribución peribroncovascular predominante ni se superponen a anomalías pulmonares graves difusas preexistentes.

Figura VII-8

CO-RADS 4



Fuente: The Radiology Assistant 2020.

Nota: Probabilidad alta para COVID-19: presencia de áreas unilaterales OVE en lóbulo superior izquierdo.

Figura VII-9

CO-RADS 4



Fuente: The Radiology Assistant 2020.

Nota: Probabilidad alta para COVID-19: OVE bilateral en paciente con enfisema.

CO-RADS Categoría 5

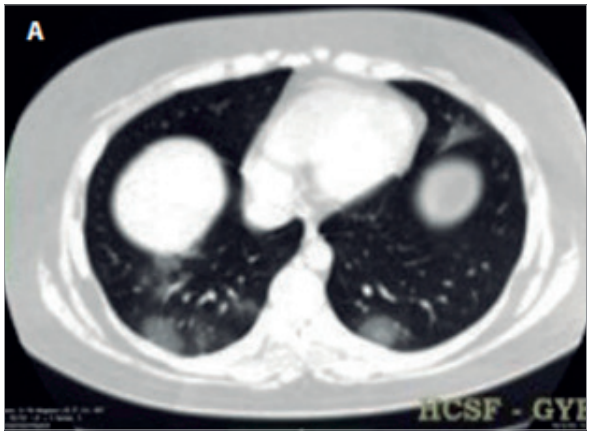
Esta categoría indica probabilidad muy alta y en ella se encuentran hallazgos típicos y características obligatorias para SARS-CoV-2. Estos rasgos son opacidades en vidrio esmerilado con o sin consolidaciones en las regiones pulmonares cercanas a las superficies pleurales viscerales, incluidas las fisuras, y una distribución bilateral multifocal, cerca de la fisura menor o mayor también es típica. Puede haber preservación subpleural (Prokop et al. 2020).

Para que se clasifique como categoría 5, es necesaria la presencia de al menos un patrón confirmatorio que sea acorde con la evolución temporal de la enfermedad. El patrón para SARS-CoV-2 está descrito por múltiples áreas de vidrio esmerilado, que a menudo muestran una demarcación (medio) redondeada y poco nítida, pero que pueden ir acompañadas de áreas de vidrio esmerilado claramente delineadas que siguen la forma de múltiples lóbulos pulmonares secundarios adyacentes. Se ha descrito que el patrón empedrado o adoquín desordenado (*crazy paving*) aparece más tarde en la evolución de la enfermedad; se observan muchas líneas intralobulillares. La enfermedad avanza y ocurren más consolidaciones dentro de las áreas de opacidad en vidrio deslustrado. Al final aparecen opacidades que se asemejan a una neumonía organizada, como signos de halo inverso u opacidad en vidrio deslustrado con consolidaciones subpleurales extensas y broncogramas aéreos (Prokop et al. 2020).

También se consideran hallazgos típicos las bandas curvilíneas subpleurales o las bandas de vidrio esmerilado con o sin consolidación en un patrón de arco anclado con pequeñas conexiones a la pleura. Los vasos engrosados dentro de las anomalías pulmonares son típicos y se encuentran con frecuencia en todos los demás patrones de confirmación (Prokop et al. 2020).

Figura VII-10

CO-RADS 5

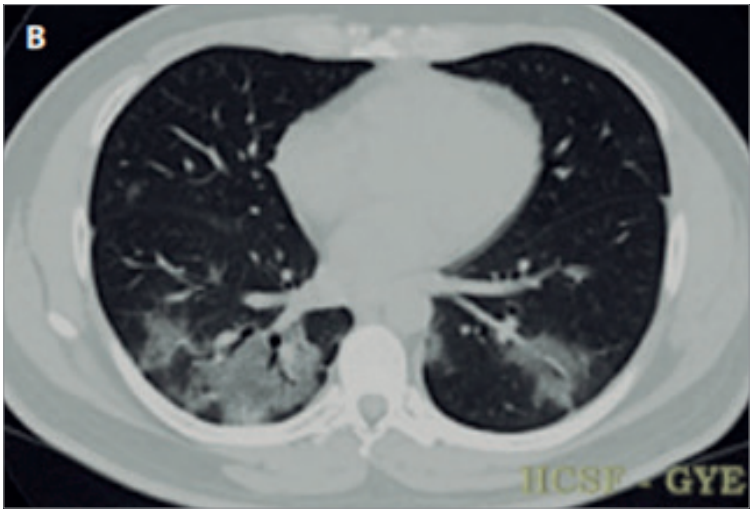


Fuente: Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020.

Nota: Anormalidades típicas para COVID-19: opacidades redondeadas, con atenuación en vidrio esmerilado, periféricas, en segmentos basal y lateral posterior LID y segmento basal posterior LII.

Figura VII-11

CO-RADS 5

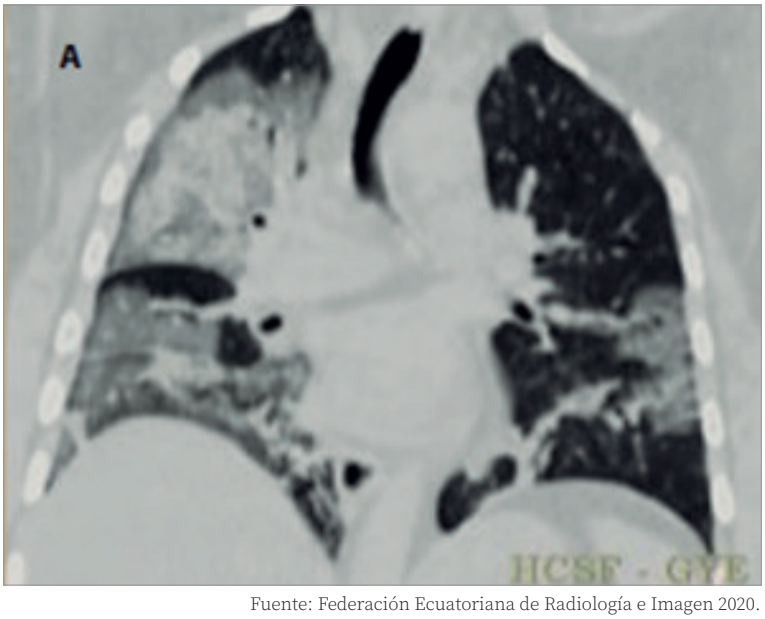


Fuente: Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020.

Nota: Anormalidades típicas para COVID-19: opacidades en parches con patrón en empedrado en segmento apical LID y segmento apical LII.

Figura VII-12

CO-RADS 5

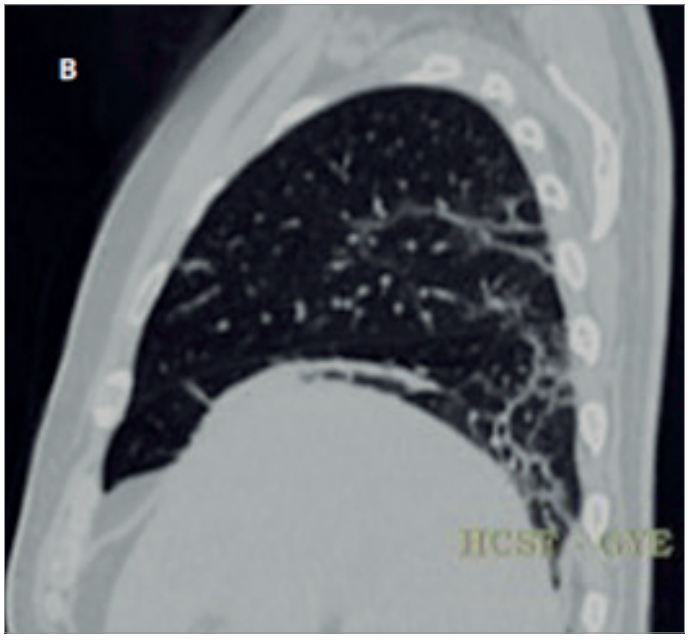


Fuente: Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020.

Nota: Anormalidades típicas para COVID-19: opacidad con atenuación en vidrio deslustrado distribuido en forma difusa en lóbulos superior, medio e inferior de pulmón derecho, con progresión a consolidación en lóbulo superior. Opacidad en parche, con patrón en empedrado periférica lingular superior.

Figura VII-13

CO-RADS 5

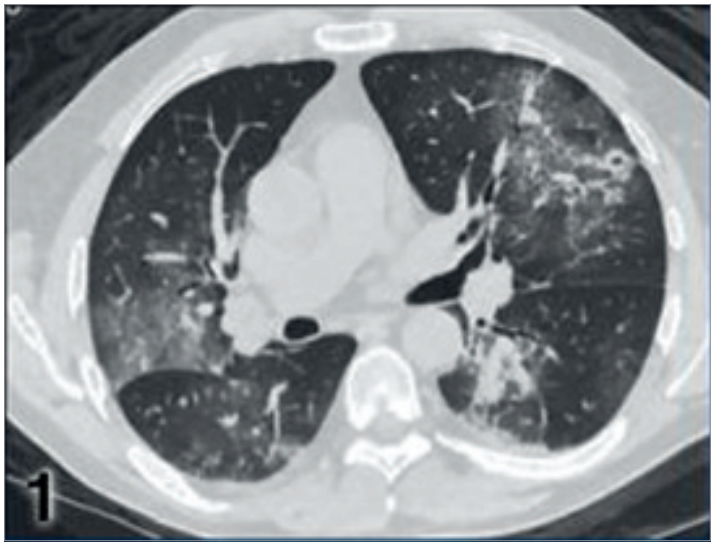


Fuente: Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020.

Nota: Anormalidades típicas para COVID-19: múltiples bandas subpleurales con distorsión de la arquitectura en lóbulos superior e inferior derechos.

Figura VII-14

CO-RADS 5

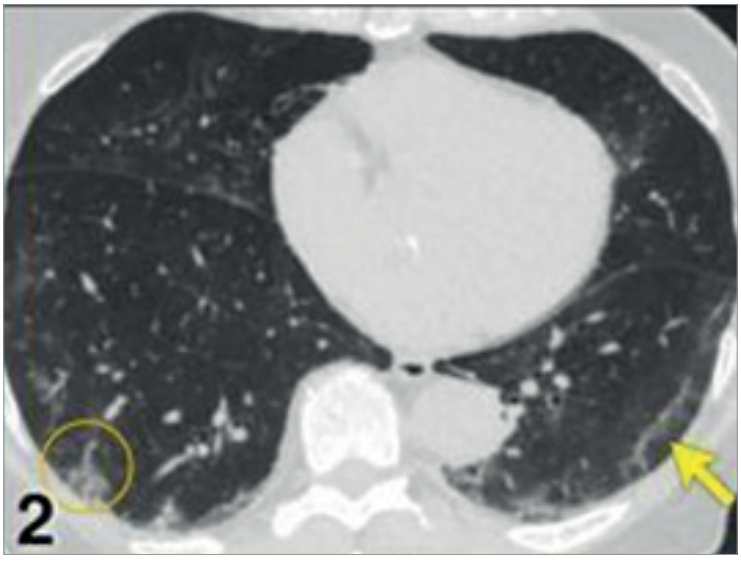


Fuente: The Radiology Assistant 2020.

Nota: Anormalidades típicas para COVID-19: OVE multifocal y consolidación.

Figura VII-15

CO-RADS 5

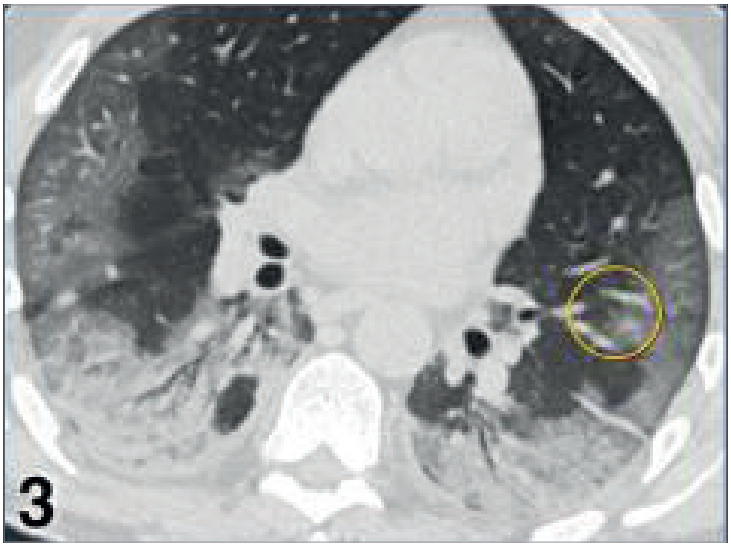


Fuente: The Radiology Assistant 2020.

Nota: Anormalidades típicas para COVID-19: OVE multifocal bilateral, engrosamiento vascular (círculo), bandas subpleurales (flecha).

Figura VII-16

CO-RADS 5

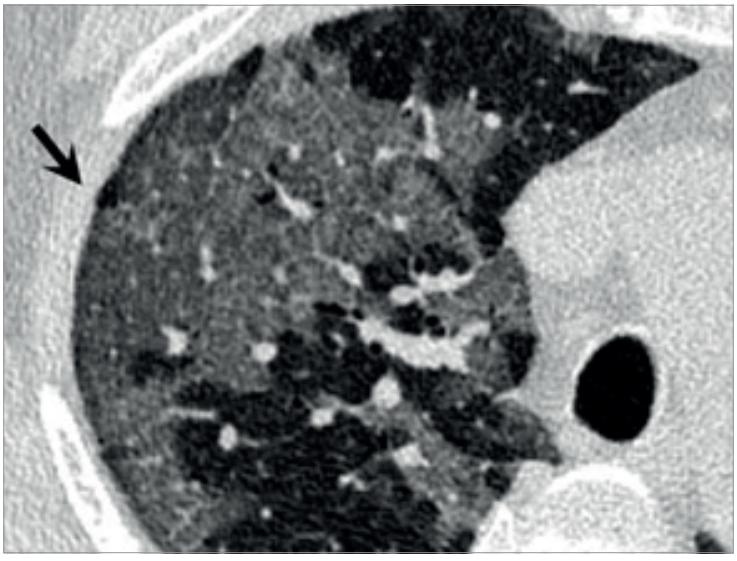


Fuente: The Radiology Assistant 2020.

Nota: Anormalidades típicas para COVID-19: OVE bilateral y consolidación, preferencia basal, engrosamiento vascular (círculo).

Figura VII-17

CO-RADS 5

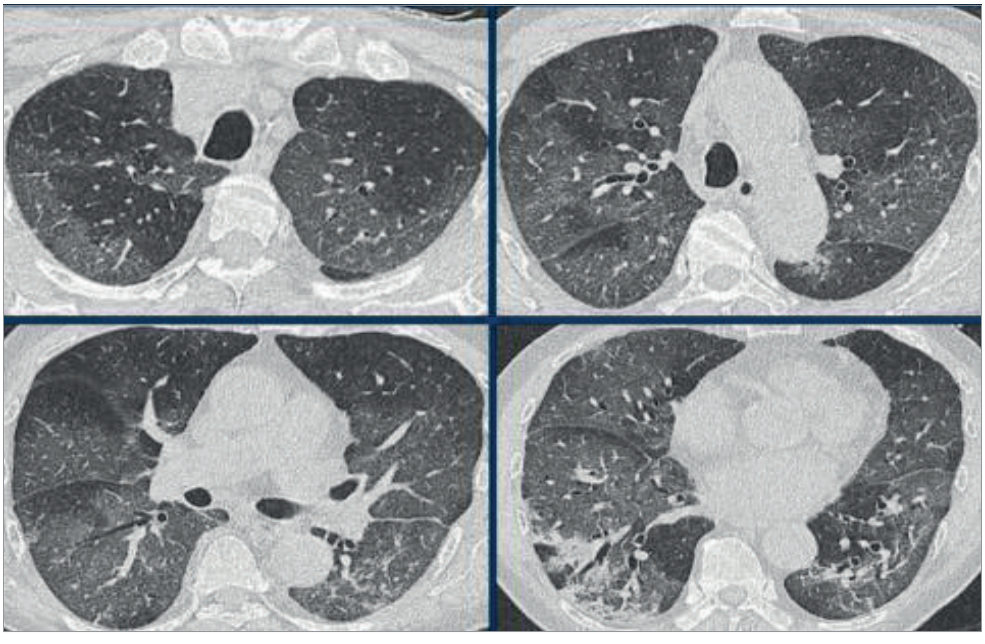


Fuente: The Radiology Assistant 2020.

Nota: Anormalidades típicas para COVID-19: Signo de Pavimento loco con septos intra e interlobulillares engrosados.

Figura VII-18

CO-RADS 5



Fuente: The Radiology Assistant 2020.

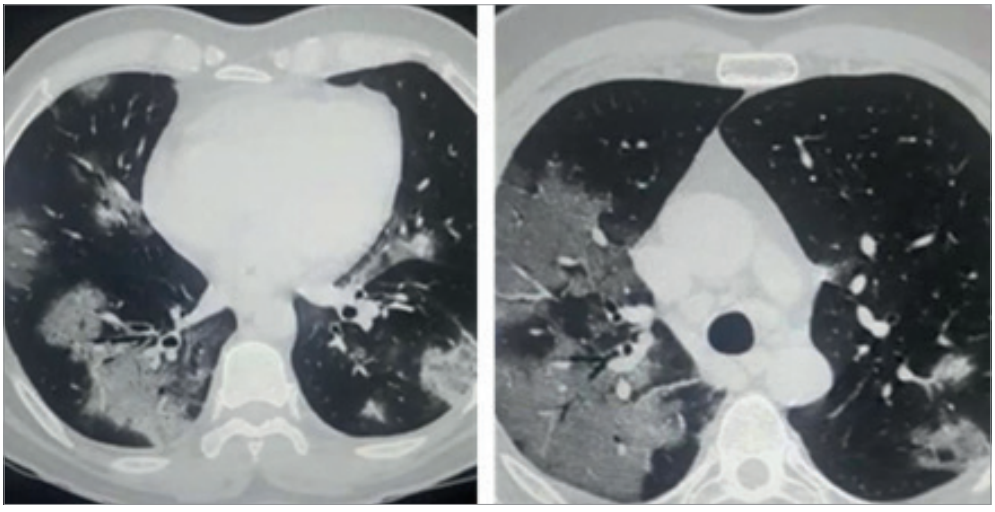
Nota: Anormalidades típicas para COVID-19: Hallazgos en la TC: Opacidades en vidrio esmerilado bilaterales generalizadas con predominio posterior. El 75 % de los pulmones están afectados.

CO-RADS Categoría 6

La última categoría indica un caso positivo para COVID-19 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) (Prokop et al. 2020).

Figura VII-19

CO-RADS 6

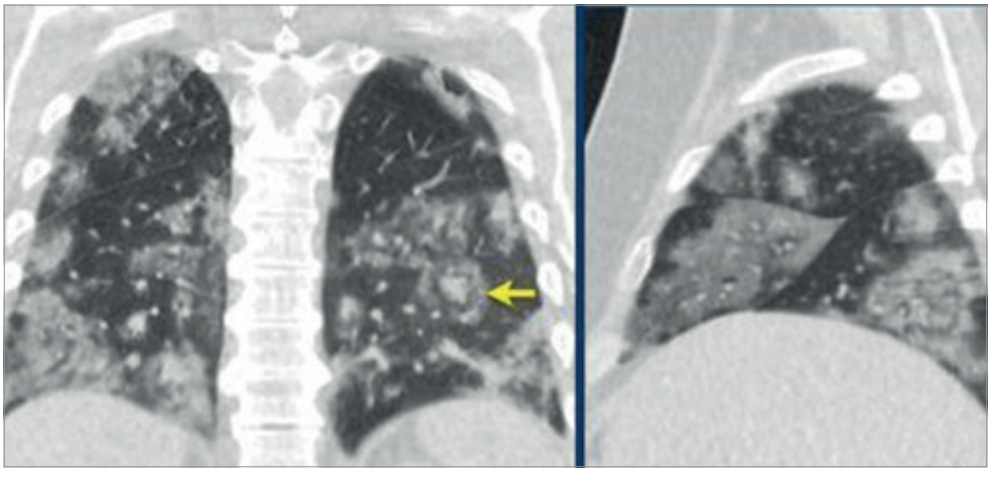


Fuente: Revista Médica Ocronos 2020.

Nota: RT-PCR Positiva: Hallazgos en TC: opacidad del parénquima pulmonar con múltiples áreas mayores de 3 cm con patrón en vidrio esmerilado de predominio en campo pulmonar derecho. Opacidades con broncograma aéreo en segmentos posterobasales de tipo consolidativo.

Figura VII-20

CO-RADS 6



Fuente: The Radiology Assistant 2020.

Nota: RT-PCR Positiva: Hallazgos en TC: Opacidad en vidrio esmerilado bilateral. Observe el signo de halo (flecha).

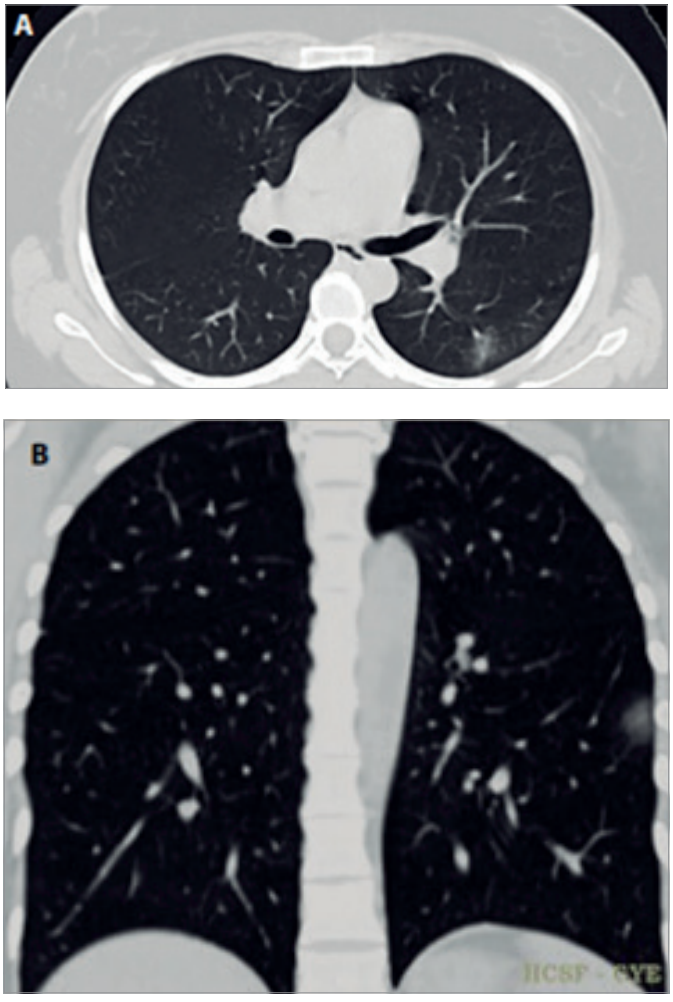
La Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen creó una escala de severidad tomográfica ante el aumento indiscriminado de casos de SARS-CoV-2, en el Hospital Clínica San Francisco de Guayaquil (HCSF) de la provincia de Guayas. Se debe determinar el lóbulo con mayor número de lesiones o con mayor porcentaje de afectación y se lo calcula de la siguiente manera:

- <25 %=leve
- 25-75 %= moderado
- >75 % = severo

Se observa que los pacientes con afectación leve y moderada presentan baja mortalidad, mientras aquellos con afectación severa tienen alta probabilidad de morir (Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020).

Figura VII-21

Escala de severidad pronóstica simplificada HCSF

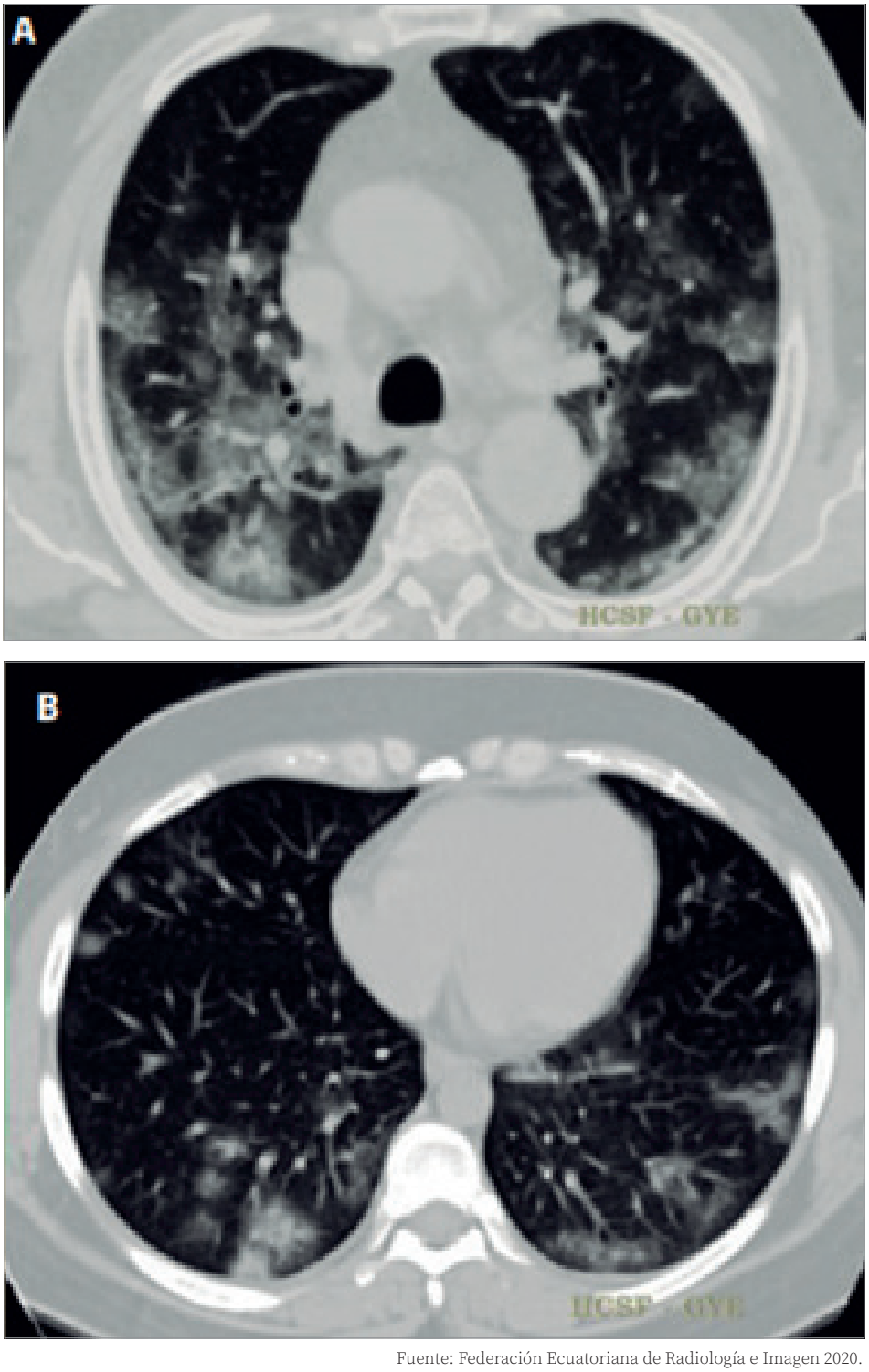


Fuente: Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020.

Nota: Afectación leve <25 %.

Figura VII-22

Escala de severidad pronóstica simplificada HCSF

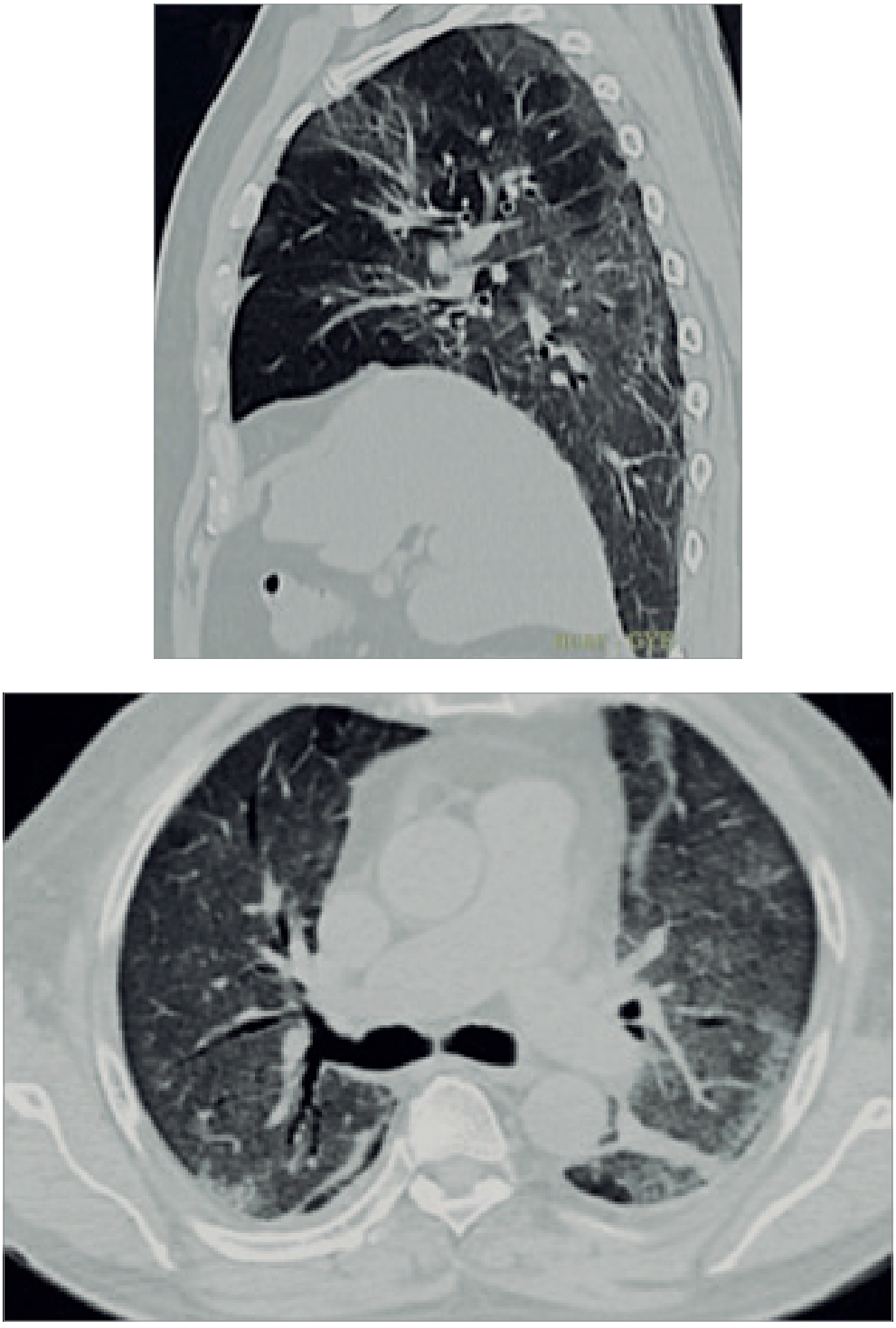


Fuente: Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020.

Nota: Afectación moderada 25-75 %.

Figura VII-23

Escala de severidad pronóstica simplificada HCSF



Fuente: Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen 2020.

Nota: Afectación severa >75 %.

Vélez et al. realizaron un estudio en el hospital Pablo Arturo Suárez, de Quito, entre marzo y julio de 2020 en 30 pacientes. Compararon la puntuación tomográfica, basándose en el estudio Japanese Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) y la prueba RT-PCR como predicción diagnóstica en pacientes con COVID-19 (Vélez et al. 2020). La puntuación se determinó de la siguiente manera: afectación bilateral (2 puntos); distribución periférica (2 puntos); afectación posterior (2 puntos); afectación multilobar (2 puntos); opacidades en vidrio esmerilado (2 puntos) y la consolidación (1 punto). Los resultados demostraron que los pacientes con puntuación mayor a 7 tienen 16 veces más probabilidades de registrar un resultado de PCR positivo para COVID-19 (Vélez et al. 2020).

El colegio Americano de Radiología publicó el 22 de marzo de 2020 la última actualización sobre recomendaciones para usar radiografía de tórax y tomografía computarizada (TC) en casos sospechosos de infección por SARS-CoV-2. Se debe considerar lo siguiente:

- La prueba RT-PCR es el único método específico para diagnosticar SARS-CoV-2. Incluso se la debe realizar en caso de que los hallazgos de imágen en radiografía o TC sugieren SARS-CoV-2 (American College of Radiology 2020).
- La especificidad de la TC puede disminuir, ya que los hallazgos en las imágenes de tórax en SARS-CoV-2 en ocasiones se confunden con otras infecciones (American College of Radiology 2020).
- Las salas donde se encuentran los equipos de tomografía deben estar bien ventiladas. La limpieza debe ser efectuada entre pacientes, por personal con equipo de protección completo. Esto representa un inconveniente para realizar la TC a todos los pacientes sospechosos de SARS-CoV-2 (American College of Radiology 2020).
- La TC no se debe considerar como prueba de primera línea para diagnosticar SARS-CoV-2 (American College of Radiology 2020).
- La TC se la debe utilizar únicamente en pacientes sintomáticos respiratorios hospitalizados con indicaciones clínicas específicas (American College of Radiology 2020).
- Los médicos especialistas en radiología deben familiarizarse con los hallazgos en la TC causados por SARS-CoV-2 en pacientes en los que se realizan imágenes por otras razones (American College of Radiology 2020).

CAPÍTULO VIII

COVID-19 en Ecuador, análisis situacional de la fase temprana de la pandemia

Esteban Ortiz-Prado
Jorge Eduardo Vásconez
Samanta Landázuri Navas[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La enfermedad del COVID-19 en el Ecuador tuvo una dinámica similar a la reportada en otros países, especialmente en términos de factores de riesgo, características clínicas, factores sociodemográficos, distribución geográfica y secuelas post enfermedad.

En ese sentido, un grupo de colegas, médicos e investigadores nos volcamos a estudiar todo lo relacionado con la pandemia desde el día uno de su llegada al país. El proyecto de investigación buscaba determinar la distribución epidemiológica y la carga de enfermedad en el país desde su inicio y ha sido el primer reporte de impacto nacional publicado a nivel internacional que describe la realidad del Ecuador (Ortiz-Prado 2020b).

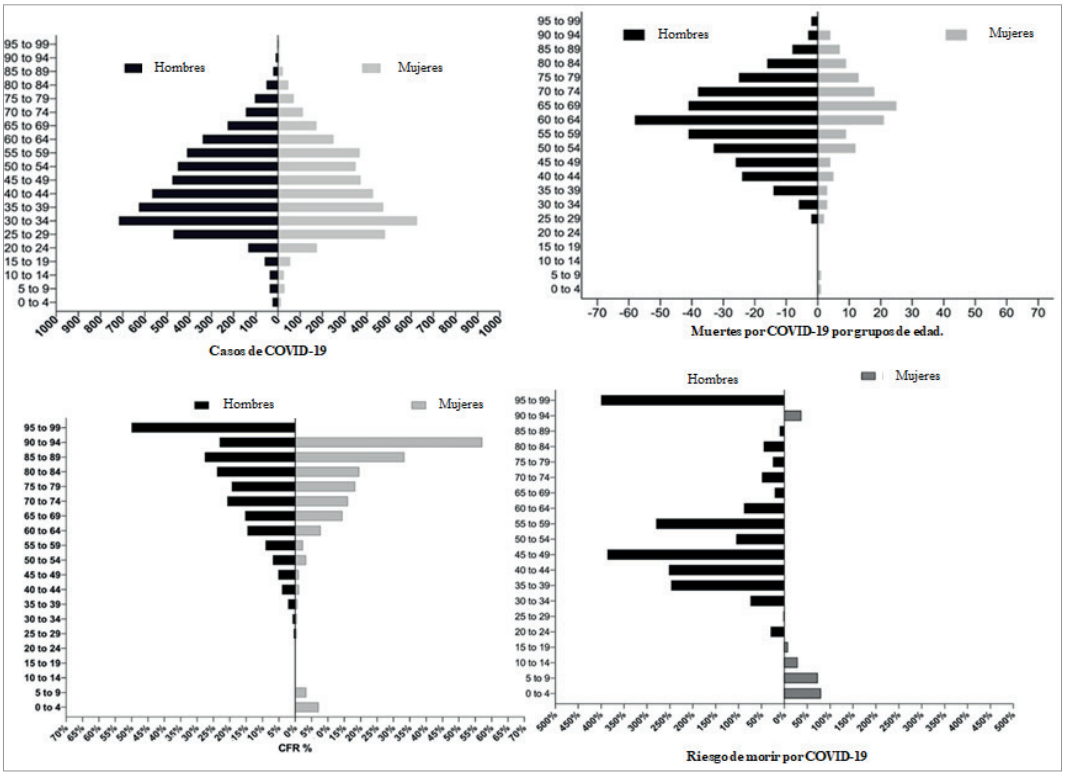
Desde el 27 de febrero de 2020 hasta el 18 de abril de 2020 (período de 54 días), se reportaron oficialmente en el Ecuador 9 468 casos positivos de COVID-19 y al menos 474 muertes. Aunque sabíamos que la cantidad de contagiados era extremadamente mayor, los datos oficiales disponibles demuestran que, de aquellos reportes, el 99,3 % de los pacientes con COVID-19 eran ecuatorianos (n = 9.400), el 0,30 % (n = 44) eran de otros países de América Latina y el otro 0,40 % (n = 24) eran de Europa, América del Norte o Asia (Ortiz-Prado 2020b).

Análisis de edad y sexo

En el Ecuador y durante la primera fase de la pandemia, los hombres representaron el 55,4 % (n = 5.247) de los casos reportados hasta abril 2020 y una tasa de incidencia de 60,5 por 100 000. Las mujeres representaron el 44,6 % de los casos (n = 4.221) y una incidencia de 47,2 por 100 000. La mediana de edad de los pacientes con COVID-19 fue 42 (IQR: 32-56) en hombres y 39 (IQR: 30-54) en mujeres. La mediana de edad de los pacientes que habían muerto por COVID-19 era de 62 años (IQR: 51-70) en hombres y 65 (IQR: 56-74) en mujeres (Ortiz-Prado 2020b). También encontramos que los hombres tenían más probabilidades de morir por COVID-19 en casi todos los grupos de edad (Figura VIII-1), aunque la tasa de letalidad para pacientes de 85 a 94 años era mayor entre las mujeres (Tabla VIII-3) (Ortiz-Prado 2020b).

Figura VIII-1

Casos y defunciones por COVID-19 en Ecuador por edad y sexo



Fuente: Ortiz-Prado et al. 2021. Creada por autores.

Nota: Panel superior: pirámides de edad para casos confirmados y muertes notificadas oficialmente. Panel inferior: tasa de letalidad (%) y probabilidad de riesgo de morir por COVID-19, para mujeres (gris) y hombres (negro).

Tabla VIII-1

Tasa de letalidad (% CFR) por COVID-19 y riesgo relativo (RR) en Ecuador entre mujeres y hombres de diferentes grupos de edad (N = 9,468)

	Mujeres			Hombres			Valores				
Edad	Vivo	Muerte	CFR %	Vivox	Muerte	CFR %	RR	<CI 95 %	>CI 95 %	Valor P	Riesgo
0 a 4	13	1	7,14 %	24	0	0,00 %	0,2	0,0087	4,602	0,3145	–80 %
5 a 9	29	1	3,33 %	37	0	0,00 %	0,27	0,0115	6,443	0,806	–73 %
10 a 14	26	0	0,00 %	37	0	0,00 %	0,71	0,0145	4,711	0,8632	–29 %
15 a 19	55	0	0,00 %	60	0	0,00 %	0,92	0,0185	5,497	0,9657	–8 %
20 a 24	175	0	0,00 %	134	0	0,00 %	1,3	0,026	9,288	0,8943	30 %

	Mujeres			Hombres			Valores				
Edad	Vivo	Muerte	CFR %	Vivox	Muerte	CFR %	RR	<CI 95 %	>CI 95 %	Valor P	Riesgo
25 a 29	482	2	0,41 %	471	2	0,42 %	1,02	0,1447	7,234	0,9816	2 %
30 a 34	627	3	0,48 %	717	6	0,83 %	1,742	0,4376	6,939	0,4308	74 %
35 a 39	474	3	0,63 %	627	14	2,18 %	3,47	1,0036	8,016	0,049*	247 %
40 a 44	428	5	1,15 %	567	24	4,06 %	3,516	1,3526	9,143	0,009*	252 %
45 a 49	372	4	1,06 %	476	26	5,18 %	4,86	1,7136	11,831	0,003*	386 %
50 a 54	350	12	3,31 %	451	33	6,82 %	2,05	1,0775	3,926	0,028*	105 %
55 a 59	368	9	2,39 %	410	41	9,09 %	3,80	1,8752	7,733	0,002*	280 %
60 a 64	250	21	7,75 %	339	58	14,61	1,88	1,1728	3,030	0,008*	88 %
65 a 69	173	25	14,4 %	227	41	15,3 %	1,21	0,7632	1,923	0,4156	21 %
70 a 74	112	18	16,0 %	145	38	20,7 %	1,49	0,8972	2,506	0,1221	49 %
75 a 79	71	13	18,3 %	104	25	19,3 %	1,25	0,6795	2,307	0,4708	25 %
80 a 84	46	9	19,5 %	51	16	23,8 %	1,45	0,7	3,042	0,3132	45 %
85 a 89	21	7	33,3 %	21	8	27,5%	1,10	0,4616	2,635	0,8248	10 %
90 a 94	7	4	57,1 %	10	3	23,0 %	0,634	0,1794	2,244	0,4805	–37 %
95 a 99	5	0	0,00 %	2	2	50,0 %	6,00	0,3667	11,162	0,2089	500 %
TOTAL	4 084	137	3,35 %	4 910	337	6,42 %	1,978	1,6292	2,403	0,0001	98 %

Fuente: Ortiz-Prado et al 2020b.

* Los valores de p inferiores o iguales a 0,05 se consideraron significativos.

Variables sociodemográficas

Etnicidad

La mayoría de los casos de COVID-19 ocurrieron entre mestizos, con 78 % (n = 7,367); seguidos por indígenas, con 0,79 % (n = 75); caucásicos, con 0,84 % (n = 40), y afroecuatorianos/negros, con ~ 0.1 % (n = 16) (Tabla VIII-4) (Ortiz-Prado 2020).

Tabla VIII-2

Número total de defunciones, pacientes vivos y porcentaje del total (%) y tasa de letalidad (%) para mujeres y hombres de diferentes grupos étnicos, tipo de atención sanitaria, presencia de comorbilidades e historial de viajes

	Mujer			Hombre		
	Muertes (n = 137)	Vivo (n = 4,084)	CFR (%)	Muertes (n =337)	Vivo (n = 4,910)	CFR (%)
Etnia (% de población)						
Afroecuatoriano (7,2 %)	0 (0 %)	4 (0,1 %)	0 %	0 (0 %)	2 (0 %)	0 %
Caucásico (6,1 %)	1 (0,7 %)	16 (0,4 %)	5,9 %	0 (0 %)	23 (0,5 %)	0 %
Indígena (7 %)	2 (1,5 %)	30 (0,7 %)	6,3 %	5 (1,5 %)	38 (0,8 %)	11,6 %
Mestizo (71,9 %)	128 (93,4 %)	3 197 (78,3 %)	3,8 %	314 (93,2 %)	3 728 (75,9 %)	7,8 %
Montubio (7,4 %)	3 (2,2 %)	39 (1 %)	7,1 %	10 (3 %)	40 (0,8 %)	20 %
Mulato	0	3 (0,1 %)	0,0 %	0 (0 %)	2 (0 %)	0 %
Negro	0	4 (0,1 %)	0,0 %	0 (0 %)	6 (0,1 %)	0 %
Otros (0,3 %)	1 (0,7 %)	8 (0,2 %)	11,1 %	0 (0 %)	6 (0,1 %)	0 %
No data	2 (1,5 %)	783 (19,2 %)	0,3 %	8 (2,4 %)	1 065 (21,7 %)	0,7 %
Proveedor de salud						
Privado	6 (4 %)	995 (24,4 %)	0,6 %	12 (3,6 %)	1 424 (29 %)	0,8 %
Público	131 (96 %)	3 089 (75,6 %)	4,1 %	325 (96,4 %)	3 486 (71 %)	8,5 %
Presencia de comorbilidades						
Si	22 (16,1 %)	191 (4,7 %)	10,3 %	55 (16,3 %)	270 (5,5 %)	16,9 %
No	115 (83,9 %)	3 893 (95,3 %)	2,9 %	282 (83,7 %)	4 640 (94,5 %)	5,7 %
Historial de viajes						
Sí	2 (1,5 %)	66 (1,6 %)	2,9 %	9 (2,7 %)	64 (1,3 %)	12,3 %
No	55 (40,1 %)	1 160 (28,4 %)	4,5 %	139 (41,2 %)	1 496 (30,4 %)	8,5 %
No data	80 (58,4 %)	2 858 (70,0 %)	2,7 %	189 (56,1 %)	3 350 (68,2 %)	5,3 %

Fuente: Ortiz-Prado et al 2020.

Nivel de estudios y estado civil

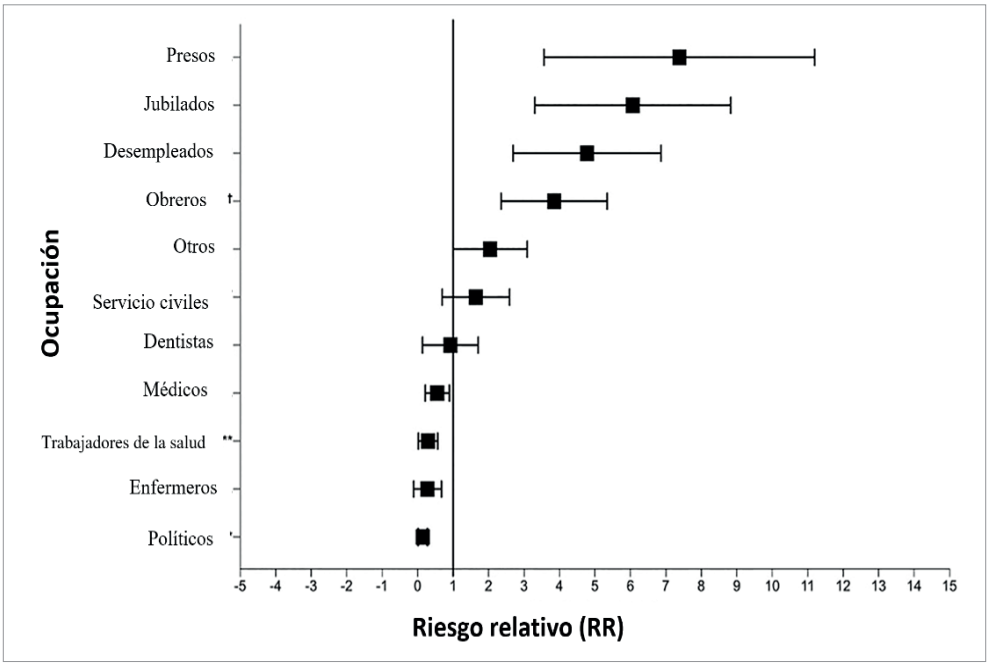
En Ecuador, los resultados de la encuesta demográfica (n = 856) muestran que 0,7 % (n = 6) de los pacientes con COVID-19 no habían completado la escuela primaria; 1,9 % (n = 16) reportaron una educación primaria completa; 5,8 % (n = 50) no había completado su educación secundaria, y 22,5 % (n = 193) había completado todo su ciclo de secundaria. Al menos el 6,8 % (n = 58) son técnicos, el 46,3 % (n = 396) han completado la licenciatura y el 16,0 % (n = 137) tienen formación de postgrado. En cuanto al estado civil, 39,3 % (n = 336) son solteros, 38 % (n = 327) están casados, 13 % (n = 114) conviven con sus parejas, 5,4 % son divorciados (n = 46), 1,3 % viudos (n = 11) y otras respuestas 3 % (n = 22) (Ortiz-Prado 2020).

Riesgo laboral

Los resultados de la mortalidad por COVID-19 por ocupación mostraron que el 19 % de las personas infectadas (n = 1.800) son profesionales de la salud (Tabla VIII-5). De este grupo, los médicos (n = 876) fueron los profesionales más afectados en Ecuador, y representan al menos el 9,3 % de todos los casos notificados (Figura VIII-2) (Ortiz-Prado 2020).

Figura VIII-2

Cálculo del riesgo relativo por ocupación en comparación con los trabajadores de cuello blanco



Fuente: Ortiz-Prado, et al. 2020. Elaborada por autores.

Nota: Son trabajadores de cuello blanco: ingenieros, abogados, auditores, psicólogos, cocineros, arquitectos, comunicadores, profesores, gerentes, directores ejecutivos, emprendedores, analistas, administradores.

Tabla VIII-3

Tasa de letalidad (%), riesgo relativo y probabilidad de riesgo por COVID-19 en Ecuador por ocupación

Ocupación	Muertes	Casos	CFR %	Riesgo relativo*	Valor P	Límite inferior (CI 95 %)	Límite superior (CI 95 %)	Probabilidad de resultado
Políticos$^{\omega}$	0	18	0,0 %	0,016	0,004	0,001	0,273	–98 %
Personal de enfermería	1	309	0,3 %	0,1	0,023	0,013	0,732	–90 %
Profesionales de la salud no médicos$^{\omega\omega}$	4	583	0,7 %	0,211	0,003	0,074	0,600	–79 %
Doctores en medicina	14	876	1,6 %	0,487	0,027	0,257	0,923	–51 %
Dentistas	1	32	3,1 %	0,939	0,062	0,131	6,705	–6 %
Trabajos de cuello blanco$^{\omega\omega\omega}$	27	810	3,3 %	Ref,	Ref,	Ref,	Ref,	Ref,
Servicios civiles$^{\circ}$	16	324	4,9 %	1,458	0,221	0,796	2,672	46 %
Otros	26	405	6,4 %	1,870	0,019	1,10	3,164	87 %
Collar azul u obreros†	186	1 390	13,4 %	3,658	<0,001	2,465	5,433	266 %
Desempleados	53	314	16,9 %	4,476	<0,001	2,863	6,999	348 %
Jubilados	39	175	22,3 %	5,649	<0,001	3,541	9,013	465 %
Presos	1	3	33,3 %	7,75	0,020	1,363	44,04	675 %
Sin información	106	4 229	2,5 %	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Total	**474**	**9 468**	**5,0 %**	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**N/A**	**N/A**

Fuente: Ortiz-Prado et al. 2020.

Nota:

N/A No se aplica. Los valores de p inferiores o iguales a 0,05 se consideraron significativos.

* El riesgo relativo se estimó utilizando trabajos de cuello blanco como grupo de referencia.

ω Diplomático, alcalde de la ciudad, asesor político y concejales municipales / provinciales.

ωω Personal administrativo de hospital y ministro de Salud Pública, asistente de enfermería estudiante de medicina, guardias del hospital, asistente médico, terapeutas, técnicos de laboratorio, rayos X y farmacia, ecografistas médico de diagnóstico, técnicos de atención primaria de salud (TAPS), fisioterapeutas, obstetras y paramédicos.

ωωω Ingenieros, abogados, auditores, psicólogos, cocineros, arquitectos, comunicadores, docentes, gerentes, directores ejecutivos, emprendedores, analistas, administradores.

° Soldados y personal del Ejército, personal de la marina, agentes de tránsito, policías, guardias de seguridad, agentes de seguridad de la cárcel.

† Comerciantes informales, personal de cocina, tareas domésticas, empleados de servicios domésticos, conductor informal, agricultores, artesanos, operadores de máquinas, empleados de servicios de limpieza, mecánicos, carpinteros y trabajadores de la construcción.

Las enfermeras y enfermeros son el segundo grupo más afectado, con un 3,3 %, que representa al menos 309 personas (Tabla VIII-5). En las otras áreas laborales, la mayoría de las personas que dieron positivo se dedican a trabajos manuales (n = 1 390). En términos de letalidad, el pequeño número de reclusos parece tener el mayor riesgo de morir, con un RR de 7,75 [valor de p: 0,020, 1,3–44,0], seguido por los ancianos jubilados con un RR de 5,6 [valor de p: <0,0001, 3,5–9,0] y desempleados con 4,47 [valor de p: <0,0001, 2,8–6,9]. Los resultados de la probabilidad de morir son cada vez más altos entre los trabajadores manuales, los funcionarios públicos (policías, soldados, miembros de la marina, bomberos y otros agentes), desempleados, jubilados y presos. Aunque se informó un pequeño número de casos entre los políticos (n = 18), el % de CFR para este grupo fue cero, seguido por el personal de enfermería (0,3 %), otros profesionales de la salud (0,7 %) y los médicos con un % de CFR de 1,6 % (Ortiz-Prado et al. 2020b).

Historial de vacunación, comorbilidades e historial de embarazo en pacientes con COVID-19

El análisis actual del historial de vacunación contra la influenza mostró que el 99,1 % de los pacientes (n = 9 384) no informaron antecedentes de vacunación en el último año y solo el 0,9 % (n = 84) de los pacientes informaron haber sido vacunados. Del grupo no vacunado, 471 pacientes murieron, mientras que del grupo vacunado, solo 3 murieron. El riesgo de morir entre el grupo no vacunado fue mayor que el grupo vacunado, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (1,40 [IC del 95 %: 0,46 a 4,28]) (Tabla VIII- 6) (Ortiz-Prado et al. 2020b).

En nuestro estudio, el 1,4 % de las mujeres (n = 60) estaban embarazadas y 4 de ellas fallecieron (6,7 %) por COVID-19. No se encontró que el RR de mujeres embarazadas que murieron fuera estadísticamente significativo (RR: 2,05 [0,785 a 5,36] valor de p: 0,14) (Ortiz-Prado et al. 2020b).

La mediana de edad de los pacientes con COVID-19 que informaron comorbilidades en Ecuador fue de 59 años (IQR: 49-68), mientras que aquellos sin comorbilidades tenían una mediana de edad de 42 años (IQR: 32-55). Cuando se incorporó la presencia de comorbilidades en un modelo de regresión logística ajustado, la presencia de comorbilidades, ser hombre y tener más de 65 años aumentó el riesgo de muerte en casi un 130 % (OR: 2,27 [1,72-3,00, valor de p <0,001]), 100 % (OR: 2,03 [1,65–2,50, valor de p <0,001]) y 470 % (OR: 5,74 [4,7–7,0, valor de p <0,001]) (Tabla VIII- 6) (Ortiz-Prado et al. 2020).

Tabla VIII-6

Regresión logística ajustada utilizando el resultado final (vivo/muerto) como variable dependiente y la presencia de comorbilidades, sexo y edad de los pacientes como covariable

Riesgo de modelo para COVID-19	Estimación del parámetro	Odds ratio	95 % ICB*	95 % ICS*	Valor p
Presencia de comorbilidades					
No (Referencia)					
Sí	0,82	2,27	1,72	3,00	<0,001
Sexo					
Mujer (Referencia)					
Hombre	0,71	2,03	1,65	2,50	<0,001
Edad					
<65 de edad					
>65 de edad	1,74	5,744	4,71	7,00	<0,001
Variable de respuesta: vivo/muerto					

Fuente: Ortiz-Prado et al. 2021.

*ICB: intervalo de confianza más bajo; ICS: intervalo de confianza superior.

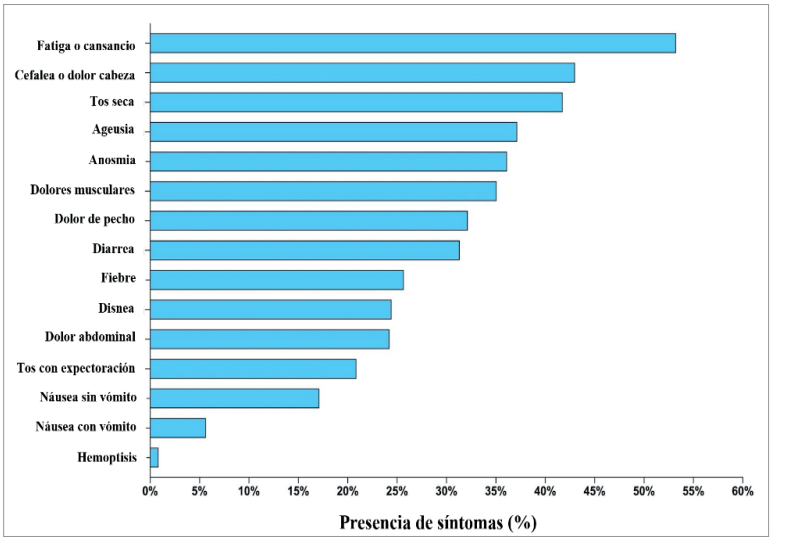
Evaluación de síntomas

El síntoma más común reportado entre los pacientes con COVID-19 en Ecuador fue fatiga o cansancio general (53,2 %), seguido de dolores de cabeza (43 %) y tos seca (41,7 %).

El 37,1 % de los pacientes informó pérdida del gusto (ageusia); el 36,1 %, pérdida del olfato (anosmia), y el 35 %, dolor muscular y articular.

Figura VIII-3

Sintomatología reportada en el Ecuador en pacientes leves ambulatorios

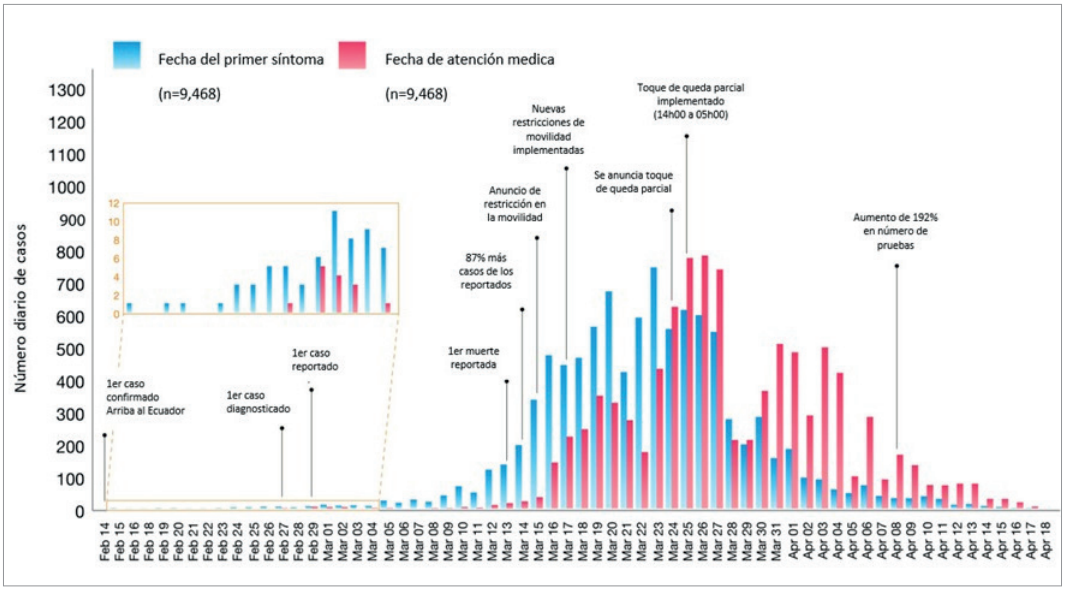


Fuente: Ortiz-Prado et al. 2020. Creada por autores.

La mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el tiempo antes de recibir atención médica fue de cuatro días (IQR: 1-8 días). El tiempo medio entre la aparición de los síntomas en los pacientes y la notificación del caso fue de nueve días (RIC: 5-14 días). Cuando se observó retrospectivamente utilizando la fecha de inicio de los síntomas, 29 pacientes indocumentados ya estaban enfermos, pero solo seis fueron diagnosticados, tendencia que continuó siendo alta hasta el 24 de marzo, cuando se implementaron estrictas intervenciones gubernamentales en Ecuador (Figura VIII-3) (Ortiz-Prado et al. 2020).

Figura VIII-4

Curvas epidemiológicas de casos de COVID-19 por fecha de inicio de síntomas (azul) y fecha de diagnóstico (rojo), del 14 de febrero al 18 de abril de 2020



Fuente: Ortiz-Prado et al. 2021.

Nota: El primer caso en Ecuador fue diagnosticado el 27 de febrero, pero se notificó el día 29 febrero.

Análisis epidemiológico

Seguimiento de contactos

Los resultados de la herramienta de autoinforme (n = 856) sugirieron que el 42,6 % (n = 365) de los pacientes no tuvieron contacto con nadie después del diagnóstico; el 11,8 % (n = 101) podría haber contactado de 1 a 5 personas; el 4,9 % (n = 42), de 6 a 10 personas, y el 5,8 % (n = 50), a más de 10 personas después del diagnóstico. El otro 34,9 % (n = 299) de la cohorte no recordó ese dato (Ortiz-Prado et al. 2020).

Historia de viaje y nacionalidad

En Ecuador, el 99,3 % de los pacientes eran ecuatorianos (n = 9 400); el 0,30 % (n = 44), de América Latina, y 0,40 % (n = 24), de Europa, América del Norte o Asia. En cuanto al número de casos importados, al menos 11 pacientes con COVID-19 confirmado habían viajado desde cinco países, mientras que al menos 132 casos tenían una conexión epidemiológica reconocida con personas que habían viajado a al menos uno de más de 25 países (Ortiz-Prado et al. 2020).

Días desde el diagnóstico

Entre 9 468 pacientes, la mediana de tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el tiempo de atención médica fue de cuatro días (IQR: 1-8 días). Sin embargo, desde el inicio de los síntomas hasta el día de la notificación transcurrieron nueve días (RIC: 5-14 días) (Ortiz-Prado et al. 2021).

Solo se habían diagnosticado seis casos a finales de febrero; sin embargo, cuando se observó retrospectivamente utilizando la fecha de inicio del diagnóstico, 29 pacientes ya estaban enfermos. Los casos no confirmados siguieron siendo altos hasta el 24 de marzo, el día en que se implementó un *lock-down* en Ecuador (Figura VIII-3) (Ortiz-Prado et al. 2021).

La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el día de la muerte fue de 11 días (IQR: 7-15 días) para los 474 pacientes que fallecieron por COVID-19 en Ecuador. La mediana del tiempo transcurrido desde el primer día de atención médica hasta la muerte fue de cinco días (IQR: 2-8 días). La mediana de tiempo entre la notificación del caso y la muerte fue de cuatro días (IQR: 2-7 días) (Ortiz-Prado et al. 2021).

Tasa de ataque (casos confirmados por 100 000 personas)

La tasa de ataque general fue de 51,1 por cada 100 000 personas. Las tasas de ataque de COVID-19 por sexo específico fueron 60,5 por 100 000 para los hombres y 47,2 por 100 000 para las mujeres. En términos de tasas de ataque ajustadas por edad por 100 000, la más baja se encontró entre los niños de 0 a 4 años (2,86 por 100 000), mientras que la más alta se encontró en pacientes de entre 55 y 59 años (111 por 100 000) (Ortiz-Prado et al. 2021).

Tasas de mortalidad (muertes confirmadas por cada 100 000 personas)

La tasa global de mortalidad confirmada fue de 2,7 por 100 000 personas. Este valor osciló entre 0,1 y 20,1 por 100 000 personas en riesgo; el grupo de 90 a 95 años fue el más afectado, con una tasa bruta de mortalidad específica por edad de 20 por 100 000 personas. Según los informes oficiales, se registraron 474 muertes como COVID-19 (confirmado por RT-PCR) (Ortiz-Prado et al. 2021).

Durante marzo y abril de 2020, Ecuador experimentó un aumento único en su mortalidad general. En 2018, al menos 23 973 muertes se registraron

oficialmente entre enero a abril, en el año siguiente, y 25 061 entre enero y el 15 de abril de 2020, se registraron 29 392, lo que indica un aumento de más del 15 % en comparación con el año anterior. El aumento durante el mismo período de 2018 a 2019 fue de solo 4,4 % (Ortiz-Prado et al. 2021).

Analizamos el total de defunciones incluidas en el Registro Nacional. Del 1 de marzo al 18 de abril de 2020, 4 780 muertes estaban relacionadas con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en Ecuador (37 %). Del total de muertes relacionadas con el SDRA, 1 283 fueron probables COVID-19 (U07,2 diagnosticados clínica y epidemiológicamente), 809 se registraron como sospechosos de COVID-19 (U07,2) y 474 casos confirmados de COVID-19 (U07,1). Encontramos un desfase de 11 días (IQR: 7 a 15 días) entre el inicio de los síntomas de los casos de COVID-19 y el número informado de muertes relacionadas con COVID-19 (Ortiz-Prado et al. 2021).

Prueba realizada

En Ecuador, desde el inicio del brote, se han aplicado un total de 19 875 pruebas, lo que arroja 1 126 pruebas por millón de habitantes. Del total acumulado, el 48 % de estos fueron positivos y menos del 0,5 % no fueron concluyentes ni sospechosos. Se evidenciaron 12 751 pruebas no procesadas hasta el 18 de abril de 2020 a pesar de que se tomaron muestras de frotis nasofaríngeo (Tabla VIII-7) (Ortiz-Prado et al. 2021).

Tabla VIII-7

Capacidades de prueba de RT-PCR en Ecuador

Laboratorio	Sospecha	Negativo	Positivo	Total	PTR %
INSPI Cuenca	0	1 548	548	2 096	26 %
INSPI Guaranda	0	14	17	31	55 %
INSPI Guayaquil	0	2 858	5 073	7 931	64 %
INSPI Loja	0	59	53	112	47 %
INSPI Portoviejo	0	0	1	1	100 %
INSPI Quevedo	0	0	2	2	100 %
INSPI Quito	9	2 149	1 028	3 186	32 %
INSPI Santa Elena	0	0	2	2	100 %
INSPI Babahoyo	0	0	1	1	100 %
Hospitales públicos	8	440	261	709	37 %
Laboratorios privados	86	2 695	2 441	5 222	47 %
ABG/UDLA Lab	0	541	41	582	7 %
Total	**103**	**10 304**	**9 468**	**19 875**	**48 %**

Fuente: Ortiz-Prado et al. 2020.

Número de pruebas sospechosas, negativas y positivas realizadas y tasas de pruebas positivas (% PTR)

El porcentaje de pruebas positivas (% PTR) fue 43,19 % (IC del 95 %: 37,37–49,01) durante el período del estudio. En marzo de 2020, el PRT % alcanzó una media de 39,90 (95 % CI: 32,83–46,97), mientras que en abril, el PTR % fue 44,94 % (95 % CI: 39,03–50,86) (Ortiz-Prado et al. 2020).

Distribución geodemográfica

Resultado por región y elevación

Encontramos que las regiones costeras tenían tasas de ataque más altas que la región Andina (valor p: 0.011), y vivir por encima de los 2 500 metros de altitud se asoció con un menor riesgo de mortalidad (RR: 0.63 [IC 95 % 0.50–0.79]), en comparación con las poblaciones que viven en altitudes más bajas (Ortiz-Prado et al. 2020).

Nuevos casos diarios y defunciones por provincia

Galápagos (157,3), Guayas (146,9), Cañar (49,1), Santa Elena (37,8) y El Oro (35,6) fueron las provincias con mayor tasa de ataque por 100 000 habitantes (Ortiz-Prado et al. 2021). En cuanto a la tasa bruta de mortalidad, las provincias de El Oro (7,82), Chimborazo (4,7), Guayas (4,44), Santo Domingo de los Tsáchilas (4,14) y Bolívar (2,85) son las provincias con mayor tasa bruta de mortalidad por 100 000 habitantes (Ortiz-Prado et al. 2021).

Análisis de la carga de enfermedad

En términos de años de vida perdidos prematuramente (AVP), el COVID-19 causó sobre todo la mortalidad entre los adultos mayores, en especial los hombres. Desde el inicio del brote, se perdieron prematuramente al menos 3 207 años entre las mujeres y más de 8 847 entre los hombres. El COVID-19 también provocó una pérdida de 12 112 años de vida sana, con un promedio de 1,27 AVAD por caso (Ortiz-Prado et al. 2021). De la carga estimada de COVID-19, el 99,5 % es atribuible a años de vida perdidos por mortalidad prematura, con un promedio de 25,4 AVP por muerte. La población de Ecuador entre 20 y 64 años contribuyó al 74,4 % de la carga de enfermedad, seguida de los ancianos, con el 24.2 % de la carga (Ortiz-Prado et al. 2020).

CAPÍTULO IX

Fisiopatología del COVID-19

Francisco Jaramillo[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La fisiopatología de la enfermedad causada por el virus del SARS-CoV-2 sigue siendo un reto para los investigadores. La carrera para entenderla tiene el objetivo final de llegar a un manejo terapéutico óptimo y efectivo que mejore el pronóstico y que disminuya la mortalidad.

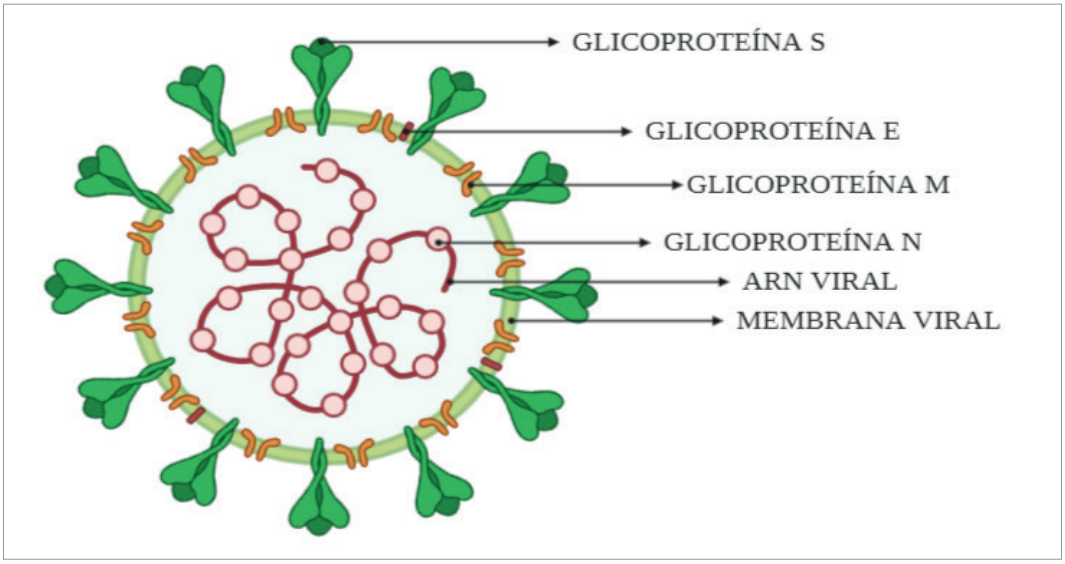
El SARS-CoV-2, como todos los microorganismos virales, necesita ingresar a una célula viva para sobrevivir, realizar su replicación genética e iniciar el proceso fisiopatológico. Este se basa en la respuesta defensiva y activación de la respuesta inmune de nuestro cuerpo hacia el virus; cuando es efectiva para el proceso de replicación, el virus es eliminado de nuestro cuerpo y se genera una inmunidad de «memoria». El problema está en cuando la persona sufre de alguna patología preexistente o una respuesta inmune deficiente, lo que genera una replicación viral incontrolable, una invasión viral rápida a las células corporales objetivo, el inicio de la tormenta inflamatoria como último mecanismo de defensa de nuestro cuerpo y el daño de órganos diana como los pulmones, el corazón, los riñones, entre otros. En esta fase de la infección, si el manejo y tratamiento médico no son suficientes, llegamos a un punto irreversible, el síndrome de disfunción multiorgánica y la muerte (Ortiz-Prado et al. 2020a).

Estructura viral y unión celular

Como otros coronavirus, el virus del SARS-CoV-2, está envuelto con viriones de estructura esférica. Su membrana viral contiene una de las glicoproteínas más importantes para la unión celular, la S, que le da la estructura en corona que caracteriza a la familia de los coronavirus. La glicoproteína (M) y la proteína de la envoltura (E) proporcionan la estructura del anillo. Dentro del interior del virión se encuentra una nucleocápside helicoidal compuesta de la proteína de la nucleocápside (N), donde se encuentra el Genoma de ARN del virus (Ortiz-Prado et al. 2021).

Figura IX-1

Estructura del SARS-CoV-2



El paso inicial de la infección SARS-CoV-2 es su entrada en las células humanas. Estudios recientes mostraron que el SARS-CoV-2 (2019) y el SARS-CoV (2003) comparten características muy similares. Estos coronavirus tienen glicoproteínas con una estructura muy similar y, según estudios previos sobre el SARS-CoV, estas glicoproteínas tienen una afinidad y una unión muy fuerte por el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2). El receptor celular ECA 2 se expresa en muchas células diana de nuestro cuerpo. Por ejemplo, se ha encontrado una expresión importante en las células del tejido y parénquima bronquiales y en las células alveolares tipo 2 de nuestros pulmones, he aquí una de las explicaciones de por qué en la infección de COVID-19 se ven afectadas las vías respiratorias, tanto superiores como inferiores (Zou et al. 2020).

Aparte del sistema respiratorio, la mayor concentración de ECA 2 está en los enterocitos del intestino delgado, en el endotelio vascular, en las células de músculo liso, y en una variedad de otros tejidos y órganos, como la mucosa oral y nasal, la mucosa de la nasofaringe, el timo, la piel, el corazón, el riñón, el cerebro, los testículos, el bazo, la médula ósea y los ganglios linfáticos, monocitos y macrófagos (Petcu et al. 2020).

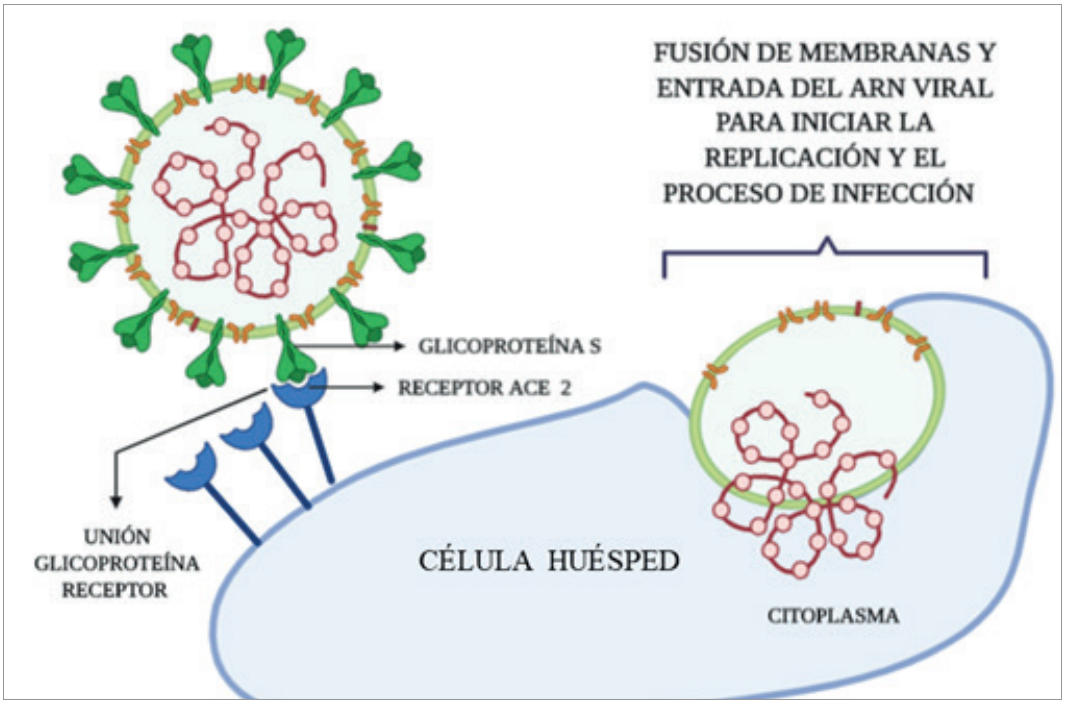
Los coronavirus usan las glicoproteínas S de su membrana viral para la unión a los receptores celulares ECA 2. Esta glicoproteína tiene en su pico 2 subunidades, la subunidad 1 (S1) y la subunidad 2 (S2). Tal unión desencadena una cascada de eventos que conducen a la fusión entre las membranas celulares y virales para la entrada del material genético. Estudios previos de microscopía crioelectrónica sobre la interacción entre el pico de la glicoproteína del SARS-CoV con el receptor celular ECA 2 han demostrado que la unión al

receptor induce la disociación de la S1 con ECA 2, lo que provoca la activación de la S2 para pasar de una prefusión estable a una fusión estable de membranas y permitir la invasión del material genético viral (Lan et al. 2020b).

El objetivo final de la unión celular es que el genoma de ARN del virus ingrese al citoplasma de la célula diana para iniciar el proceso de transcripción y estructuración, utilizando a la célula infectada como materia prima para crear copias de ARN viral, proteínas accesorias de estructura y completar el ensamblaje de los viriones para ser liberados de la célula diana como copias virales y continuar con la infección de células sanas (Ortiz-Prado et al. 2020a).

Figura IX-2

Unión celular COVID-19



Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, efectos de la unión SARS-CoV-2/ ECA 2

El sistema renina angiotensina aldosterona, en condiciones normales, es un sistema hormonal y fisiológico que controla y mantiene el equilibrio de la presión arterial en nuestro cuerpo según sus necesidades. Cuando se necesita algún cambio regulatorio en la presión arterial corporal, por ejemplo en una disminución del volumen intravascular, la renina, enzima secretada por el riñón, induce un aumento en la producción de angiotensina I (Ang I) a partir del angiotensinógeno. Luego, se activa el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que transforma el péptido Ang I en el péptido angiotensina II

(Ang II). Esta angiotensina II tiene efectos vasoconstrictores y regula la homeostasis renal y cardíaca. Cuando se cumple con el cambio regulatorio necesitado, se activa el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II), que degrada el Ang II para iniciar la vía de la angiotensina 1-7, que tiene efectos vasodilatadores y antiinflamatorios (Basso 2018).

Informes recientes indican que la interacción entre el SARS-CoV-2 y el receptor ECA 2 inhibe la producción de la enzima convertidora de angiotensina II, y causa una acumulación tóxica de este péptido en nuestro cuerpo y bloquea la vía de la angiotensina 1-7. Esto tendría efectos muy significativos en la fisiopatología de la enfermedad y aumentaría el riesgo de complicaciones, más aún con patologías preexistentes. La acción sin oposición del péptido Ang II podría potencialmente resultar en vasoconstricción, inflamación y anomalías inmunológicas, disfunción endotelial, microangiopatía, miocarditis, trombosis e infarto de miocardio (Petcu et al. 2020).

Tormenta inflamatoria asociada a la toxicidad viral del SARS-CoV-2

Las complicaciones por el COVID-19 se asocian, principalmente, a una respuesta inmune deficiente. La respuesta inmune contra la infección del SARS-CoV-2 puede ser muy beneficiosa en condiciones estables o muy perjudicial cuando no es efectiva o tardía. La respuesta inmune rápida mediada por el interferón tipo 1 (INF-1) activa los linfocitos antivirales y permite una eliminación viral antes de que se dé una replicación intensa que pueda causar una expansión viral incontrolable y complicaciones severas. Por el contrario, si por alguna comorbilidad preexistente o una inmunidad inestable, ocurre una respuesta inmune tardía y una activación retardada del INF-1, se permite una replicación y una invasión viral rápida, lo cual aumenta el riesgo de complicaciones graves, como el síndrome de distrés respiratorio agudo, *shock* séptico y disfunción multiorgánica (Ortiz-Prado et al. 2020a).

Según estudios previos sobre el SARS-CoV de 2003 y evaluaciones *post mortem* de pacientes que fallecieron por complicaciones asociadas a la infección del SARS-CoV-2, la teoría más aceptada sobre cómo se inicia la tormenta inflamatoria incontrolable en la infección del COVID-19 tiene que ver con la acumulación del péptido angiotensina 2 en combinación con la muerte celular y liberación extensa de viriones que desencadenan una respuesta inmunológica-inflamatoria. Esta, con el afán de eliminar el virus de nuestro sistema, inicia la cascada de citocinas proinflamatorias como la interleucina 1, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, y afecta el tejido de órganos diana como los pulmones, el corazón y los riñones (Petcu et al. 2020).

Las citocinas son un grupo de moléculas de señalización polipeptídicas, responsables de regular un gran número de procesos biológicos de nuestro cuerpo y células. Las citocinas clave incluyen las involucradas en la respuesta inmune (por ejemplo, IL-2 e IL-4), citocinas proinflamatorias e interleucinas (IL) (por ejemplo, interferón (IFN) -I, -II y -III; IL-1, IL-6 e IL-17; y TNF-α) y citocinas antiinflamatorias (por ejemplo, IL-10). Esta cascada se activa en respuesta a procesos internos que generan estrés (por ejemplo, una infección microbiana) y su función principal es una reprogramación del metabolismo celular como respuesta defensiva a la infección (Costela-Ruiz et al. 2020).

Al haber una respuesta inmune deficiente y un inicio temprano y rápido de la replicación viral, se inicia un proceso masivo de apoptosis celular endotelial y una fuga masiva de células vasculares. Esto desencadena una liberación exuberante de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, que reclutan monocitos y neutrófilos proinflamatorios, encargados de reconocer ligandos virales. Al estar en una fase donde ya existe una invasión viral profunda, estas células, como un método de defensa, inducen la producción de más citocinas y células proinflamatorias e incitan la «tormenta inflamatoria». Otros estudios sugieren que el SARS-CoV-2 también puede intervenir en la respuesta defensiva del cuerpo al inhibir la liberación de proteínas señalizadoras para la producción de IFN-1, retrasando la respuesta inmune. También existe la teoría de que este tipo de virus tiene la capacidad de inducir apoptosis, que es una muerte celular programada, en los macrófagos y linfocitos activados por la respuesta inmune, lo que libera grandes cantidades de factores inflamatorios (Fu et al. 2020).

Como parte de la tormenta inflamatoria está la lesión endotelial a nivel general, mediada por la presencia de neutrófilos, plaquetas y macrófagos previamente activados, que viajan a múltiples lechos vasculares de órganos como pulmones, riñones, corazón, intestino delgado e hígado. Esto puede desencadenar una producción alta de trombina, enzima activadora del proceso de coagulación, una inhibición de la fibrinólisis, proceso corporal para la degradación de coágulos y evitar formación de trombos. Así, se puede iniciar una trombo-inflamación, que conduce al depósito de microtrombos y disfunción microvascular. Eso perjudica el suministro sanguíneo y de oxígeno de los órganos afectados, y aumenta el riesgo de disfunción multiorgánica y muerte (Gupta A. et al. 2020b).

Complicaciones de la infección por COVID-19 y patología de órgano diana

La principal complicación y el primer sistema orgánico afectado es el sistema respiratorio, con el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Sin embargo,

estudios han demostrado que existen manifestaciones extrapulmonares que afectan al pronóstico y a la morbimortalidad de la enfermedad, por ejemplo, afectación en los sistemas hematológico, cardiovascular, renal, gastrointestinal y hepatobiliar (Gupta A. et al. 2020b).

Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)

El síndrome respiratorio agudo grave (SDRA), asociado a una neumonía e hipoxemia severa, es una de las complicaciones principales y más graves de la infección por COVID-19, y está asociada a un mal pronóstico y alta mortalidad. El SDRA es una forma de lesión pulmonar que ocurre en respuesta a varios eventos predisponentes y se caracteriza por inflamación, aumento de la permeabilidad vascular pulmonar y pérdida de tejido pulmonar necesario para el intercambio gaseoso. El diagnóstico del SDRA se basa en una hipoxemia grave y un examen de imagenología (radiografía) de tórax con evidencia de opacidades en campos bilaterales. Según estudios previos, la fisiopatología del SDRA se basa en la presencia de exudados ricos en fibrina (membranas hialinas), debido a que se activa la coagulación e inhibición de la fibrinólisis en el endotelio vascular pulmonar. Esto afecta principalmente los compartimentos alveolares, donde habría depósitos excesivos de fibrina que impiden el intercambio gaseoso y causan hipoxia generalizada. En muchos pacientes con este tipo de complicaciones se han encontrado concentraciones sanguíneas altas de dímero D, un fragmento proteico presente en la sangre resultante de la degradación de coágulos y trombos, comúnmente encontrado en pacientes con sospecha de trastornos trombóticos. Este hallazgo llevó a muchos investigadores a pensar que la trombosis vascular pulmonar está altamente asociada al SDRA (Grasselli et al. 2020).

El SDRA es la principal complicación asociada a esta infección viral; por esto muchas investigaciones están enfocadas en el tratamiento y manejo de este síndrome. Actualmente todavía es un reto contrarrestar los efectos inflamatorios y trombóticos acelerados que causan una lesión pulmonar precipitada y muchas veces irreversible (Grasselli et al. 2020).

Manifestaciones extrapulmonares

Estudios previos indican que el daño de órganos diana extrapulmonares se da por la expresión del receptor ECA 2 en las propias células, lo que permitiría la invasión viral y el inicio de todos los mecanismos fisiopatológicos previamente nombrados. En la tabla IX-1, se explicarán las principales manifestaciones extrapulmonares encontradas en pacientes con complicaciones asociadas a la infección por el SARS-CoV-2 (Gupta A. et al. 2020b).

Tabla IX-1

Manifestaciones extrapulmonares del COVID-19

Sistema - órgano	Manifestaciones
Sistema inmunológico y hematológico	• Recuentos de células: linfopenia, leucocitosis, neutrofilia, trombocitopenia • Marcadores inflamatorios: elevaciones de la sedimentación globular, proteína C reactiva, ferritina, IL-6, lactato deshidrogenasa • Índices de coagulación: dímero D y fibrinógeno elevados; tiempo prolongado de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial • Complicaciones trombóticas arteriales: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia aguda mesentérica • Complicaciones trombóticas venosas: trombosis venosa profunda y embolia pulmonar • Síndrome de liberación de citocinas: fiebre de alto grado, hipotensión, disfunción multiorgánica
Cardiovascular	• Isquemia miocárdica e infarto de miocardio • Miocarditis • Arritmia: fibrilación y flutter auricular de nueva aparición, taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, muerte súbita cardíaca, actividad eléctrica sin pulso • Miocardiopatía: disfunción ventricular derecha o izquierda • *Shock* cardiogénico
Renal	• Insuficiencia renal aguda • Anormalidades electrolíticas (hiperkalemia, hiponatremia e hipernatremia, entre otros) • Proteinuria • Hematuria • Acidosis metabólica
Hepatobiliar y gastrointestinal	• Náuseas y / o vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia • Casos raros de isquemia mesentérica y sangrado gastrointestinal • Marcadores de laboratorio: transaminasas hepáticas elevadas, bilirrubina elevada, albúmina sérica baja
Endocrinológico	• Hiperglucemia • Cetoacidosis, incluida la de pacientes con diagnóstico previo de diabetes o no • Enfermedad severa en pacientes con diabetes preexistente
Neurológico y oftalmológico	• Dolor de cabeza, mareos • Anosmia, ageusia, anorexia, mialgias, fatiga • Accidente cerebro vascular • Encefalopatía, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda • Conjuntivitis

Fuente: Gupta A. et al. 2020b.

La fisiopatología de la infección por el SARS-CoV-2 no está del todo entendida. la mayoría de teorías se basan en estudios previos del SARS-CoV de 2003 y en investigaciones recientes realizadas en base a con base en pacientes que han sufrido de manera leve o con complicaciones graves de esta enfermedad. El objetivo de todos los estudios realizados, y que están por realizarse, es comprender por qué la progresión de la enfermedad es tan individualizada en cada persona, cuáles comorbilidades son más importantes para modular la fisiopatología previamente estudiada. Además, entender los mecanismos clave que pueden tener

un papel importante en las lesiones multiorgánicas, y cómo intervenir en ellos para llegar a un tratamiento y manejo eficaz que mejore el pronóstico del paciente y disminuir la mortalidad en general.

La infección del COVID-19 ha marcado la historia, al ser una pandemia de la era moderna, donde se pusieron a prueba los conocimientos científicos adquiridos hasta el momento y el manejo político, económico y social de las autoridades mundiales. Es cierto que el mundo está batallando contra esta enfermedad, pero poco a poco la comunidad científica está desmantelando las defensas de este virus y logrando avances para comprender su transmisibilidad, sus efectos en el cuerpo humano y cómo destruirlo. La fisiopatología, junto con la inmunidad del SARS-CoV-2, son puntos clave que se necesita seguir estudiando para encontrar una estrategia eficaz que transforme esta enfermedad de una patología con riesgo de mortalidad a una infección simple y fácil de manejar (Ortiz-Prado et al. 2020a).

CAPÍTULO X

Inmunología y COVID-19

Nikolaos C. Kyriakidis
Carolina Merlo-Bodenhorst[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Desde el inicio de la emergencia sanitaria, se ha priorizado entender la respuesta inmunológica de nuestro cuerpo ante el SARS-CoV-2, ya que al ser un nuevo patógeno no se conocía mucho sobre la respuesta inmunológica del organismo humano frente a este. La evidencia publicada hasta el momento ha sido abrumadora; sin embargo, en este capítulo se resumen los aspectos más importantes que conocemos hasta el momento sobre la inmunología y el SARS-CoV-2.

Patogénesis y respuesta inmunológica innata

La transmisión del coronavirus SARS-CoV-2 sucede por el contacto con microgotitas que se emiten de las mucosas respiratorias al toser, estornudar, cantar o hablar (García 2020). Tras el contacto con el virus, el período de incubación en estudios más grandes se ha reportado de 8 a 12 días (con una media de 6,2 días). Los pacientes en el percentil más alto llegaron a períodos de incubación más largos, hasta 20,4 días (Dhouib 2021). Esto concuerda con los hallazgos de otra revisión sistemática, la cual reporta un promedio de 6,5 días (Tay et al. 2020). Estos datos han sido más precisos conforme avanza la investigación y la pandemia.

La respuesta inmunológica frente al SARS-CoV-2 puede ser una espada de doble filo. Una respuesta robusta temprana mediada por moléculas y células del sistema innato puede conducir a controlar de manera eficaz la infección y desarrollar síntomas muy leves o nulos. Respuestas tardías frente al virus por no reconocerlo de manera temprana o inducidas por mecanismos virales de evasión de la respuesta inmune habitualmente conducen a manifestaciones graves o incluso fatales del COVID-19 (Ortiz-Prado et al. 2020b).

Existe evidencia de que el virus puede inhibir su reconocimiento y el desencadenamiento de una respuesta temprana mediada por los interferones tipo I y los macrófagos, y así establecer una infección poco controlada (Meffre 2020; Lee 2020; Yanuck 2020; García-Álvarez 2020).

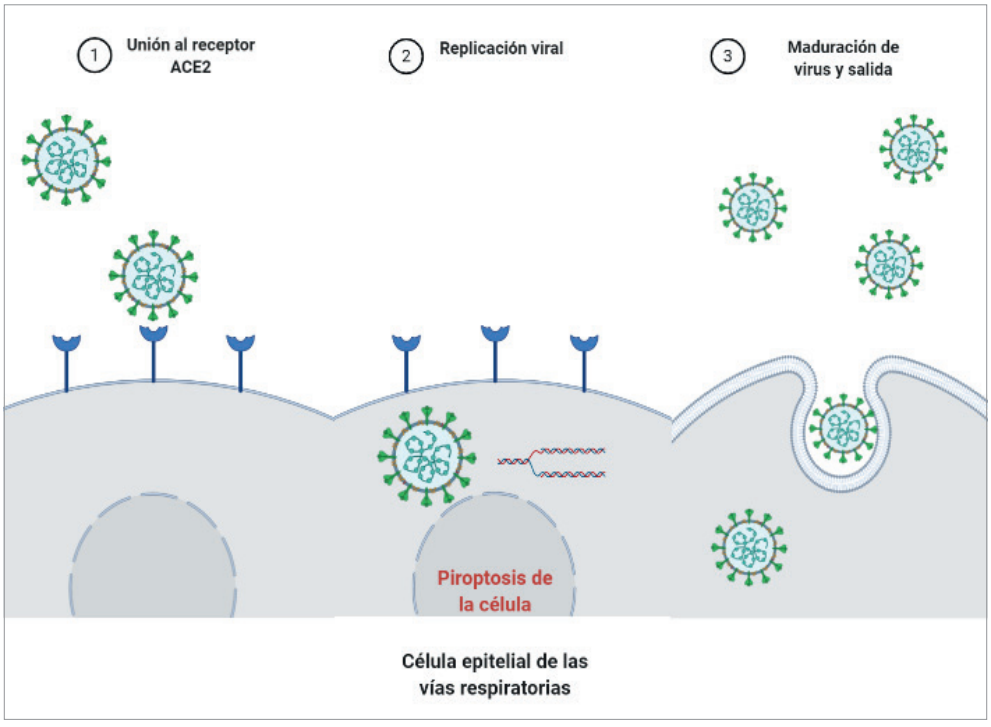
El retraso de la secreción de interferones tipo I (IFNα e IFNβ) no permite establecer el estado antiviral que detiene la replicación viral y la diseminación de la infección. De hecho, alrededor del 20 % de las personas fallecidas por COVID-19 presentaron mutaciones en los genes que inducen o codifican estos interferones, o tenían niveles detectables de anticuerpos anti-IFNα que inhiben

su acción temprana (Zhang C. et al. 2020; Bastard et al. 2020). Los interferones tipo I son clave para controlar la infección viral, ya que tienen un efecto antiviral pleiotrópico: 1) inducen la expresión de las moléculas responsables para presentar antígenos virales a los linfocitos T; 2) inducen la expresión de quimiocinas para reclutar más células con función antiviral; 3) inducen la activación de estas células inmunitarias recientemente reclutadas al tejido infectado; 4) inducen la expresión de RNAsas y DNAsas, enzimas que degradan el material genético viral; 5) inhiben la proteinosíntesis celular, impidiendo así la replicación viral, e 6) inducen la apoptosis de las células infectadas.

Se ha visto que la carga viral máxima se detecta a los cinco o seis días post-infección. La severidad de los síntomas no depende principalmente del efecto citopático del virus, sino de nuestra respuesta inmunológica temprana, que a veces no logra controlar la replicación viral en etapas tempranas. Estos factores que predisponen a una enfermedad severa por SARS-CoV-2 también se discutirán en este capítulo (Tay et al. 2020).

Figura X-1

Invasión del virus SARS-CoV-2 a las células del organismo



Fuente: Figura original creada por autores con información de Tay et al. 2020.

Nota: El virus se une al receptor ECA 2 con la subunidad S2. Al ingresar a la célula, puede empezar a replicar su RNA. Debido a su presencia y a los daños a la célula, esta sufre piroptosis. El virus, una vez maduro, sale de nuevo al torrente o a la vía aérea, donde puede infectar otras células o ser expulsado y transmitido a otro ser humano.

El SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que el SARS-CoV para entrar a las células: la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2). Normalmente esta enzima regula el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, que permite un control sobre la presión arterial. Desafortunadamente, el virus provoca un daño a las células que lo expresan, como las células del pulmón, y reduce la cantidad de receptores en este. Luego resulta en una incapacidad de controlar la presión arterial, los vasos sanguíneos se dilatan y existe mayor entrada de líquido a las vías respiratorias (Tay et al. 2020; García-Álvarez 2020).

Por otro lado, cuando las células que expresan el receptor de ECA 2 son invadidas por el virus, entran en un proceso de piroptosis: una muerte celular inducida por el inflamasoma en presencia de infección o inflamación. Cuando sucede esto, las células vecinas lo detectan y comienzan a secretar moléculas proinflamatorias como la IL-6, la IP-10, las MIP1α y β. En una respuesta inmune normal, este proceso se puede ir resolviendo con el tiempo y combatiendo la infección; sin embargo, en una cantidad menor de personas, puede existir una respuesta exagerada que inicia una tormenta de citocinas (o citoquinas). Estas dañan aún más el tejido lesionado, y llaman a una cantidad mayor de células de defensa como macrófagos y linfocitos al sitio inflamatorio (Qin et al. 2020; Tay et al. 2020). La llegada e hiperactivación de un número elevado de células proinflamatorias al tejido infectado propaga la respuesta inmune aberrante y conduce a una mayor secreción de citocinas proinflamatorias (TNF-α, IL-1β, IL-6). Estas citocinas inducen el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y permiten que ingresen y se acumulen líquido, proteínas y células en los pulmones infectados, lo cual ocasiona una neumonía bilateral y una pérdida de la capacidad de intercambio de gases entre los alvéolos pulmonares y el torrente sanguíneo (Qin et al. 2020; Tay et al. 2020).

Respuesta celular

En inmunología, la respuesta celular se refiere a la acción de las células de defensa frente a microorganismos. Esta respuesta puede ser innata, es decir, las células atacan lo extraño sin preparación previa y de manera no específica, o adaptativa, en la cual se activan los linfocitos T y B, que, al reconocer antígenos extraños, se activan, forman clonas celulares y atacan al patógeno por medio de sus mecanismos efectores. Los linfocitos B se describen en la respuesta humoral, ya que sus mecanismos efectores se median por anticuerpos. Por otra parte, se activan tanto linfocitos T citotóxicos que pueden identificar y matar directamente las células infectadas, como linfocitos T cooperadores (T helper cells o Th), que pueden coordinar y potenciar la respuesta inmune por medio de secreción de citocinas. Especialmente, se requiere la activación y acción de linfocitos Th1. que es el subconjunto de linfocitos cooperadores que secretan principalmente IFNγ, TNFα e IL-2 que potencian las respuestas antivirales. La función combinada de estos dos tipos de linfocitos T conduce a disminuir el reservorio viral y controlar de manera adecuada la infección. Finalmente,

también se activan linfocitos T de memoria que, para algunos coronavirus, suelen inducir respuestas que pueden durar por décadas (Qin et al. 2020).

En el lugar donde se inició la pandemia, Wuhan, se diseñaron hospitales dedicados solo para tratar al nuevo coronavirus. Se analizaron retrospectivamente las muestras de los pacientes del hospital para ver cómo se comportaba su respuesta celular frente a la infección. Definieron a los casos severos como frecuencia respiratoria mayor a 30, saturación de oxígeno menor a 93 % y la relación entre PaO2/FiO2 menor a 300 mmHg, criterios que también se utilizan en nuestro país. La ventaja de este estudio es que todos los pacientes fueron confirmados primero con RT-PCR. Descubrieron que los pacientes con enfermedades más graves tenían mayor leucocitosis y neutrofilia, pero menor cantidad de linfocitos. Además, encontraron un aumento significativo de marcadores de inflamación como procalcitonina, ferritina sérica y PCR; así como aumento de citocinas, moléculas que señalan y aumentan la inflamación, tales como IL-6, IL-8, y TNF-α (Qin et al. 2020).

Los niveles de linfocitos se encontraron disminuidos en casos moderados y severos, especialmente los T helper, los cuales llevan ese nombre porque se encargan de ayudar a los demás en su acción contra los microorganismos. Los linfocitos cooperadores de memoria también se encontraban disminuidos y aumentaron las células jóvenes. Los linfocitos B, que producen anticuerpos, no se encontraban afectados (ver respuesta humoral) (Qin et al. 2020).

Estos hallazgos nos indican que el SARS-CoV-2 muy probablemente afecta a la acción y fenotipo de los linfocitos T, por lo que aparece mayor cantidad de células jóvenes que no están preparadas para combatir la infección, dejando al cuerpo inhabilitado para responder. A su vez, en pacientes con otras enfermedades concomitantes como hipertensión o enfermedades cardiovasculares tienen una respuesta aún más disminuida (Qin et al. 2020).

Otro hallazgo importante es que, dependiendo de la carga viral detectada, mayor daño tendrán los macrófagos y células dendríticas por el virus. Estos daños llevan a una falta de una respuesta inflamatoria temprana, necesaria tanto para controlar la replicación viral como para presentar antígeno viral y la activación oportuna de los linfocitos T. Esto explica por qué los trabajadores en salud que están expuestos con mayor frecuencia al virus puedan tener un riesgo mayor de enfermedad severa. Sin una proliferación adecuada de linfocitos, nuestro sistema inmune no puede combatir eficientemente a la infección (Yanuck 2020).

No obstante, la inducción de defensas por linfocitos T y la activación de linfocitos T de memoria específicos para el SARS-CoV-2 se ha reportado incluso en personas asintomáticas y personas convalecientes, en las cuales no se pudo detectar la producción de anticuerpos; esto resalta la importancia de este tipo de defensas frente al SARS-CoV-2 (Ferreras 2020; Z. Wang 2021; Madhumita Shrotri 2021).

La presencia de linfocitos T citotóxicos de memoria para el SARS-CoV-2 se reportó en alrededor de 50 % de personas convalecientes de 6 a 8 meses tras la infección por este virus. El porcentaje de personas convalecientes con linfocitos T cooperadores de memoria, sin embargo, era mucho mayor: llegaba a un 92 % y sugería una protección más duradera por este tipo celular (Dan 2021).

Respuesta humoral

La respuesta humoral en inmunología es la mediada por factores solubles como las citocinas, el sistema del complemento y, en cuanto a la respuesta inmune adaptativa, los anticuerpos secretados por linfocitos B. Los anticuerpos pueden combatir los patógenos por medio de una plétora de mecanismos efectores. Los neutralizantes pueden unir antígenos superficiales del patógeno o de sus toxinas e impedir que interactúen con sus células diana e inducir lo que en la inmunología se llama «inmunidad esterilizante». Este es un estado de inmunidad que inhibe la infección de las células y el efecto citopático de los diferentes microbios. Adicionalmente, los anticuerpos no neutralizantes pueden identificar las células infectadas y señalarlas para destruirlas por fagocitosis o citotoxicidad celular. Finalmente, los anticuerpos pueden activar a la vía clásica del anticuerpo e inducir la degranulación de varios leucocitos. Cada una de estas funciones se puede generar por excelencia por diferentes isotipos de anticuerpos; los más importantes para las respuestas antivirales son los IgG, IgA e IgM, en orden de importancia. No obstante, el isotipo que por excelencia media las respuestas adaptativas humorales en las mucosas es el IgA.

En infecciones virales, un curso de respuestas humorales involucraría la activación de linfocitos B específicos para antígenos virales. Tras activarse, estos linfocitos forman células plasmáticas de corta vida; estas comienzan a secretar anticuerpos que pueden neutralizar el virus o inducir la erradicación de las células infectadas. Si la activación es persistente y repetida, también se forman dos tipos adicionales de células. Primero, las células plasmáticas de larga vida que migran a la médula ósea y pueden seguir secretando menores cantidades de anticuerpos altamente específicos para el patógeno, prolongando así el efecto protector de las respuestas humorales por meses o incluso años. Finalmente, se forman linfocitos B de memoria que quedan por años como reserva para futuros contactos con el mismo patógeno.

En un estudio importante, se midieron en más de 30 000 personas los anticuerpos de los isotipos IgM, IgG e IgA contra la nucleoproteína, el dominio de unión al receptor (RBD) y la subunidad S1 de la proteína Spike del SARS-CoV-2 (IgG, IgM, e IgA). Dentro de este grupo había pacientes confirmados con RT PCR, la prueba de «oro» para detección del SARS-CoV-2, y otro grupo que no tenía la prueba. A los pacientes que se recuperaron de la infección se les

solicitó una muestra tras la recuperación y después de tres meses para valorar la cantidad de anticuerpos presentes, a esto lo llamamos seroprevalencia. Se encontró que los anticuerpos se elevaron dentro de los dos primeros meses tras el diagnóstico por PCR y se mantuvieron en meseta tras dos meses más de estudio. Los IgG contra la nucleoproteína y la subunidad S1 se elevaron durante las primeras seis semanas y disminuyeron progresivamente. Los IgM se elevan rápidamente tras el diagnóstico y son indetectables en la mayoría de los pacientes luego de dos meses. Los IgA se elevaron al mes y luego fueron indetectables (Gudbjartsson et al. 2020).

Entre pacientes con enfermedad moderada y severa, no se encontraron diferencias en los niveles de IgA, IgG, ni de las proteínas del complemento C3 y C4. En los casos severos, se reportó menor cantidad de IgM, la inmunoglobulina de acción rápida que se puede detectar en las pruebas rápidas para COVID-19 (Qin et al. 2020).

La duración de respuestas celulares y humorales frente al SARS-CoV-2 en personas convalecientes se analizó más detalladamente en un estudio publicado en la revista Science. En este se reportó que anticuerpos IgA frente a la proteína Spike fueron detectables en la mayoría de los participantes por un mínimo de seis a ocho meses tras la infección. Los linfocitos B de memoria eran principalmente células productoras de IgG con una población menor de IgA (Dan 2021).

Por otra parte, en un estudio publicado en la revista Nature se estudiaron las células plasmáticas de larga vida de personas convalecientes tras tener una COVID-19 leve. En estos individuos, los niveles de anticuerpos frente a la proteína Spike del SARS-CoV-2 disminuyeron bruscamente en los primeros cuatro meses tras la infección y de manera más progresiva en los próximos siete meses. Así que en total se mantuvieron en niveles detectables por un mínimo de 11 meses después de la infección. Este mantenimiento de niveles estables de anticuerpos anti-Spike fue debido a la generación de células plasmáticas de larga vida que se detectaron en la médula ósea de la mayoría de estos pacientes por un mínimo de 11 meses después de la infección por SARS-CoV-2. Adicionalmente, se detectaron linfocitos B de memoria en la circulación de estos individuos, lo cual indica que incluso una infección leve por SARS-CoV-2 puede inducir respuestas humorales duraderas en la mayoría de las personas infectadas (Turner et al. 2021).

Sin embargo, las nuevas variantes del SARS-CoV-2 que aparecen pueden esquivar a diferente grado las defensas adaptativas humorales —pero todavía no las celulares— y dejar dudas sobre la duración de este tipo de defensas frente a este virus.

Factores que afectan a la inmunidad

Es muy frecuente escuchar que algunas patologías preexistentes aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad más severa por SARS-CoV-2. El sistema inmune está implicado también en las diferentes presentaciones, ya que estas patologías previas afectan a nuestras defensas. Las patologías que están más asociadas a enfermedades severas son enfermedades cardiovasculares como hipertensión; del sistema respiratorio como asma y obstrucción pulmonar crónica; metabólicas como diabetes; renales crónicas y obesidad (Yanuck 2020).

Todas estas enfermedades comparten la característica de una respuesta de inflamasomas con receptores NOD. ¿Qué son estos inflamasomas? Se trata de componentes intracelulares encargados de responder ante la presencia de moléculas indicativas de una infección o daño tisular. En otras enfermedades, como las autoinmunes, se ha encontrado la activación excesiva de inflamasomas (Yanuck 2020). Subsecuentemente, estos inflamasomas inducen la secreción de más citocinas que potencian esa respuesta (Estrada y Fortoul 2016). Esto explicaría el motivo por el cual los pacientes con estas patologías presentan cuadros más graves. Por otro lado, se ha encontrado que el índice de masa corporal elevado se asocia a mayor nivel de anticuerpos, mientras que el uso de tabaco y de medicación antiinflamatoria se asocia a niveles disminuidos de anticuerpos (Gudbjartsson et al. 2020)

Sin embargo, no todos los efectos bajan el sistema inmunitario. Se ha visto desde hace mucho tiempo que algunos hábitos pueden potenciar nuestras defensas. Por ejemplo, un buen descanso nocturno ayuda a nuestros linfocitos cooperadores Th1, a los cuales necesitamos para combatir los virus. También es importante disminuir el nivel de estrés, ya que el cortisol puede afectar mucho nuestra respuesta inmunitaria. Cuando una persona está estresada, también aumentan los niveles de norepinefrina, lo cual lleva a la apoptosis o muerte celular programada de los linfocitos. El estrés crónico de estar encerrado, en aislamiento y la incertidumbre que se ha dado en este año pudo haber afectado nuestra respuesta inmunológica (Yanuck 2020).

Otro factor positivo es hacer ejercicio, pues se ha visto que así disminuimos el estado de inflamación crónica. Sin embargo, hacer un ejercicio exagerado también nos puede afectar. La IL-6 se utiliza como un medidor de pronóstico, ya que esta se eleva en casos severos de COVID-19 (García-Álvarez 2020). La misma citocina se libera excesivamente tras un ejercicio prolongado y exagerado (Yanuck 2020).

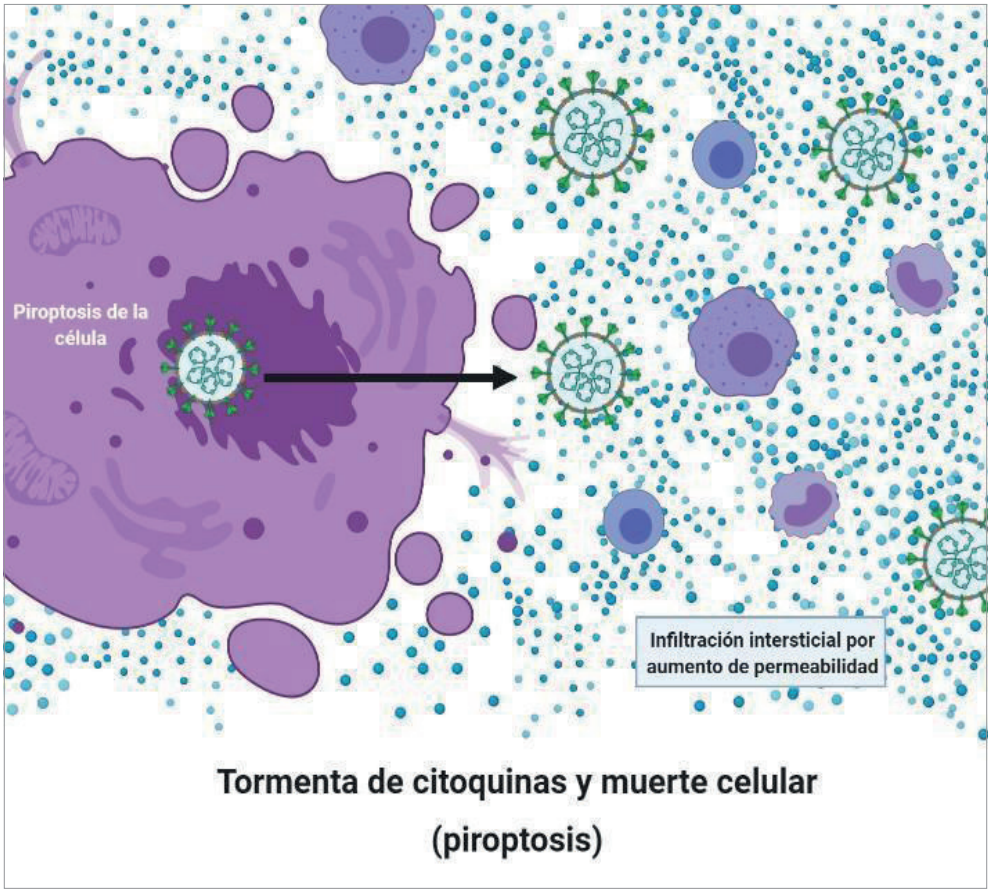
Por último, una dieta sana, que apoye la flora normal del intestino y pulmón, permite un mejor metabolismo de los componentes que necesita nuestro sistema inmune. Por ejemplo, ácidos grasos de cadena corta (Yanuck 2020).

Severidad de los síntomas, tormenta de citocinas e inmunología

Como se explicó, la severidad de la enfermedad no solamente depende del virus, sino de nuestra respuesta inmunológica (Tay et al. 2020). Se encontró que niveles aumentados de anticuerpos se asocian a mayor severidad de los síntomas como fiebre, medición de temperaturas máximas, tos y pérdida de apetito (Gudbjartsson et al. 2020). Se encontró en otros estudios que en los pacientes con casos severos existían niveles mayores de citocinas como IL-2, IL-7, IL-10, MCP 1, MIP1α y TNF-α, lo cual induce una mayor respuesta inflamatoria, que, al ser exagerada, provoca mayor daño que beneficio. Los niveles de IL-6 se elevaron más en pacientes que fallecieron en comparación con los que sobrevivieron a la infección (Tay et al. 2020; García 2020).

Figura X-2

Tormenta de citocinas y apoptosis celular



Fuente: Figura original creada por autores con información de Tay et al. 2020.

Nota: Respuesta exagerada del sistema inmunitario tras muerte celular. Existe una infiltración excesiva de células de defensa como macrófagos, linfocitos y monocitos. Estas células secretan citocinas, que, a su vez, inducen mayor reacción inflamatoria que lleva al daño celular en exceso.

Esta respuesta exagerada por parte de nuestro sistema inmunológico se conoce como tormenta de citocinas. Esta no solamente afecta a las células del pulmón sino a nuestro cuerpo de manera sistémica. Cuando esta activación exagerada empieza a lesionar tejidos como pulmones, corazón y riñones, el enfoque de tratamiento se gira en torno a disminuir la respuesta inmunológica y, por lo tanto, la inflamación (Yanuck 2020).

Genética e inmunología

Se descubrió una asociación entre una variante en el locus del cromosoma 3p21.31 con susceptibilidad a la enfermedad por SARS-CoV-2. Esto sucede porque en esta región del cromosoma 3 se codifican algunos receptores fundamentales para desarrollar ciertas respuestas frente al SARS-CoV-2. Otros genes codifican receptores de quimiocinas que orquestan la acción de los linfocitos T citotóxicos en respuesta a agentes virales, como el CCR9 y el CXCR6 (Ellinghaus et al. 2020). Por otro lado, el tipo de sangre por los grupos ABO también podría tener relación a contraer la enfermedad por SARS-CoV-2. Se encontró que las personas con tipología O tienen un riesgo menor en comparación con los A y B, aunque se necesita de otros estudios para confirmar esta relación (Ellinghaus et al. 2020).

Con esta revisión extensa sobre la respuesta inmunológica en la enfermedad por SARS-CoV-2, el nuevo patógeno que ha cambiado la forma en la que nos manejamos en todo como sociedad, hemos tenido algunos hallazgos importantes.

Primero, el virus de SARS-CoV-2 no solamente invade a las células del organismo e inicia sus procesos patológicos. Tiene además la capacidad de retrasar la respuesta inmune innata del cuerpo, inhibiendo la activación y acción de sus células innatas principales: los macrófagos y las células dendríticas. Estas células, además de atacar a agentes extraños al cuerpo, presentan antígenos y ayudan a activar linfocitos T y B.

Segundo, la carga viral no es la única responsable de la severidad de la enfermedad. Es muy aparente, por la evidencia disponible hasta el momento, que nuestro sistema inmune también es el principal responsable del grado de severidad, sea por una respuesta exagerada o por una comorbilidad (patologías preexistentes).

Tercero, los autores de estas investigaciones sobre inmunología concuerdan en que algunos factores pueden mejorar nuestra respuesta inmunitaria, como el descanso adecuado, disminuir los niveles de estrés, mejorar la dieta, aporte de vitaminas, y por ende ayudar a nuestra flora intestinal, y realizar ejercicio.

Si bien es cierto que la mayoría de los casos de COVID-19 han sido leves, se debe prestar mucha importancia a la respuesta inmunitaria de los pacientes, ya que los hallazgos de todos los estudios nos indican un daño celular directo por el virus, el cual se asocia a mayor severidad. Esto, en combinación con una

respuesta innata defectuosa, seguida por una activación exagerada de células proinflamatorias, falta de moduladores inmunológicos naturales y cargas virales altas por no utilizar mascarilla, nos puede llevar a resultados fatales.

Lastimosamente la pandemia ha llevado a que todos aumentemos nuestro nivel de estrés debido a la incertidumbre, aislamiento y daños directos en nuestras familias. Se ha comprobado que el estrés afecta nuestra respuesta inmune; sin embargo, informarnos nos permite educarnos y disminuir la ansiedad por la baja cantidad de información y a veces hasta desinformación que perduró por muchos meses.

SECCIÓN II

Efectos del SARS-CoV-2 sobre el cuerpo humano

CAPÍTULO XI

Manifestaciones cardíacas en COVID-19

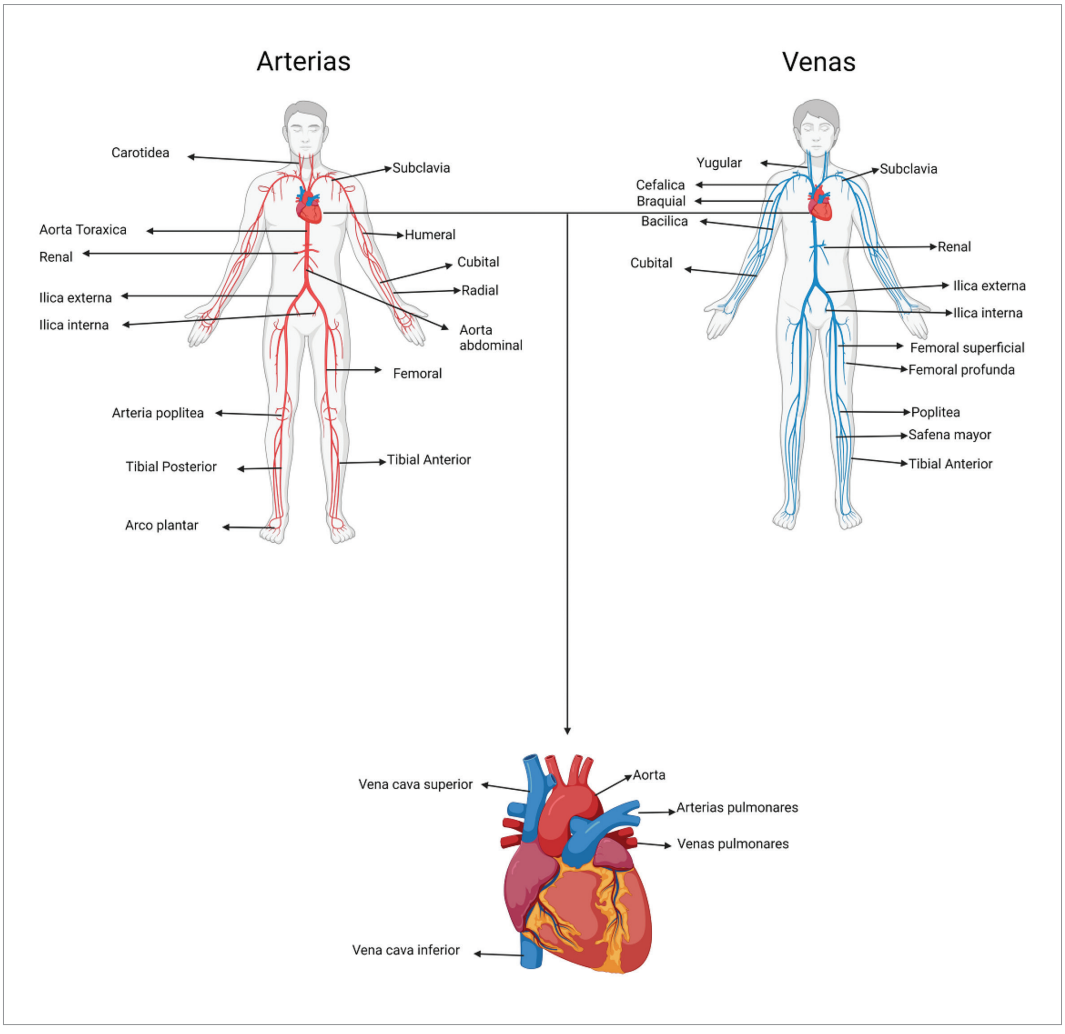
Diana Checa Jaramillo[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

El sistema cardiovascular está conformado por el corazón y los vasos sanguíneos. Sus funciones son transportar oxígeno y nutrientes necesarios para los procesos metabólicos a los tejidos; transportar productos de desecho del metabolismo celular a los riñones y otros órganos excretores para eliminarlos; la circulación de electrolitos y hormonas necesarias para regular la función corporal, y regular la temperatura corporal al trasladar el calor central a la periferia, donde se disipa al ambiente externo.

Figura XI-1

Sistema cardiovascular



Este sistema puede dividirse en dos partes. La circulación pulmonar es la encargada de transportar sangre a los pulmones. Su función es el intercambio gaseoso del sistema respiratorio, en donde intervienen las cámaras derechas del corazón, la arteria pulmonar, capilares y venas pulmonares. La arteria pulmonar es la única arteria que transporta sangre venosa no oxigenada y las venas pulmonares son las únicas venas que transportan sangre arterial. Este sistema corto incluye la sangre que llega y sale de los pulmones, para permitir que la sangre se desplace por los pulmones con más lentitud, lo que es importante para el intercambio gaseoso (Grossman y Mattson 2014).

En la circulación sistémica intervienen las cámaras izquierdas del corazón, la aorta y sus ramificaciones; los capilares que irrigan el cerebro y los tejidos periféricos, y el sistema venoso sistémico y la vena cava. Las venas de la porción inferior del cuerpo se fusionan para formar la vena cava inferior y de la porción superior, provenientes de cabeza y extremidades superiores se fusionan para formar la vena cava superior; las dos venas cavas desembocan en el lado derecho del corazón.

El corazón impulsa la sangre por el sistema circulatorio. El lado derecho impulsa la sangre por los vasos hacia los pulmones para intercambiar gases, y el izquierdo impulsa la sangre por los vasos que irrigan a todos los demás tejidos del cuerpo. Además, cada lado del corazón se divide en dos cámaras, una aurícula y un ventrículo. Las aurículas funcionan como reservorios para la sangre que regresa al corazón desde el cuerpo y los pulmones, y como bombas auxiliares que ayudan a llenar los ventrículos. Los ventrículos son las principales cámaras de bombeo del corazón. El ventrículo derecho bombea la sangre por la arteria pulmonar a los pulmones y el izquierdo la bombea por la aorta hacia la circulación sistémica. Las cámaras ventriculares del lado derecho e izquierdo del corazón tienen válvulas unidireccionales de entrada y salida que actúan de manera recíproca, es decir, un grupo de válvulas se abre mientras el otro se cierra, para controlar la dirección del flujo sanguíneo por las cámaras cardíacas (Grossman y Mattson 2014).

La principal manifestación clínica de COVID-19 es la neumonía, sin embargo, también existe evidencia de manifestaciones cardiovasculares como lesiones que afectan al miocardio, pericardio, vasos sanguíneos, coagulación y sistema de conducción, lo cual lleva a cuadros como insuficiencia cardíaca, arritmias, tromboembolismo y síndrome coronario agudo.

De acuerdo con cifras publicadas hasta junio de 2020, en el informe del centro de control y prevención de enfermedades en China, que incluyó 72 314 participantes (Figueroa Triana et al. 2020), dentro de los factores de riesgo se destaca la edad mayor de 80 años. En esta población, el índice de muertes fue de 14,8 %. Otros factores de riesgo que terminan en mortalidad incluyen enfermedad cardiovascular (10,5 %), diabetes mellitus (7,3 %), enfermedad pulmonar crónica (6,3 %), hipertensión arterial (6 %) e historial de cáncer (5,6 %). (Figueroa Triana et al. 2020)

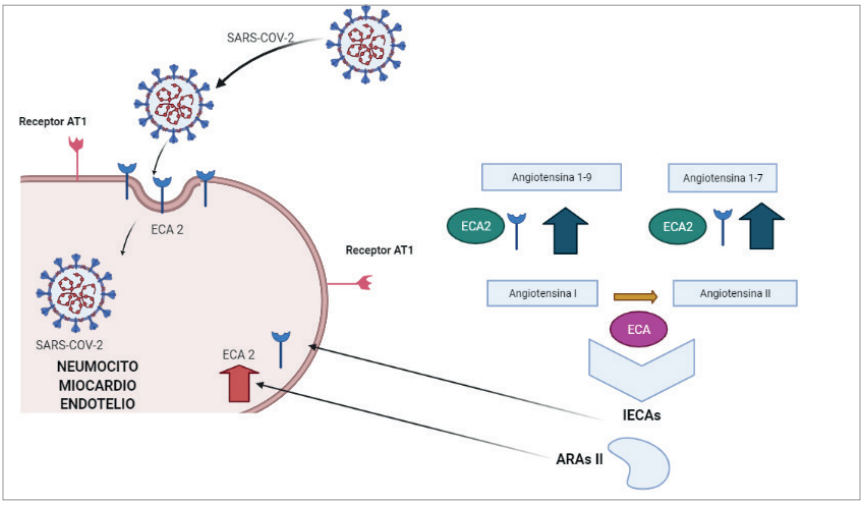
Relación con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El sistema renina-angiotensina-aldosterona intercede en la regulación cardiovascular, y su papel es fundamental en la fisiopatología de la hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad renal. La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es la responsable de la conversión de angiotensina I a II a nivel pulmonar y del endotelio vascular, principalmente. La enzima ECA2, en su forma completa, se encuentra unida a la membrana, mientras que su forma más corta y soluble circula en la sangre a niveles muy bajos y genera la conversión de angiotensina II a angiotensina 1-7 y de angiotensina I en angiotensina 1-9. Estas enzimas tienen efectos vasodilatadores, antiproliferativos y natriuréticos. El virus SARS-CoV-2 se introduce en las células pulmonares mediante ligación a la enzima convertidora de angiotensina II o ECA2. Es importante saber que el ARN viral de SARS-CoV-2 puede infectar las células cardíacas, ya que el corazón expresa altos niveles de ECA2 necesarios para la entrada al organismo, provocando infiltración de macrófagos y daño miocárdico (Lamas-Barreiro et al. 2020; South et al. 2020).

Los modelos experimentales sugieren que las personas que reciben inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) podrían tener mayor riesgo debido a la sobreexpresión de ECA 2. Sin embargo, el incremento en las concentraciones de Ang 1-7 y Ang 1-9, generado por estos medicamentos, podría tener efecto benéfico, como disminución de la aparición de edema pulmonar y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), que se han demostrado en modelos animales. Comunidades científicas han manifestado abiertamente las directrices sobre continuar con estos medicamentos en pacientes infectados y con uso crónico del fármaco (Figueroa Triana et al. 2020; South et al. 2020).

Figura XI-2

Expresión de ECA2 necesario para la invasión del SARS-CoV-2 en células pulmonares, endotelio y células cardíacas



Manifestaciones clínicas

Lesión miocárdica

La elevación de biomarcadores más cambios anómalos en el electrocardiograma se asoció a lesiones miocárdicas que se observan por primera vez en 5 de los 41 pacientes con COVID-19 en Wuhan, con valores de troponina I mayores a 28 pg/ml; este es un marcador de mal pronóstico. Varios estudios determinan este factor como aumento de cinco veces en la necesidad de ventilación mecánica invasiva y 11 veces en la mortalidad. Además, niveles elevados de troponina T tienen tasas de mortalidad del 37,5 % en pacientes sin comorbilidades, mientras que en aquellos que padecían enfermedades cardiovasculares aumenta cerca del 69,4 %. Otros predictores de lesión miocárdica son edad avanzada, niveles elevados de proteína C reactiva y enfermedades cardiovasculares preexistentes (Nishiga et al. 2020).

La falta de estudios sobre efectos cardíacos durante el diagnóstico de COVID-19 limita la evidencia de daño miocárdico. En dos pacientes la resonancia magnética cardíaca demostró que la fracción de eyección ventricular izquierda o FEVI se encontraba bajo niveles normales de 60 %, con hipocinesia biventricular acompañado de edema intersticial y derrame pericárdico circunferencial; en el otro paciente la ecocardiografía reveló FEVI de 27 % y cardiomegalia (Nishiga et al., 2020).

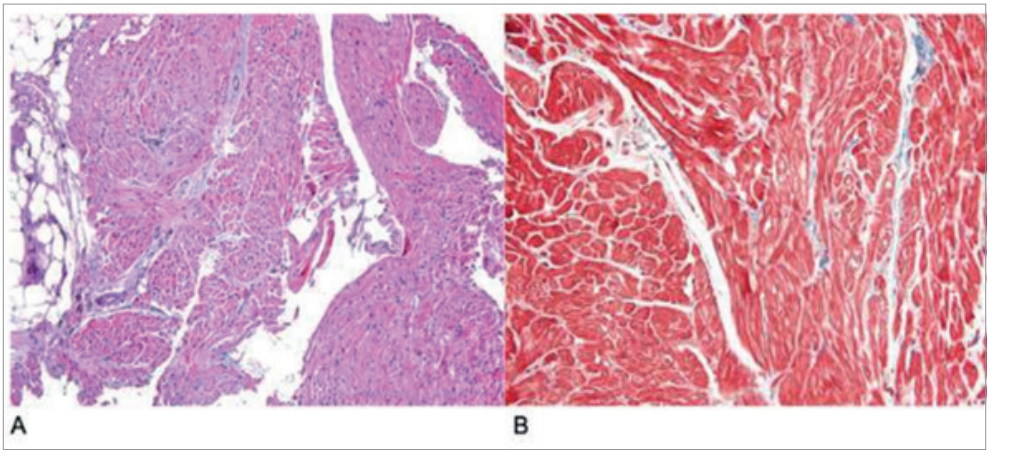
La evidencia histológica es casi nula. Informes de autopsias revelan inflamación leve y presencia de ARN viral en los corazones de pacientes con COVID-19. Estos hallazgos pudieron ser provocados por inflamación sistémica, pero también el virus podría infectar directamente el miocardio y causar miocarditis viral en una pequeña parte de pacientes con COVID-19 (Nishiga et al. 2020).

En el reporte de caso realizado en Hospital N° 1 de la Policía Nacional, localizado en Quito-Ecuador, se efectuó la secuenciación del genoma completo del SARS-CoV-2 en biopsias endomiocárdicas, pertenecientes a un paciente con prueba PCR SARS-CoV-2 positiva; en donde el análisis filogenético arrojó resultado de clado 20A y linaje B.1.5.6., que en comparación con el genoma de referencia de Wuhan-Hu-1, determinó cinco reemplazos de aminoácidos: F90L, S166G, P323L, M666I y D614G. El clado 20 A es más frecuente en Europa, América, Asia, EE. UU. e India, siendo las mutaciones más comunes: P323L en RdRP, F942F en NSP3 y D614G en la proteína de pico. Además de P323L y D614G, con tres sustituciones adicionales encontradas: F90L, M666I y S166G (Egas et al. 2020).

La mutación P323L también se encontró en el presente reporte de caso, siendo descrita en 71 países, considerada como una de las más frecuentes, que ha evolucionado conjuntamente con D614G, coexistencia que probablemente está contribuyendo a la replicación viral y la infectividad. La mutación M666I representa 0,3 % de prevalencia en Gales, Escocia e Inglaterra. S166G se ha informado en EE. UU., Singapur, Dinamarca, Austria y Escocia; y curiosamente, aún no se ha informado la sustitución de F90L (Egas et al. 2020).

Figura XI-3

A) Tejido miocárdico no inflamatorio región del sistema de conducción.
B) Tinción tricrómica que no muestra fibrosis intersticial



Fuente: Recopilado de Egas et al. 2020.

Figura XI-4

Mutaciones identificadas en la secuencia después de la comparación con la referencia genómica de Wuhan-Hu-1

Mutation	*Localization*	*Type*	*a.a. replacement*
T2987C	nsp3/ORF1ab	transition	F90L
C3037T	nsp3/ORF1ab	transition	----
A3215G	nsp3/ORF1ab	transition	S166G
C14408T	nsp12/ORF1ab	transition	P323L
G15438T	nsp12/ORF1ab	transversion	M666I
A20268G	nsp15/ORF1ab	transition	----
A23403G	S	transition	D614G

Fuente: Recopilado de Egas et al. 2020.

Lesión miocárdica isquémica

Lesión miocárdica con coagulación intravascular diseminada

La coagulación intravascular diseminada (CID) representa una afección mortal presente en el 71,4 % de los pacientes que no sobrevivieron con SARS-CoV-2 y el 0,6 % de los supervivientes. Representa un marcador de sepsis severa que provoca trombosis, reducción de la perfusión y sangrado. La CID se ha implicado en la trombosis de las arterias coronarias, necrosis focal del miocardio y disfunción cardíaca grave. Se ha informado de casos de esta patología en dos pacientes críticamente enfermos con SARS-CoV-2; ambos tenían troponina ultrasensible y péptido natriurético cerebral significativamente elevados, que se normalizaron después del tratamiento con heparina, ventilación mecánica y agentes antivirales (Y. Kang et al. 2020).

Lesión miocárdica no isquémica

Miocarditis y miocardiopatía inducida por estrés

La lesión miocárdica por SARS-CoV-2 puede estar mediada por mecanismos no isquémicos. Puede presentarse miocarditis aguda, fulminante y la miocardiopatía inducida por estrés. La distinción entre miocarditis y miocardiopatía inducida por estrés resulta en la hipocinesia del ventrículo izquierdo en su parte basal a medial, característica de miocardiopatía por estrés. Es importante destacar que la miocardiopatía puede desarrollarse, inclusive, con síntomas respiratorios leves o ausentes (Y. Kang et al. 2020).

Lesión miocárdica con síndrome de liberación de citocinas

El SARS-CoV-2 puede provocar que el sistema inmunológico libere múltiples citocinas y quimiocinas, causando inducción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) -1, IL-6, la citoquina T helper 1, interferón-gamma y el factor de necrosis tumoral- alfa (TNF-α). Se postula que las citocinas proinflamatorias deprimen la función miocárdica al activar la vía de la esfingomielinasa neural y de forma retardada por la atenuación de la señalización beta-adrenérgica mediada por óxido nítrico. Se ha descubierto que los niveles plasmáticos de IL-1β, IL-6, IL-8 y TNF-α son significativamente más altos en pacientes con el virus, sobre todo en los no sobrevivientes. Esto sugiere que la liberación de citocinas contribuye a la mortalidad (Y. Kang et al. 2020).

Síndrome coronario agudo

En los primeros estudios realizados en China, Nueva York e Italia, se reportó la elevación del segmento ST (IMACST) en pacientes que presentaban SARS-CoV-2 y dolor torácico. En Nueva York, en una serie de casos de 18 personas, mediante evaluación de angiografía coronaria, sólo cinco fueron candidatos de intervención coronaria percutánea. Mientras que en Italia, donde se incluyó a 28 pacientes con SARS-CoV-2, 17 de ellos con evidencia de una

lesión culpable requirieron revascularización. Es necesario aclarar que en su mayoría aún no recibían resultado positivo para la enfermedad, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 puede provocar síndrome coronario agudo en ausencia de inflamación sistémica (Nishiga et al. 2020).

Las consecuencias observadas son rotura de placa, espasmo coronario o microtrombos, debido a la inflamación sistémica o tormenta de citocinas. Esto se debe a los mecanismos mediante los cuales los macrófagos provocan secreción de colagenasas y destruyen el colágeno que constituye la capa fibrosa de las placas ateroscleróticas y a la activación del factor tisular que estos producen, lo que lo convierte en procoagulante con la formación de trombos al romperse la placa (Nishiga et al. 2020).

El ecocardiograma y la arteriografía coronaria deben utilizarse luego de efectuar los procedimientos que modifiquen significativamente el pronóstico de vida. En pacientes estables con IAMCEST y SARS-CoV-2 en las primeras 12 horas del inicio de los síntomas y sin contraindicaciones para trombolisis, se recomienda realizar reperfusión; con evolución mayor a 12 horas o contraindicación para trombolisis, se debe realizar intervención coronaria percutánea (ICP) de forma individualizada (Nishiga et al. 2020).

Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca fue la mayor complicación cardiovascular observada durante el estudio realizado en Wuhan con 799 pacientes, con incidencia del 24 %, de los cuales murieron el 49 %. En estos pacientes se identificaron niveles elevados de péptido natriurético tipo pro-B amino-terminal (Nishiga et al. 2020).

Se cree que la probable etiología de la insuficiencia cardíaca de los pacientes con SARS-CoV-2 se debe a la exacerbación de comorbilidades preexistentes, como enfermedad de las arterias coronarias, lesión miocárdica, hipertensión y diabetes mellitus. Se ha observado que pacientes de edad avanzada con función diastólica reducida desarrollan insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada debido a fiebre, taquicardia, hidratación excesiva y deterioro de la función renal. a consecuencia de la reacción inflamatoria sistémica producida por el SARS-CoV-2 (Clemente-Herrera et al. 2020). La respuesta del sistema inmunológico a la infección desencadena miocardiopatía por estrés o disfunción miocárdica relacionada con citocinas, como ocurre con la disfunción cardíaca asociada a sepsis (Clemente-Herrera et al. 2020).

Arritmias

En un estudio de 138 pacientes en la ciudad de Wuhan, la arritmia cardíaca estuvo presente en el 17 % de todos los pacientes hospitalizados, de los cuales el 44 % se encontraban en UCI (Wang D. et al. 2020). En otro estudio en la misma ciudad con 187 pacientes hospitalizados que presentaban niveles elevados de troponina T se observó que tenían más probabilidades de desarrollar arritmias

malignas, como taquicardia ventricular y fibrilación, que aquellos con niveles normales de troponina T. Sin embargo, no existe relación clara entre el virus y el desarrollo de arritmias cardíacas, ya que estas pueden ser desencadenadas por lesión miocárdica, fiebre, sepsis, hipoxia y anomalías electrolíticas. Además, cabe destacar que manifestaciones como las palpitaciones son el principal síntoma en pacientes con la infección que no presentan tos ni fiebre (Y. Kang et al. 2020; López-Ponce de León et al. 2020).

Eventos tromboembólicos

Niveles elevados de dímero D, plaquetas reducidas y tiempo de protrombina prolongado son hallazgos que se encuentran a menudo en pacientes con SARS-CoV-2. Los valores elevados de dímero D al ingreso al hospital se asociaron con un riesgo de muerte 18 veces mayor; con un valor mayor a 1 µg / ml en el ingreso hospitalario se asociaba a mayor probabilidades de muerte. Además, se presentan niveles de fibrinógeno y factor VIII elevados, demostrando un estado de hipercoagulabilidad. Estos hallazgos muestran que una proporción representativa de pacientes con SARS-CoV-2 tienen anomalías de la coagulación (Y. Kang et al. 2020; Zhou F. et al. 2020).

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son complicaciones comunes en pacientes críticos con COVID-19. Varios estudios durante las autopsias revelaron la presencia de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes que murieron con COVID-19 sin sospecha de tromboembolismo venoso antes de la muerte (Y. Kang et al. 2020).

Se sabe que el virus usa el receptor ECA 2 expresado por neumocitos en el revestimiento alveolar epitelial para infectar al huésped, pero este receptor también se expresa en las células endoteliales de múltiples órganos. El endotelio vascular es indispensable para regular el tono vascular y mantener la homeostasis vascular. El daño de este provoca disfunción microvascular, al causar vasoconstricción, isquemia e inflamación con edema tisular asociado a un estado procoagulante (Varga et al. 2020).

La presencia de elementos virales en las células endoteliales que provocan acumulación de células inflamatorias con posterior muerte celular sugiere que la infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción del daño endotelial en varios órganos con respuesta inflamatoria del huésped. La inducción de apoptosis sugiere ser la responsable de la lesión de las células endoteliales en pacientes con COVID-19, ocasionando deterioro de la función microcirculatoria sistémica en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas (Varga et al. 2020).

Estudios revelaron que pacientes hospitalizados con terapia anticoagulante sistémica mostraban tasas de supervivencia prolongadas, aunque la mortalidad era similar entre quienes no recibían tratamiento. La diferencia en la mediana del tiempo de supervivencia y la mortalidad fueron más pronuncia-

das entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica. Sin embargo, se desconoce el agente anticoagulante óptimo para prevenir eventos tromboembólicos, por lo que se considera necesario realizar mayor número de estudios (Su et al. 2020).

Síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adolescentes

Varios casos publicados en pacientes pediátricos revelan un síndrome inflamatorio que se acompaña de fiebre y manifestaciones mucocutáneas similares a las de la enfermedad de Kawasaki, vasculitis poco frecuente que puede causar aneurismas de las arterias coronarias. Al igual que la enfermedad de Kawasaki, este es un síndrome con diversidad clínica que hace difícil establecer hallazgos patognomónicos o pruebas diagnósticas. Se ha visto que afecta predominantemente a niños mayores de 5 años y a adolescentes en forma de síndrome de choque tóxico, linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria con afectación cardiovascular en su mayoría (Feldstein et al. 2020).

Una serie de casos con 234 pacientes en Estados Unidos reveló que los sistemas mayormente afectados fueron el gastrointestinal, cardiovascular, hematológico, mucocutáneo y respiratorio. El 40 % presentó fiebre durante al menos cinco días, además de manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki acompañados de hallazgos de laboratorio o ecocardiográficos. La mayoría de los pacientes tenían niveles elevados de BNP, dímero D, alanina aminotransferasa, ferritina, volumen de sedimentación, INR, fibrinógeno y proteína C reactiva, acompañados de linfocitopenia, neutrofilia, hipoalbuminemia, trombocitopenia y anemia; solo la mitad presentó niveles elevados de troponina. Los aneurismas de las arterias coronarias identificadas fueron principalmente en la arteria descendente anterior izquierda o coronaria derecha. Todos los pacientes fueron atendidos en una unidad de cuidados intensivos; el 20 % recibió ventilación mecánica invasiva y el 4 %, soporte con oxígeno por membrana extracorpórea. El 70 % fueron dados de alta con vida, el 28 % seguían hospitalizados y 2 % fallecieron (Feldstein et al. 2020).

El tratamiento establecido fue con inmunoglobulina intravenosa, aunque casi la mitad de los pacientes recibieron glucocorticoides, el 8 % recibieron inhibidores de la interleucina-6, como tocilizumab o siltuximab, y 13 % recibieron un inhibidor de la interleucina-1Ra. Cabe destacar que se trató a la mayoría de los pacientes con fármacos inmunomoduladores, más comúnmente inmunoglobulina intravenosa (77 %) y glucocorticoides sistémicos (49 %). Las investigaciones realizadas no fueron diseñadas para evaluar o comparar la efectividad a largo plazo de ninguna terapia; sin embargo, la mayoría de los pacientes dados de alta sobrevivieron (Feldstein et al. 2020).

Tratamiento

Terapia anticoagulante

Debido a la tasa elevada de tromboembolismo arterial y trombosis venosa profunda, es necesario aplicar la anticoagulación profiláctica en el manejo de pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2. En un estudio retrospectivo de 449 pacientes con afectación grave, 99 recibieron heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular durante al menos siete días. No se observaron diferencias en la mortalidad general a los 28 días, pero el grupo de heparina tuvo una mortalidad más baja en comparación con el grupo sin heparina. Con respecto a la tromboprofilaxis, se debe tener en cuenta la interacción fármaco-fármaco entre algunos tratamientos antivirales, como ribavirina, lopinavir y ritonavir, y los anticoagulantes orales directos (Y. Kang et al. 2020).

Inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina

El SARS-CoV-2 usa la proteína ECA 2 para la unión del ligando antes de ingresar a la célula, por lo que existen preocupaciones con respecto a usar inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona que pueden aumentar la expresión de ECA. Estudios en modelos animales han demostrado que después de la entrada de células a través de ECA 2, el SARS-CoV-2 parece regular a la baja la expresión de ECA 2, que es vital para mantener la función cardíaca, por lo que sigue existiendo controversia si una mayor expresión de ECA 2 aumenta la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 o confiere protección. Con base en la incertidumbre con respecto al efecto de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona con inhibidores de la ECA (IECA) y bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA II), en la actualidad varias sociedades de especialidades recomiendan que estos medicamentos se continúen en pacientes que por lo demás se encuentran estables (Su et al. 2020).

Hidroxicloroquina, cloroquina y azitromicina

La cloroquina es un agente con actividad antiviral *in vitro* contra virus de ADN y varios virus de ARN, incluidos SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, por lo que debe estudiarse en pacientes con COVID-19. Similar a la cloroquina, la hidroxicloroquina confiere efectos antivirales y tiene un efecto modulador adicional sobre las células inmunes activadas para disminuir la expresión de IL-6. Estudios observacionales no aleatorizados de más de 100 pacientes en 10 hospitales de China sugieren que la cloroquina o hidroxicloroquina es superior al tratamiento de control para resolver la neumonía, ya que promueven la conversión a un estado viral negativo y acortan el curso de la enfermedad. La azitromicina, un antibiótico perteneciente a la familia de macrólidos que actúa contra los virus del zika y el ébola *in vitro*, suprime los procesos inflamatorios, por lo que se lo ha propuesto como un complemento eficaz de la hidroxicloroquina en el

manejo de la enfermedad. Aunque la evidencia preliminar de los antimaláricos de quinolina puede ser prometedora, debe tomarse con precaución hasta que se completen los ensayos clínicos aleatorizados (Su et al. 2020; Y. Kang et al. 2020).

La cloroquina y la azitromicina tienen perfiles de seguridad favorables, pero se conocen efectos secundarios cardíacos, como la prolongación del intervalo QT. La azitromicina interfiere mínimamente con el sistema del citocromo P-450 *in vitro* y la cloroquina es metabolizada por CYP2C8 y CYP3A4; existe un riesgo potencialmente mayor de prolongación del intervalo QT en terapia conjunta (Su et al. 2020; Y. Kang et al. 2020).

Corticoesteroides

Los corticosteroides no se recomiendan de forma rutinaria para el SARS-CoV-2 porque exacerban la lesión pulmonar, pero en el caso de presentar el síndrome de liberación de citocinas provocado por el virus en el sistema cardiopulmonar, la terapia inmunosupresora podría ser necesaria para reducir la respuesta inflamatoria. Los inhibidores de IL-6 pueden tener un papel como inmunomoduladores. El tocilizumab, un inhibidor del receptor de IL-6, mejora eficazmente los síntomas y previene el deterioro clínico en enfermedad crítica (Zhu H. et al. 2020).

Soporte cardiopulmonar mecánico

Se ha informado de soporte cardiopulmonar mecánico en la insuficiencia respiratoria, con tasas de supervivencia variables. En el contexto de *shock* cardiogénico relacionado con el virus, se debe considerar la bomba de balón intraaórtico o la oxigenación con membrana extracorpórea veno-arterial. Se ha informado de pacientes con COVID-19 sin síntomas respiratorios que presentaron un *shock* cardiogénico por miopericarditis aguda, que se ha tratado exitosamente con apoyo de bomba de balón intraaórtico. Independientemente del modo de soporte mecánico, la selección del paciente debe incluir la consideración de comorbilidades y posibles complicaciones (Kang Y. et al. 2020).

CAPÍTULO XII

Afectaciones vasculares en COVID-19

Óscar Ojeda Paredes[1]

1 Especialidad de Cirugía Vascular, Hospital Eugenio Espejo.

La pandemia por el virus SARS-CoV-2 ha revolucionado la medicina a nivel mundial. Analizar el impacto del coronavirus ha sido un proceso lento pero enriquecedor. Cada día se descubren datos importantes, tanto epidemiológicos como clínicos, hallazgos sobre el diagnóstico y tratamiento del COVID-19.

Las afectaciones vasculares por COVID-19 no fueron detectadas fácilmente en los primeros ciudadanos chinos contagiados. La velocidad de transmisión y la alta mortalidad impidieron a los médicos detenerse a investigar ciertas afecciones venosas y arteriales que parecían importantes. En los primeros afectados graves en Wuhan se empezaron a registrar trombosis venosas en un número mayor al que se promedia siempre en una unidad de cuidado crítico. Esto despertó una serie de elucubraciones que recién para marzo y abril de 2021 fueron consideradas vitales para la evolución del paciente crítico.

La razón para la alta tasa de eventos trombóticos en pacientes con COVID-19 sigue en investigación; sin embargo, se sabe que la intensa reacción inflamatoria que provocan las partículas virales ocasionan una serie de alteraciones hematológicas, entre ellas, de los factores de la coagulación, plaquetas, factor de necrosis tumoral, interleuquinas, etc. Se cree además que existe un importante daño endotelial con elevados niveles de factor de Von Willebrand y selectina P, que también contribuye a la formación de trombos (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia 2021).

Se consideran factores de mayor riesgo trombótico en los pacientes con COVID-19 los siguientes (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia 2021):

- Formas de COVID-19 grave con las siguientes alteraciones:
  - Proteína C Reactiva (PCR) >150 mg/L
  - Dímero D >1500 ng/mL
  - Ferritina >1000 ng/mL
  - Linfocitopenia <800×10^6/L
  - IL-6 >40 pg/mL
- Antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa
- Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial
- Trombofilia biológica conocida
- Cirugía reciente
- Estado de gestación
- Terapia hormonal sustitutiva

Lesión endotelial

Parece ser el inicio de todo; sin embargo, aún se investiga una serie de acontecimientos celulares que provocan las partículas del SARS-CoV-2 en las células endoteliales. El endotelio es una capa de células que conforman el revestimiento interno de los vasos sanguíneos. En las últimas décadas se han detectado innumerables funciones en las células endoteliales, entre ellas el aislar los elementos de la sangre del tejido subendotelial que tiene diversos factores trombogénicos, producción de sustancias químicas que contribuyen al equilibrio de la coagulación, liberador hormonal, etc. El endotelio intacto interactúa con plaquetas y leucocitos, promoviendo su reclutamiento, adhesión e interacción en superficies trombogénicas en sitios de injuria vascular debido a inflamación o infección (Gavriilaki 2020).

En COVID-19, la afectación al endotelio es más notoria a nivel pulmonar y afecta a la circulación de estos órganos vitales. Se han encontrado microtrombosis en vasos pulmonares, afectación a la membrana alveolo-capilar y, por ende, al intercambio gaseoso. La activación del sistema del complemento parece ser clave en la disfunción endotelial. El complemento es un regulador mayor en las microangiopatías trombóticas y al parecer el COVID-19 severo se asemeja a estas microangiopatías en el tipo de afectación endotelial (Gavriilaki 2020).

Los estudios de patología y autopsia han encontrado partículas de SARS-CoV-2 dentro de las células endoteliales, y un creciente cuerpo de evidencia sugiere que el endotelio cumple un papel clave en la enfermedad. Los leucocitos son importantes en la patogenia del SARS-CoV-2. La importancia del eje leucocito-células endoteliales se ejemplifica con las observaciones de que los pacientes con enfermedad grave demuestran un marcado aumento de neutrófilos en sangre que se asocia con linfopenia, y tanto los linfocitos T CD4 + como los linfocitos T CD8 + son más bajos en los casos graves que en los moderados (Evans 2020).

En los primeros días de la pandemia, los médicos descubrieron que el daño al revestimiento endotelial de los pulmones estaba asociado con la fuga de líquido y el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Después de esto, los investigadores vincularon la presencia de coágulos de sangre en los pulmones en otros lugares con la lesión endotelial, y los estudios encontraron partículas virales en las células endoteliales de órganos distintos de los pulmones, como los riñones. Por lo tanto, el daño al endotelio y la consiguiente coagulación e inflamación surgieron como posibles impulsores de los accidentes cerebrovasculares, lesiones cardíacas, enfermedad renal y otras características de la enfermedad (Evans 2020).

Cabe recalcar que el daño endotelial no es exclusivo de la afectación por coronavirus. Muchas infecciones bacterianas y virales, en especial las que provocan sepsis, causan un daño importante al endotelio; sin embargo, en el COVID-19 hay una velocidad inusual en los acontecimientos que provocan la

lesión endotelial y la intensa cascada inflamatoria (P. Evans 2020). Esto puede ser el principio de todo, debido a que el daño endotelial termina en trombosis. A cualquier nivel la trombosis provoca severos cambios hemodinámicos y de perfusión. Desde capilares hasta vasos de gran calibre, el endotelio es fundamental para el equilibrio y la función vascular. Debido a esto, la tromboprofilaxis se considera fundamental para tratar a los pacientes con COVID-19 tanto ambulatorios como hospitalizados y aún más importante en los pacientes críticos.

Trombosis venosa profunda

La trombosis venosa profunda (TVP) es la oclusión de una vena del sistema venoso profundo en las extremidades inferiores o superiores por un trombo. Esta oclusión se da por la formación de trombo o coágulo producto de un desequilibrio entre los factores de la coagulación. Como referencia se utiliza la tríada de Virchow, que incluye lesión endotelial, estasis sanguínea e hipercoagulabilidad. El signo cardinal de la TVP es el edema o hinchazón de la extremidad afectada, debido a que no existe retorno completo de la sangre de distal hacia proximal; esto ocasiona una retención de líquidos que se filtran hacia el espacio intersticial y provocan el aumento del diámetro del miembro afectado. Este trombo formado en la luz de la vena puede desprenderse total o parcialmente y viajar por el sistema venoso hacia el sistema cavo y luego al pulmón, provocando la tromboembolia pulmonar (TEP) que puede ser mortal. El objetivo del tratamiento es evitar la constante formación de coágulos, con fármacos anticoagulantes o disolverlo con fármacos que lisan el coágulo mediante un procedimiento o cirugía. Sin embargo, la anticoagulación ha sido efectiva a través de los años, ya que evita que se formen más coágulos, y el propio individuo con diferentes factores y sustancias químicas del torrente sanguíneo digiere el coágulo ya formado. Después de este proceso, la vena puede quedar totalmente recanalizada como antes de la trombosis o parcialmente recanalizada, es decir, puede persistir con un fragmento de trombo que se adhiere fuertemente a las paredes y reduce la luz. Esto conlleva a un edema constante de la extremidad (Cui et al. 2020).

Una recolección de datos en un hospital en Wuhan, China, en marzo de 2020 revela que, de 81 pacientes en terapia intensiva con neumonía grave por COVID-19, el 25 % presentó eventos trombóticos venosos en miembros inferiores y el 40 % de ellos falleció. Un dato interesante fue que los pacientes con trombosis presentaron linfocitopenia importante, y afectación específica de linfocitos T con un conteo menor del 50 % de lo normal. Los autores de la revisión proponen que los mecanismos de la trombosis serían la elevación anormal de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8, TNF-α y mecanismos fisiopatológicos propios de la sepsis causando coagulación intravascular diseminada (CID) (Cui et al. 2020).

Otro estudio importante es el de Tang et al., donde se hizo un análisis de laboratorio de dímero D, productos de degradación de la fibrina (PDF), tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina (TTP) y actividad antitrombina (AAT) entre 183 pacientes con neumonía por COVID-19. Se compararon los resultados entre los pacientes que sobrevivieron y los que fallecieron. Quienes no sobrevivieron presentaron valores más elevados de dímero D, PDF, además, TP y AAT prolongados en comparación con quienes sobrevivieron. Los valores de fibrinógeno fueron más bajos durante la hospitalización de los que no sobrevivieron (Tang N. 2020b).

Los eventos de TVP en COVID-19 deben ser tratados y vigilados de igual forma que en pacientes no COVID-19. La anticoagulación juega un rol fundamental y debe implementarse por al menos tres meses. Sin embargo, dependiendo de los factores de riesgo, esta terapia puede extenderse, sobre todo si el paciente afectado por coronavirus tiene secuelas neurológicas importantes que afecten su movilidad o si el valor de dímero D permanece alto a pesar de la mejoría clínica de la extremidad. Se han reportado casos de TVP masiva con riesgo de isquemia de extremidad, condición conocida como flegmasía cerúlea dolens, la cual se convierte en una emergencia y requiere de trombolisis dirigida por catéter o de trombectomía venosa. Esta condición grave ha tenido un aumento de incidencia en esta pandemia, lo cual confirma el poder trombogénico del SARS-CoV-2 (Tang N. 2020b).

Trombosis arterial

La trombosis arterial es otro evento vascular en pacientes con COVID-19. Al igual que en la trombosis venosa, es más frecuente en los pacientes críticos en las unidades de cuidado intensivo. Su valoración es compleja, ya que en ocasiones suele manifestarse de forma tardía.

La oclusión trombótica de una arteria provoca la disminución de flujo de sangre hacia la zona irrigada por esa arteria. En el caso de los miembros inferiores, las trombosis más frecuentes se dan en el territorio de la arteria femoral común, femoral superficial y poplítea. El signo cardinal es la frialdad y palidez de la extremidad. El dolor es un síntoma importante; sin embargo, en pacientes intubados y sedados no es posible recabar esa información y la evaluación del médico se convierte en pieza clave para esta patología. Puede haber ausencia o disminución de pulsos arteriales, cianosis y rigidez muscular (Cheruiyot et al. 2020). Es importante comparar estos signos descritos con la pierna contralateral. Una vez planteada la sospecha, es importante que la evalúe el cirujano vascular, quien puede usar exámenes de imagen para determinar la extensión de la trombosis en los ejes arteriales de las extremidades.

Una vez confirmada la trombosis arterial de forma clínica y con apoyo de imagen (angio tomografía, ecografía), se procede a la anticoagulación del paciente, si es que no hubiera contraindicaciones, y al tratamiento quirúrgico o

endovascular. La cirugía consiste en la extracción manual de los coágulos por medio de un catéter balón, y la forma menos invasiva o endovascular consiste en extraer por aspiración mediante una punción o la instilación de un trombolítico en la zona comprometida. Se han reportado tasas altas de amputación por isquemia irreversible, lo cual también conlleva un alto riesgo de muerte (Cheruiyot et al. 2020).

En los pacientes con COVID-19, indiscutiblemente existe una tasa más alta de trombosis arteriales y no solamente en las extremidades. Se han reportado trombosis de la arteria mesentérica superior que irriga gran parte del intestino delgado y grueso, provocando la trombosis mesentérica que conlleva una alta morbimortalidad (Rey et al. 2020).

En los registros de pacientes de Estados Unidos, se han reportado trombosis de las arterias coronarias, trombosis carotídea y trombosis de arterias cerebrales. Todo esto en un número mayor que los pacientes no COVID-19. Lamentablemente, en muchos pacientes con trombosis arteriales no se pueden realizar cirugías o procedimientos endovasculares debido a su estado respiratorio crítico, por lo que cada caso debe analizarse exhaustivamente (Rey et al. 2020).

Hemorragia

La experiencia hasta la fecha sugiere que la infección por SARS-CoV-2 rara vez provoca sangrado importante, a pesar de la alteración de algunos parámetros de laboratorio como prolongación del TP y TTP; por lo tanto, no se debe tratar de compensar si no hay una razón clínica de importancia. El tratamiento debe ser individualizado. No hay datos que apoyen un valor «normal» en estos parámetros hematológicos, al menos en estos pacientes. No hay evidencia de que la transfusión de productos hematológicos mejore la condición, al contrario, podría empeorar la trombosis diseminada. En pacientes con sangrado importante, se podría transfundir plaquetas si el conteo es inferior a 50 X 109/L, plasma fresco en INR mayor a 1,8 y concentrados de fibrinógeno o crioprecipitados si el valor de fibrinógeno es menor a 1,5g/l (Benger el al. 2020).

Se han reportado numerosos casos de hemorragia cerebral en pacientes con COVID-19 en terapia intensiva, y sorprende que en su mayoría son pacientes más jóvenes que en los casos de hemorragia cerebral antes de la pandemia. La edad promedio de casos reportados es de 52 años. Además, existen otras diferencias importantes como la distribución. En pacientes críticos con COVID-19, hay una alta tasa de hemorragias lobares en territorio de la circulación anterior; además, el tiempo promedio de aparecimiento de la hemorragia es de 32 días. Las teorías para que aparezca la hemorragia cerebral podrían ser lesión endotelial con los mecanismos ya explicados al inicio de esta revisión y una disrupción del sistema renina-angiotensina que tiene acción en la circulación cerebral (Benger et al. 2020).

CAPÍTULO XIII

Neurología y COVID-19

Estefano Cadena Barberis
Patricio S. Espinosa[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

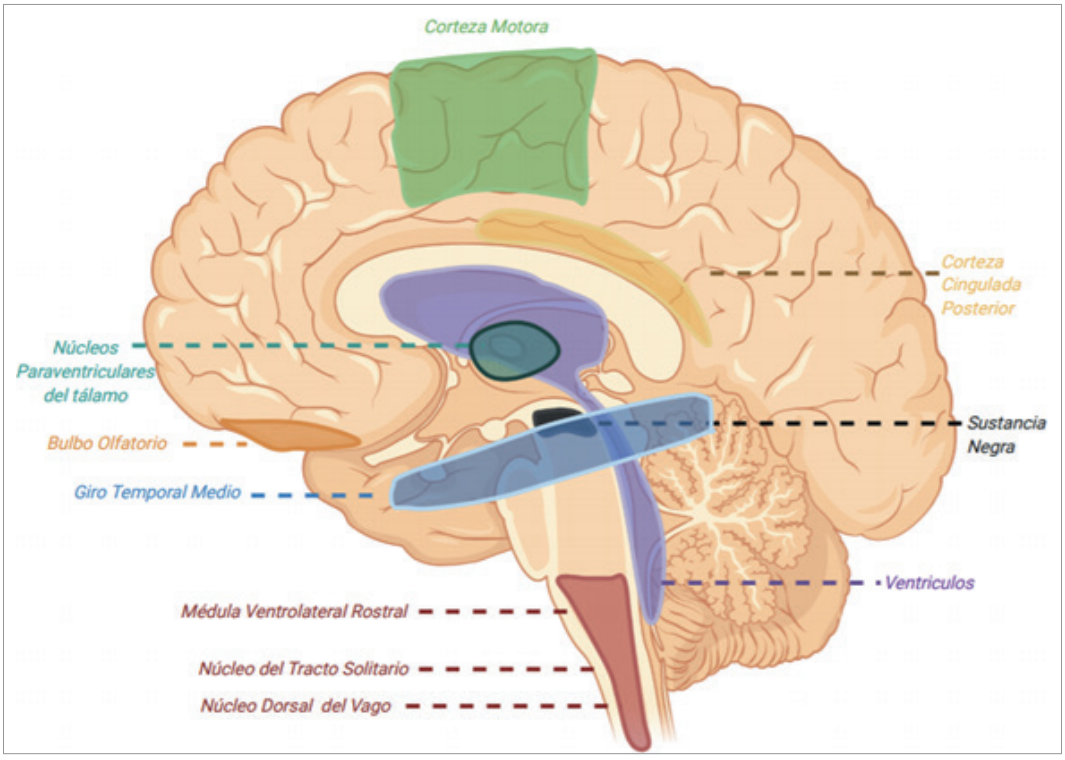
A inicios de la pandemia, no se tenía claro si el virus SARS-CoV-2 contaba con cualidades neurotrópicas, al presentar de manera predominante síntomas respiratorios. Sin embargo, basándonos en otras enfermedades por beta coronavirus como SARS y MERS —ambas con cualidades neuroinvasivas—, se empezó a realizar estudios, en los que se reportaron síntomas de predominio neurológico en pacientes con COVID-19 (Ng Kee Kwong et al. 2020; Asadi-Pooya y Simani 2020; Jasti et al. 2021).

¿Puede el virus SARS-CoV-2 multiplicarse a nivel cerebral?

El sistema nervioso central (SNC) posee una abundante cantidad de receptores ECA 2; el virus SARS-CoV-2 se une a este receptor para replicarse intracelularmente (Chen et al. 2020). Aún se sigue estudiando su ubicación en el cerebro humano. Sin embargo, gracias a estudios con base en detección de actividad enzimática en líquido cefalorraquídeo, técnicas de inmunofluorescencia y el proyecto de transcriptoma del cerebro humano, se logró identificarlo en gran cantidad a nivel neuronal (tanto en neuronas excitatorias como inhibitorias), a nivel de la neuroglia (microglía, oligodendrocitos astrocitos y células endoteliales) y en diversas áreas del cerebro. De esta manera, se convierte en un medio ideal que permite al virus replicarse y diseminarse (Xu y Lazartigues 2020). De igual manera, nuevos estudios han determinado que la presencia del receptor CD147 a nivel celular puede cumplir igualmente la función de entrada. Se expresa en mayor cantidad que el receptor ECA 2 a nivel cerebral, al igual que la proteasa de serina TMPRSS2, esencial para permitir la fusión de membrana y la internalización viral (Qiao et al. 2020; Hernández y Fargas 2020) (Figura XIII-1).

Figura XIII-1

Localización de receptores ECA 2 en el sistema nervioso central



¿Cómo llega el virus al cerebro?

La principal ruta de ingreso del virus al organismo es mediante la vía aérea. Esta cuenta con tejido altamente inervado e irrigado para permitir la sensación del olfato, la tos, el transporte de oxígeno al organismo entre otras diversas funciones. Al depositarse el virus en la cavidad nasal, faríngea o tráquea, puede acceder al cerebro mediante diversas vías (Verhein KC et al. 2009 ; Li Z. et al. 2020).

Propagación transináptica

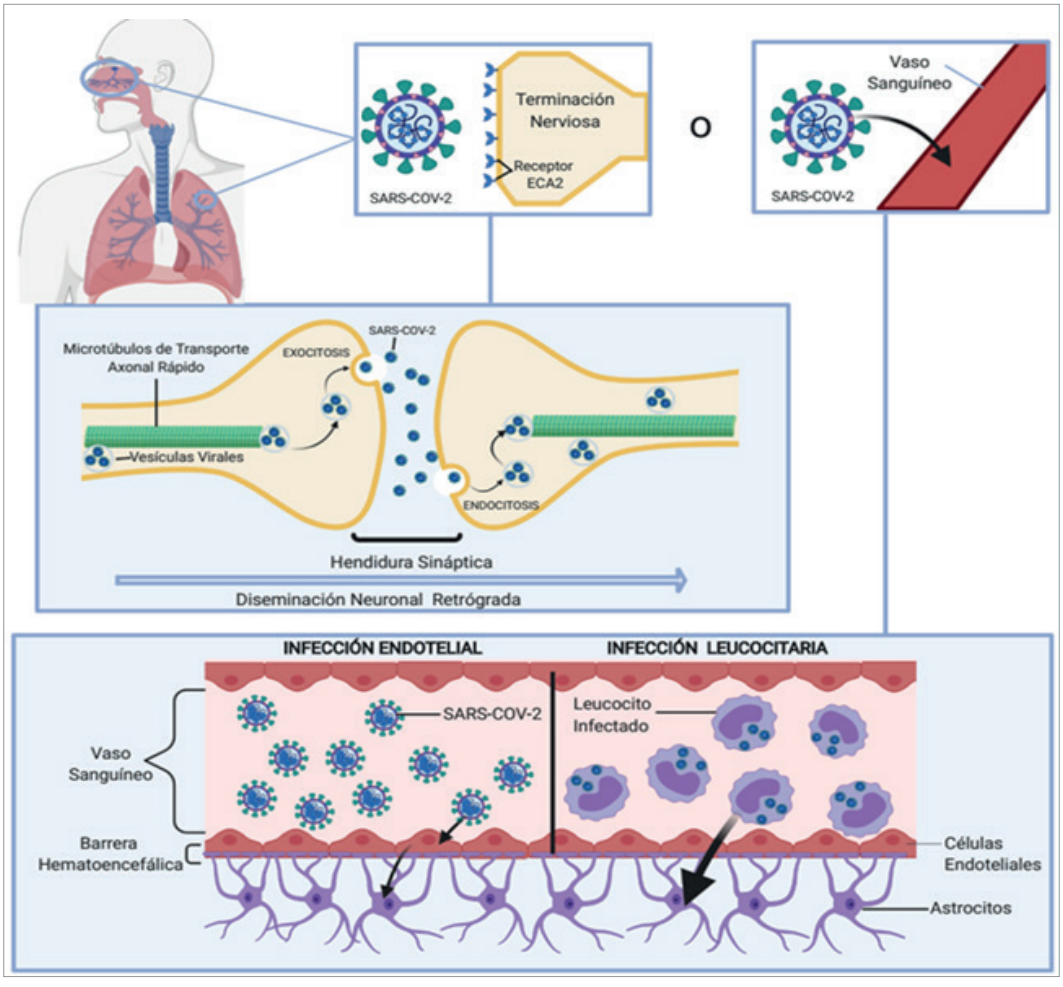
Estudios han demostrado que el SARS-CoV-2 puede difundirse entre dos neuronas de manera retrógrada mediante vesículas en la hendidura sináptica y transporte axonal rápido. Es decir, al ingresar y multiplicarse por las terminaciones nerviosas periféricas de la vía respiratoria, especialmente en el epitelio que recubre el bulbo olfatorio, el virus es capaz de ascender de neurona en neurona hasta alcanzar los ganglios de la raíz dorsal, la médula espinal y eventualmente ascender hasta el SNC, que comprende el cerebro (Dubé et al. 2018; Brann et al. 2020; Zubair et al. 2020).

Propagación a través de la barrera hematoencefálica

En autopsias cerebrales en pacientes fallecidos con COVID-19, se ha evidenciado la presencia del virus dentro del endotelio vascular, que compone la barrera hematoencefálica (BHE). Esto implica que el virus SARS-CoV-2, al viajar a través de los vasos sanguíneos y alcanzar la BHE, se une a los receptores ECA 2 de las células endoteliales que la conforman para continuar con su replicación y eventualmente acceder al SNC (Paniz-Mondolfi et al. 2020; Zubair et al. 2020) (Figura XIII-2). Sin embargo, también se ha propuesto la teoría respecto a que el SARS-CoV-2 puede ingresar al SNC a través de un «mecanismo de caballo de Troya». Así, el virus ingresa dentro de células leucocitarias como linfocitos, granulocitos, monocitos y sus derivados, para camuflarse, traspasar la BHE y multiplicarse al alcanzar células neuronales (Pezzini y Padovani 2020).

Figura XIII-2

Vías de ingreso del SARS-CoV-2 al sistema nervioso



¿Qué puede causar el coronavirus SARS-CoV-2 en el sistema nervioso?

Las consecuencias de la neuroinvasión por el virus SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 se siguen esclareciendo. Sin embargo, exámenes *post mortem,* experimentos científicos, manifestaciones clínicas y el estudio de las complicaciones por COVID-19 han permitido tener una idea más clara de sus diversos efectos al nivel del sistema nervioso.

Cefalea

El dolor de cabeza fue uno de los principales síntomas reportados en diversas series de casos. No obstante, suele ser bastante inespecífico, ya que puede atribuirse a diversas causas como meningitis, encefalitis, estrés, migraña, hipertensión intracraneal, entre otras patologías (Ahmed 2012). La causa más probable se podría atribuir al mecanismo mediado por citocinas y quimiocinas. Estas, al ser liberadas en el cerebro, generan un efecto de neuroinflamación que estimula a neuronas con terminaciones nociceptivas y ocasiona dolor, lo cual no está mediado de manera obligatoria por el virus SARS-CoV-2 (Zubair et al. 2020). En un metaanálisis de 11 069 casos, la incidencia de este síntoma fue del 12 % (Abdullahi et al. 2020).

Mareo

El mareo, descrito como una sensación de alteración del equilibrio, es otro síntoma inespecífico del SNC; sin embargo, fue reportado en un 10 %, en 11 069 pacientes con COVID-19 positivo (Abdullahi et al. 2020). No puede atribuirse la causa a una manifestación en el sistema nervioso específica, ya que puede tratarse de neuritis vestibular, laberintitis aguda, otitis media aguda o inclusive secundario a un evento cerebrovascular. En este sentido, si se presenta requiere valoración por otorrinolaringología para intentar determinar su posible origen y la posible necesidad de rehabilitación vestibular (Saniasiaya y Kulasegarah 2020).

Anosmia y ageusia

Los síntomas de anosmia (ausencia del sentido del olfato) y ageusia (ausencia del sentido del gusto) fueron reportados, respectivamente, en un 35 % y 33 % de pacientes con COVID-19 (Abdullahi et al. 2020). Aún no se conoce claramente la fisiopatología de estos síntomas; sin embargo, se conoce que la cavidad oral posee una alta concentración de receptores ECA 2. Si se toma como referencia al virus MERS con respecto al sentido del gusto, el virus SARS-CoV-2 podría ser capaz de unirse a receptores asociados a ácido siálico; esto causa que el umbral del gusto se eleve y que las partículas que proporcionan el gusto se degraden con mayor rapidez (Manzano et al. 2020; Vaira et al. 2020).

Con respecto a la anosmia, se ha determinado que el bulbo olfatorio no cuenta con receptores ECA 2 a los cuales el virus se pueda unir, pero podría unirse a

células aledañas que lo rodean, como células epiteliales, células de las glándulas de Bowman, entre otras. Eso causa posteriormente daño a las neuronas olfatorias (Brann et al. 2020). De igual manera, se ha determinado que la tormenta de citocinas y el daño de células madre adyacentes podrían liderar la muerte celular y un daño irreversible (Vaira et al. 2020).

Mialgia

La mialgia o dolor muscular, es un síntoma relativamente frecuente que se reporta en el 19 % de 11 069 casos (Abdullahi et al. 2020). A pesar de que su relación con el SARS-CoV-2 no es clara, se ha atribuido en ciertos casos al proceso proinflamatorio mediado por citocinas, así como secuela ante un proceso autoinmune mediado por interferones, proteínas producidas por las células ante procesos virales. Estos, al depositarse en fibras musculares, producen el desarrollo de componentes con efecto tóxico a nivel dérmico y muscular, y causan dermatomiositis (Manzano et al. 2020; Lacomis 2020). Incluso se ha reportado en ciertos casos como síntoma pródromo al desarrollo de rabdomiólisis con elevación de la CPK (creatinina fosfocinasa, enzima que se produce cuando existe destrucción muscular) (Anklesaria et al. 2020).

Alteración del estado de conciencia

En el estudio de Abdullahi et al. (2020), en el cual se analizaron 11 069 casos, se reportó alteración del estado de consciencia en un 2 %, cifra poco significativa ante un alto número de casos. Sin embargo este síntoma, que se manifiesta como agitación, estupor, delirio, somnolencia, obnubilación, amnesia, confusión o inclusive coma, se ha presenciado sobre todo en pacientes con edad avanzada, comorbilidades, o enfermedades ya diagnosticadas, como hipo o hiperglucemia, disfunción renal o hepática, hipo o hipernatremia, entre otras, causado por un cuadro severo de afectación del SNC como encefalopatía tóxico-metabólica, encefalitis o complicaciones cerebrovasculares (Abdullahi et al. 2020; Zubair et al. 2020). Las autopsias del tejido cerebral han permitido también observar hipoxia marcada en ciertos casos; junto con alteraciones hidroelectrolíticas, podría contribuir a desarrollar este síntoma (Mukerji y Solomon 2021).

Crisis convulsiva

A grandes rasgos, una crisis convulsiva se define como descargas eléctricas anómalas que se producen a nivel encefálico y que pueden causar cambios de conducta, alteración del estado de consciencia, rigidez o espasmos musculares, movimientos involuntarios focales o generalizados, e inclusive pérdida del control de esfínteres (Varnado y Price 2020). A pesar de que este síntoma fue descrito en 3,33 % de 11 069 casos, su relación con el COVID-19 podría contribuir a desarrollar crisis epilépticas debido al efecto proinflamatorio mediado por citocinas, a un estado de hipoxia o hipoperfusión, inclusive ante una invasión directa del SNC y/o alteración hidroelectrolítica (Abdullahi et al. 2020; Narula et al. 2020).

Encefalopatía

El estado de encefalopatía tóxico-metabólica caracterizada por disfunción cerebral se puede explicar ante el estado de hipoxia que pueden presentar pacientes con COVID-19 severo, y ante la posible tormenta de citocinas que agravan el cuadro. Esto causa un proceso de metabolismo anaerobio, acumulación de toxinas y eventualmente daño cerebral determinado por edema del parénquima cerebral y sintomatología asociada (Carod Artal 2020; Zubair et al. 2020; Azim et al. 2020). De igual manera, se han reportado casos aislados de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica, en los cuales, mediante métodos de imagen, se evidencian zonas de hipodensidad hemorrágicas a nivel cerebral; eso se puede atribuir a la tormenta de citocinas y a daño de la barrera hematoencefálica (Poyiadji et al. 2020, 19).

Encefalitis y meningitis

Tanto la encefalitis (inflamación del encéfalo) como la meningitis (inflamación de las meninges) son mediadas por un estado de hiperinflamación por SARS-CoV-2. Estas se han descrito en una mínima cantidad de casos hasta la fecha, ya que para realizar su diagnóstico es necesario confirmarlo con un cultivo de líquido cefalorraquídeo obtenido mediante punción lumbar (Ye M. et al. 2020; Azim et al. 2020). Sin embargo, síntomas como rigidez nucal, deterioro del estado de conciencia, clonus y aumento de la tensión muscular pueden orientar en su diagnóstico (Azim et al. 2020). La causa se podría atribuir a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que facilita la neuroinvasión (Zubair et al., 2020). Recientemente se han asociado, en una menor cantidad, casos de encefalitis post COVID-19 a anticuerpos antirreceptor de N-metil-D-aspartato (anti-NMDAR). Estos son mediados por una respuesta autoinmune que se caracteriza por sintomatología psiquiátrica, convulsiones epileptógenas y movimientos hipercinéticos (McHattie et al. 2021).

Complicaciones cerebrovasculares

En el metaanálisis más grande hasta la fecha, de 11 069 casos con respecto a síntomas neurológicos, se reportó 3 % de eventos cerebrovasculares relacionados con COVID-19 (Abdullahi et al. 2020). Los casos de accidentes cerebrovasculares se acreditaron principalmente a adultos mayores, personas con una mayor cantidad de factores de riesgo, e individuos cuyos exámenes de sangre mostraban pruebas de dímero -D y proteína C reactiva elevadas, lo cual sugiere un estado de hipercoagulabilidad (Zubair et al. 2020).

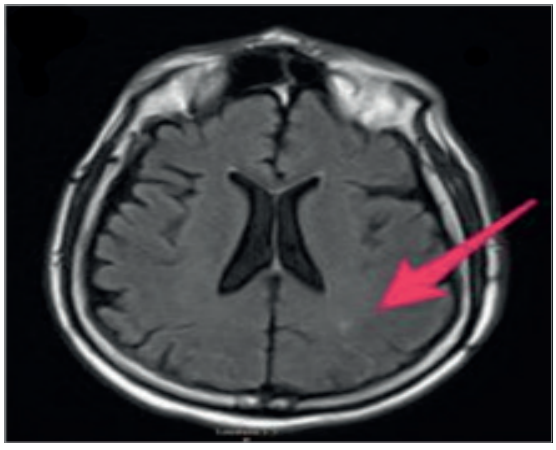
Con respecto a la fisiopatología, se ha determinado que las personas con COVID-19 que desarrollan un estado proinflamatorio por citocinas de manera prolongada o inclusive que permanecen en estado de hipoxemia pueden activar una cascada de efectos procoagulantes. Estos efectos aumentan la posibilidad de desarrollar sepsis asociada a trombocitopenia y causan una mayor incidencia de efectos isquémicos a nivel cerebral (*Thrombosis Risk Associated*

with COVID-19 Infection. A Scoping Review | Elsevier Enhanced Reader 2020) (Figura XIII-3).

Otro factor que contribuye a los accidentes cerebrovasculares y a la formación de trombos en el organismo es la capacidad del SARS-CoV-2 de unirse a los receptores ECA 2 de las células que conforman los vasos sanguíneos. De esta manera, disminuye la distensibilidad de los vasos sanguíneos y aumenta la presión arterial (Pezzini y Padovani 2020; Carod Artal 2020).

Figura XIII-3

Resonancia magnética en secuencia FLAIR donde se evidencia a nivel cortical infarto cerebral isquémico (flecha roja) en parietal izquierdo en paciente con COVID-19.



Fuente: Espinosa et al. 2020.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré es una enfermedad mediada por una respuesta inmunológica de causa desconocida, no obstante, se la ha asociado a diferentes familias de virus con cualidades neurotrópicas (Berciano 2020). Se caracteriza principalmente por desmielinizar los nervios periféricos. Mediante anticuerpos, destruye la vaina de mielina que recubre los axones de diferentes células nerviosas periféricas, lo cual causa arreflexia, paraparesia (disminución de la fuerza en miembros inferiores o superiores), tetraparesia (disminución de la fuerza en las cuatro extremidades), parestesias, ataxia de la marcha y, en el peor de los casos, falla respiratoria (Berciano 2020; Abu-Rumeileh et al. 2020). De igual manera, se ha reportado en un menor número de casos una variante, el síndrome de Miller Fisher, que se caracteriza por oftalmoplejía, ataxia y arreflexia (Senel et al. 2020).

La relación con el virus SARS-CoV-2 se da ante el hecho de que, al producirse la respuesta inmune mediada por linfocitos T y B contra el virus, se generan linfocitos de memoria que pueden destruir las vainas de mielina de manera «equívoca» por poseer receptores similares a los del coronavirus (Zubair et al. 2020). Estudios recientes han descubierto que la presencia de autoanticuerpos podría asociarse con un mayor desarrollo de complicaciones neurológicas y trombóticas (Al-Ramadan et al. 2021)

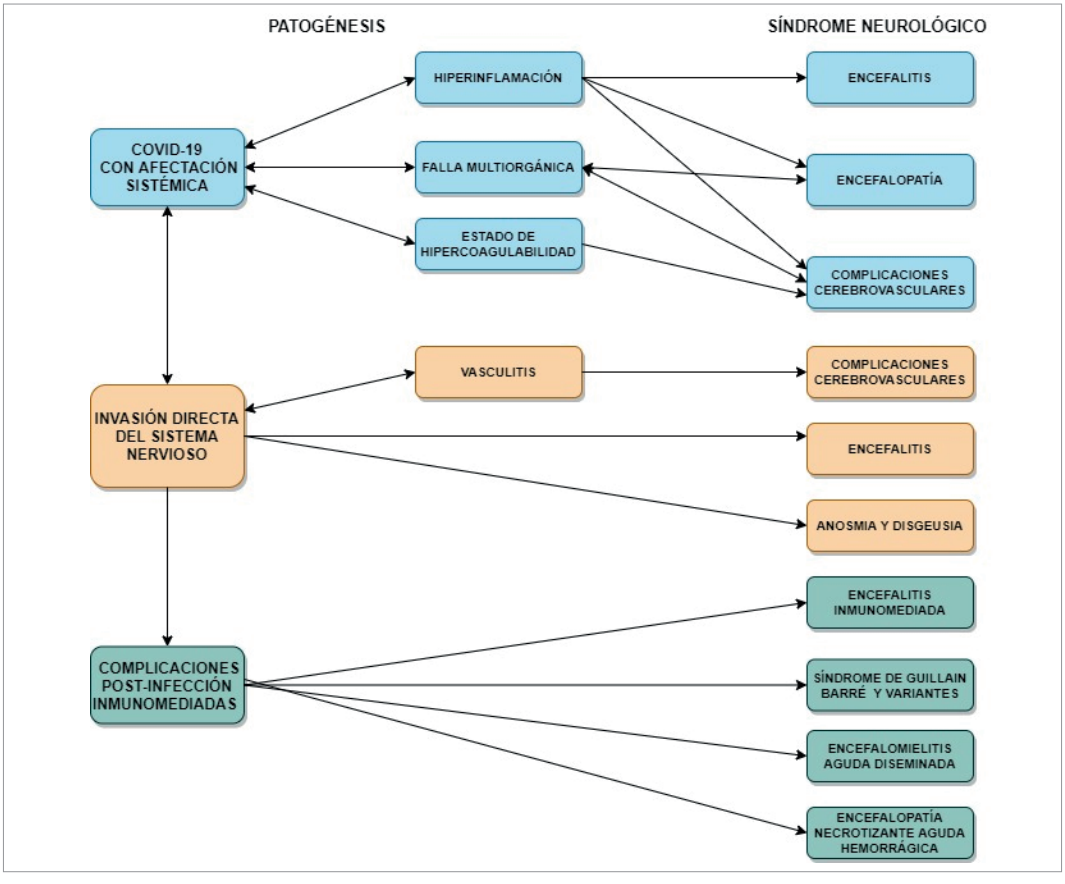
Encefalomielitis aguda diseminada

La encefalomielitis aguda diseminada es una enfermedad desmielinizante poco común, atribuida mayoritariamente a una infección viral (enterovirus, herpes virus, coxsackie virus) y diagnosticada con mayor frecuencia en pacientes pediátricos (*Orphanet: Acute disseminated encephalomyelitis 2020).* Causa síntomas neurológicos multifocales variables dependiendo del área afectada, como cefalea, alteración del estado de conciencia, crisis epilépticas, hemiplejía, ataxia cerebelosa, piramidalismo, meningismo, etc. (Novi et al. 2020; Pascual et al. 2020). La fisiopatología de este síndrome sigue siendo desconocida, sin embargo, la teoría más aceptada indica que los autoantígenos de la mielina poseen epítopos (partículas que se unen a los receptores de las células inmunitarias) similares a la de ciertos agentes infecciosos. Al producirse el reconocimiento de estos microorganismos patógenos, se generan linfocitos que atacan y destruyen la vaina de mielina de las células nerviosas, y causan la sintomatología descrita (Pascual et al. 2020).

En la Figura XIII-4 se resumen los principales síndromes neurológicos relacionados con COVID-19.

Figura XIII-4

Posibles mecanismos subyacentes a las manifestaciones neurológicas en los pacientes con SARS-CoV-2



¿Cómo se diagnostican las complicaciones neurológicas por COVID-19?

Una vez confirmado el diagnóstico de COVID-19, se debe realizar una historia clínica completa con énfasis en los antecedentes patológicos personales, para determinar una posible enfermedad neurológica anteriormente diagnosticada o patología relacionada con posible afectación del sistema nervioso (Ezpeleta et al. 2020). Posteriormente, debe llevarse a cabo un examen físico completo. En este, se debe buscar cualquier alteración mental, cognitiva, sensitiva, motora o muscular correlacionada a los signos que refiera el o la paciente. Debe incluirse el examen de pares craneales y reflejos, que permitirá determinar si se relaciona con una posible afectación mediada por el virus (Ezpeleta et al. 2020). Una vez establecido un diagnóstico presuntivo de afectación del sistema nervioso mediado por SARS-CoV-2, dependiendo del cuadro clínico del paciente se puede realizar una punción lumbar, para analizar el líquido cefalorraquídeo y determinar si existe el virus o algún otro agente infeccioso (López-Blanco et al. 2020).

Estudios recientes han demostrado que una mayor presencia de proteína a nivel del líquido cefalorraquídeo se asocia con mayor severidad de la enfermedad. En promedio, un valor de 61,28 mg/dl se correlaciona con casos de fatalidad (Tandon et al. 2021). Los exámenes de imagen como resonancia magnética (RM) y tomografía axial computarizada (TAC) permiten evidenciar complicaciones cerebrovasculares, encefalopatía, encefalitis o meningitis. El electroencefalograma posibilita evidenciar alteración de las ondas eléctricas cerebrales y determinar posible desarrollo de crisis convulsivas (Filatov et al. 2020; Katal et al. 2020).

No obstante, una amplia diversidad de exámenes y métodos diagnósticos complementarios a los ya mencionados permiten confirmar o descartar el diagnóstico, y lograr diagnosticar de manera más certera y efectuar un tratamiento eficaz.

¿Existe tratamiento para los síntomas neurológicos por COVID-19?

A pesar de que aún no existe un tratamiento 100 % eficaz contra el SARS-CoV-2, la mayoría de síntomas neurológicos pueden controlarse mediante tratamiento sintomático o con tratamiento específico del síndrome causado. Estos síntomas, causados por factores proinflamatorios y asociados a complicaciones, se pueden manejar e incluso evitar ante una intervención temprana (Orsucci et al. 2020). De igual manera, la minoría de casos de pacientes que contraen COVID-19 suelen desarrollar síntomas neurológicos graves (Abdullahi et al. 2020). Sin embargo, en ciertas personas que desarrollan un síndrome postagudo de COVID-19, se han reportado síntomas como fatiga, cambios en los niveles de concentración, problemas de memoria y de sueño, para los cuales se sigue investigando un tratamiento eficaz (Ortelli et al. 2021).

¿Existe algún riesgo en el tratamiento para los síntomas neurológicos por COVID-19?

Se debe considerar que existe una alta posibilidad de interacción farmacológica con el tratamiento base contra el SARS-CoV-2, ya que un paciente en tratamiento con anticonvulsivantes puede presentar un efecto inductor o inhibidor del metabolismo con otros medicamentos. En pacientes en tratamiento con terapia anticoagulante, es necesario intentar descartar factores de riesgo de complicaciones cerebrovasculares antes de iniciar la terapia (Ezpeleta et al. 2020). Asimismo, ciertos medicamentos utilizados actualmente en el tratamiento para el COVID-19 presentan ciertos efectos adversos relacionados con síntomas neurológicos como cefalea, psicosis, mareo, parestesias, disgeusia e inclusive neuropatía periférica y crisis epilépticas. Por lo tanto, es necesario realizar un diagnóstico diferencial con posible desarrollo de sintomatología neurológica por COVID-19 (Ezpeleta et al. 2020).

¿Puede empeorar la enfermedad neurológica de base en pacientes que contraen COVID-19?

En un estudio efectuado en 232 pacientes con enfermedad neurológica preexistente y COVID-19 positivo, se evidenció la exacerbación de este en el 31,9 % de los casos. Mostraron mayor predisposición los pacientes con enfermedad de Parkinson y demencia (Kubota y Kuroda 2020). A pesar de que igualmente el estudio demostró una dificultad mayor en el manejo de las crisis convulsivas en pacientes con diagnóstico de epilepsia anterior, se evidenció que no existe mayor exacerbación en pacientes con esclerosis múltiple (Kubota y Kuroda 2020). No obstante, este estudio se basó en un número de pacientes limitado, por lo cual se necesita efectuar una mayor cantidad de estudios para ratificar los datos mencionados.

CAPÍTULO XIV

Pediatría, neonatología y COVID-19

María Alejandra Marchán
Mario Rubio[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Las mascarillas han irrumpido en la vida de los niños
dibujadas entre el peligro y la magia

Dra. Medallo, presidenta de la
Asociación Española de Pediatría

En este capítulo se abordarán los efectos que causa el COVID-19 en la población de riesgo de recién nacidos y niños. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), "la neumonía es la causa principal de mortalidad en infantes en todo el mundo", pues esta población se ve indefensa al luchar contra microorganismos patógenos (OMS 2021).

El COVID-19 es una neumonía atípica que en la población adulta se presenta con fiebre alta, mialgias, tos o dificultad respiratoria luego de exponerse al virus. Si bien es cierto que este grupo poblacional tiene más probabilidad de adquirir infecciones con síntomas graves como los del COVID-19, este comportamiento no se observa en los niños. Por este motivo, se intentará explicar la conducta del virus en análisis de casos sucedidos en esta población de riesgo durante el brote.

En 1980 se describió al coronavirus como causante de infecciones del tracto respiratorio superior en aproximadamente el 30 % de niños estudiados. El principal dato clínico fue la aparición de sibilancias más evidentes mientras menor fuera la edad del paciente (Zimmerman y Curtis 2020). Se han descrito varios reportes de infecciones respiratorias por coronavirus de manera estacional a lo largo de los últimos años e incluso décadas, por lo que se espera que la mayoría de niños expuestos en guarderías, escuelas y otros ambientes propicios hayan estado expuestos a estos de manera rutinaria desde hace mucho tiempo. Esta podría ser una de las razones por las que en los niños pequeños la inmunidad adquirida impide que la enfermedad causada por el nuevo virus SARS-CoV-2 progrese y se desarrolle igual a los adultos que aparentemente han perdido la inmunidad (Brodin 2020).

La población pediátrica es un grupo altamente estudiado en los casos del nuevo coronavirus. El primer caso presentado en este grupo etario fue en Shenzhen, pero desde la identificación de este no existieron muchos casos confirmados. Con el pasar del tiempo y la implementación de herramientas diagnósticas, la infección pediátrica se encontró en aumento, con experiencias interesantes en el manejo de la enfermedad en este grupo etario (Bi et al. 2020). En una revisión sistemática publicada en marzo de 2020, en la que se recogen datos de pacientes diagnosticados de COVID-19 desde enero a marzo,

se reportó que en China, tan solo el 2 % de pacientes con diagnóstico confirmado fue menor de 19 años; en Italia, el 1,2 % de casos, y en EE. UU., el 5 % (Ludvigsson 2020).

Posiblemente la exposición a una mayor cantidad de enfermedades virales durante la infancia, la inmadurez de las proteínas ligadoras de la ECA 2 (que, según se ha demostrado sirven como receptores para que el virus pueda ingresar las células humanas), u otros factores aun no esclarecidos, hace de los niños menos susceptibles a presentar las formas graves de la enfermedad, siendo la cantidad de niños fallecidos algo excepcional hasta su publicación (Ludvigsson 2020; Jiang et al. 2020).

Patogenia

Un estudio realizado en China a 2 135 niños dio como resultado la presencia de síntomas leves con el SARS-CoV-2; el 90 % de los infantes eran asintomáticos. Además, se demostró que los niños no se encuentran protegidos en comparación con los adultos. De hecho, tienen las mismas probabilidades de contraer COVID-19; sobre todo los lactantes se agrupan en la población vulnerable en comparación con infantes de mayor edad (Kloc et al. 2020).

Los métodos de transmisión incluyen la respiratoria, por pequeñas gotas transmitidas de persona a persona; vía fecal-oral mediante liberación del virus por las heces; contacto con objetos inanimados o áreas contaminadas conocidas; nosocomial tras la hospitalización, y la vía materno-fetal que aún requiere más estudios. De acuerdo con varios autores, se cree que en los niños la principal vía de transmisión del virus es el estar en contacto con familiares cercanos que presentan la enfermedad, al menos si se toma en cuenta la poca probabilidad de que esta población acuda a lugares concurridos luego del confinamiento (Dong Y. et al. 2020).

El período de incubación en niños varía de entre 5 a 7 días antes de existir síntomas, pero se conoce que es más largo que en los adultos. Por este motivo, se requiere vigilar de cerca a todos los niños sospechosos, ya que sintomáticos como asintomáticos pueden ser transmisores (Salvatore et al. 2020). Otros estudios manifiestan que el riesgo de que los niños presenten la enfermedad es bajo, pero se debe tomar en cuenta que ellos pueden encontrarse asintomáticos y transmitir el virus por un período de incubación de hasta 21 días, porque va desde 5 a 7 días pero con intervalo de 1 a 14 días (Merino-Navarro y Díaz-Periánez 2021).

Las familias deben tomar en cuenta el aislamiento domiciliario para la población pediátrica. Se requiere siempre el uso de las medidas de prevención, de higiene y actividades de diversión necesarias para que puedan desarrollarse. Puede presentarse miedo, pero las enseñanzas y la guía de los padres ayudarán a convivir con esta enfermedad (Merino-Navarro y Díaz-Periánez 2021).

Sintomatología

Existe una clara diferencia de sintomatología entre pacientes pediátricos y adultos. Si bien la gran mayoría de los niños contagiados permanecen asintomáticos, quienes sí presentan síntomas, lo hacen de manera paulatina (rasgo que resultaría de ayuda al momento de realizar diagnóstico diferencial con otras infecciones respiratorias estacionales). Entre los síntomas más frecuentes, se destacan la fiebre y tos seca, reportadas en el 74 % de los niños; les siguen la rinorrea usualmente clara, mialgias y fatiga. En una proporción alta, el único síntoma es la fiebre (Dong Y. et al. 2020).

Al igual que en la influenza, es usual que en los más pequeños se presenten síntomas gastrointestinales como vómito, diarrea, rechazo a la alimentación o simplemente disconfort, solos o en combinación con los síntomas respiratorios descritos. La progresión de las manifestaciones clínicas iniciales suele ser paulatina y los niños que progresan a enfermedad moderada o severa eventualmente lo hacen en alrededor de 4 o 5 días. Esto suele tener variaciones importantes y depende en gran medida de las comorbilidades que presente el huésped (De Souza T. et al. 2020).

En la población pediátrica, el 55 % se presenta de forma asintomática o con sintomatología leve; el 40 % moderada, y el 5 % severa. El 1 % se clasifica como crítica, que está reservada para aquellos que necesitan ventilación mecánica, algún tipo de soporte inotrópico, vaso activo y/o falla multiorgánica.

- Enfermedad leve: cuando se presenta asintomática o con síntomas respiratorios altos o gastrointestinales leves.
- Enfermedad moderada: presentan algún dato de afectación respiratoria baja, como taquipnea (frecuencia respiratoria alta para su edad), datos radiológicos (Rx o TAC) anormales, sin hipoxemia.
- Enfermedad severa: hipoxemia (saturación por debajo de 92 % al aire ambiente), con signos de dificultad respiratoria o, en caso de acompañarse con crisis convulsivas, deterioro de la conciencia, etc. (Dong Y. et al. 2020).

Los factores de riesgo más importantes encontrados en niños que desarrollan las formas graves de COVID-19 son las enfermedades respiratorias crónicas, cardiopatías congénitas, enfermedades neurológicas y degenerativas y padecimientos oncológicos (Hoang et al. 2020).

Un grupo importante de mencionar son aquellos pacientes con síndrome de Down, la enfermedad genética más común en el Ecuador. Según la literatura revisada, tienen cuatro veces más riesgo de presentar formas graves de la enfermedad, y estos tienen 10 veces más riesgo de fallecer (Malle et al. 2020). Además, con los propios de la trisomía 21 el sobrepeso, obesidad, diabetes e hipertensión desde etapas tempranas de la adolescencia, lo que posiblemente los hace más vulnerables.

Comportamiento de la inmunidad pediátrica

La inmunidad innata tiene diversas formas para proteger el organismo, como barreras físicas, químicas y biológicas (piel, tejidos mucosos, células epiteliales, microbiota, componentes celulares, proteínas y citocinas). El sistema innato que se encuentra en el recién nacido se compone de macrófagos y monocitos, componentes celulares con poca respuesta a las sustancias extrañas al encontrarse en desarrollo.

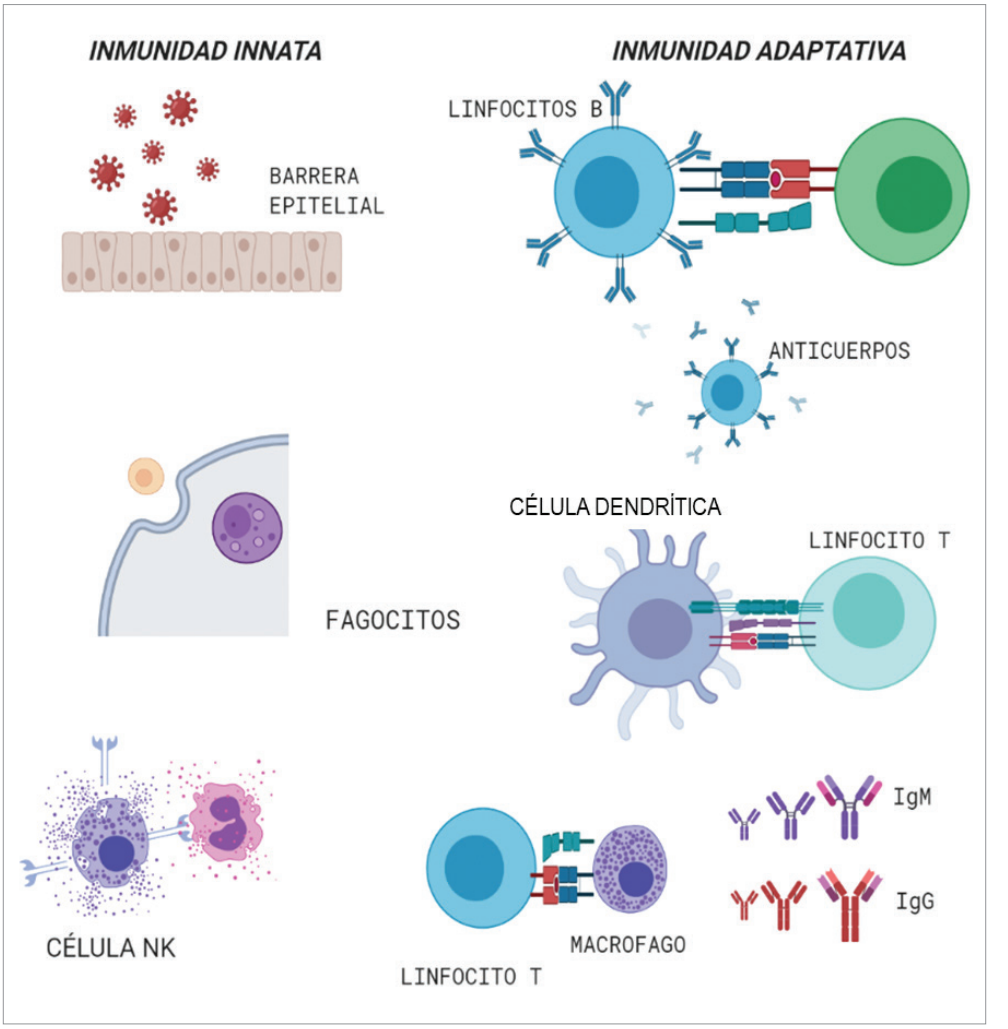
Las citocinas y neutrófilos que se desarrollan en la semana 15 son débiles en contra de bacterias. Las células dendríticas que producen interferón alfa-beta responden de manera débil en contra de los virus y las células asesinas naturales (NK) que liberan toxinas para atacar a patógenos presentan baja actividad citolítica. Solo se da un 50 % de reconocimiento del MHC I en células malignas y poca producción de interleucinas (IL) 2-15 (Kloc et al. 2020).

El sistema adaptativo tiene la capacidad de identificar las toxinas o antígenos de patógenos, ayudando así a controlar su potencial daño y eliminándolas mediante células efectoras llamadas linfocitos. A lo largo de la vida uterina, los fetos presentan un tipo de tolerancia con su madre y viceversa, basado en varios mecanismos. Los linfocitos T reguladores maternos permiten una inmunidad pasiva entre madre/feto; cuando el niño nace, esta inmunidad se va diferenciando y especializando para proteger al individuo en el medio extrauterino. En el recién nacido las células T producen las CD4 y CD8 sin respuesta adecuada frente a los antígenos. Pese a que se han descubierto células que activan neutrófilos antimicrobianos con IL-8, no aseguran una defensa total. Las células B son responsables de generar inmunoglobulinas, anticuerpos circulantes que se encargan de neutralizar acciones de patógeno, pero aún débiles para evadir un patógeno (Kloc et al. 2020).

Las respuestas innatas y adaptativas del sistema inmune en los infantes (Figura XIV-1) se encuentran en desarrollo, se puede mencionar que por ello presentan pocas manifestaciones clínicas. Los sistemas al no encontrarse diferenciados producen poca respuesta y por consiguiente los macrofagos no reaccionan como reaccionarían contra el virus en un adulto. En infantes mayores de 8 años, la susceptibilidad es menor, debido a que la inmunidad reconoce la exposición a patógenos por las vacunas; además desarrolla respuestas por la memoria inmunológica de la madre al contraer enfermedades respiratorias. Existen dos teorías para el SARS-CoV-2. La primera es que el virus requiere gran cantidad de células de angiotensina 2 (ECA 2) para penetrar en el individuo. Un estudio realizado en 305 personas reveló la presencia de estas células en menor cantidad en niños, en comparación con adolescentes de 10 a 17 años, lo cual lleva a creer que por la menor cantidad de estas el virus no logra penetrar en los niños (Bunyavanich et al. 2020). La segunda teoría se basa en la gran presencia de receptores de ECA 2 en neumocitos infantiles como factor protector ante el daño pulmonar (Cristiani et al. 2020).

Figura XIV-1

Diferencias del sistema inmune innato y adaptativo



Manifestaciones clínicas

En niños se han presentado diversos síntomas. Entre los respiratorios, se encuentran la tos, congestión nasal, dolor de garganta, taquipnea y disnea. Los gastrointestinales con dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Los recién nacidos presentan síntomas como tos, aleteo nasal, vómito, diarrea, letargo, disminución en la alimentación e irritabilidad. Al ingreso hospitalario presentaron fiebre, taquipnea, taquicardia, disnea y distrés respiratorio (Di Nardo et al. 2020). En un estudio de 2 914 pacientes pediátricos, cerca del 15 % se encontraban asintomáticos, mientras que el 48 % presentaron tos; 47 %, fiebre; 28,6 %, faringitis; 13,7 % rinorrea-estornudos-congestión; el 7,8 % vómito-náusea, y 10 %, diarrea (Patel 2020).

El síndrome multisistémico pediátrico se ha reportado desde abril del 2020 en Reino Unido, Canadá, Sudáfrica y Europa. La enfermedad presenta varias dudas por asociarse a datos clínicos de enfermedad de Kawasaki, síndromes de liberación de macrófagos y citoquinas; se piensa esto por la respuesta inmunológica anormal en los niños luego de la infección. En mayor porcentaje, los infantes presentan fiebre los primeros días, síntomas gastrointestinales, conjuntivitis, síntomas respiratorios con afectación de membranas mucosas y efectos neurológicos como presencia de letargo y confusión. Como consecuencias graves se incluye el *shock*, insuficiencia respiratoria y compromiso cardíaco (Beth y Friedman 2020).

La edad, las comorbilidades y enfermedades crónicas son los principales factores de riesgo para desarrollar el síndrome inflamatorio multisistémico. Los niños menores de un año tienen tendencia a presentar signos graves de la enfermedad por COVID-19, debido a la predisposición genética en el locus 3p21.31 de unos genes relacionados con esta enfermedad y asociados a grupos de africanos (Ellinghaus et al. 2020).

La cadena de inflamación por el SARS-CoV-2 contiene similitudes con el síndrome de Kawasaki. Al parecer el sistema inmunológico podría causar una respuesta de lesión tanto al corazón como a las arterias vecinas, principalmente las coronarias y daño orgánico multisistémico. Esto se debe a que las propias células del organismo reaccionan generando auto-anticuerpos, complejos que disparan inflamación, antígenos virales que van en contra de células propias del individuo (Jiang et al. 2020).

Diagnóstico y exámenes complementarios

El diagnóstico, al igual que en los adultos, se realiza mediante la detección de reacción de cadena de polimerasa en tiempo real (RT – PCR). Esta muestra se toma mediante hisopado nasofaríngeo, tracto respiratorio inferior, orofaringe o incluso por detección en heces fecales (Dong Y. et al. 2020).

Por el período prolongado de incubación, se presentan dificultades para el diagnóstico en los niños, debido a que en ocasiones los pacientes se presentan asintomáticos y se debe considerar la diseminación por las vías respiratorias superiores e inferiores. El diagnóstico diferencial es de vital importancia, ya que en los infantes la neumonía viral puede deberse a varios patógenos, como virus de influenza, adenovirus, sincitial respiratorio, parainfluenza, metapneumovirus y otros coronavirus.

Laboratorio

En laboratorio, los exámenes sanguíneos como la biometría hemática detallan resultados poco específicos. En una revisión sistemática que detalla informes de casos publicados entre el 24 de enero y 11 de mayo del 2020, con un total de 2572 niños se explica que los leucocitos se encuentran dentro de parámetros

normales en el 65%, la linfocitopenia en el 2 a 3,5 %, neutrofilia o neutropenia en menos del 5 %, plaquetas elevadas, mientras que los reactantes inflamatorios: procalcitonina aumentada del 10 al 13 %, proteína C reactiva, IL-6, dímero D, y CPK fueron los más consistentemente elevados en el transcurso de la enfermedad. Todos estos resultados inespecíficos como determinantes para la enfermedad. La única prueba que nos confirma el diagnóstico es la determinación de ácido nucleico 2019-nCoV en muestras de hisopados nasofaríngeos, orofaríngeos o muestras de sangre. (Hoang et al. 2020; Henry et al. 2020).

Imagenológico

Los hallazgos radiológicos que se han reportado con más frecuencia son las lesiones en parches e infiltrados neumónicos en radiografías de niños infectados. Se encuentra en mayor frecuencia compromiso bilateral seguido de las opacidades. En la tomografía, estudio que se reserva para los pacientes con patología moderada o severa, se encontró patrón de vidrio esmerilado como hallazgo frecuente, sin ser patognomónico de la enfermedad (Rodríguez-Morales et al. 2020).

En un estudio realizado exclusivamente a pacientes que necesitaron ingreso hospitalario, los patrones radiológicos mostraron neumonía intersticial en radiografía y en tomografía computarizada, un patrón descrito como “en vidrio esmerilado” distribuido en parches unilaterales o bilaterales. Cerca del 90 % de las ecografías determinaron un síndrome intersticial pulmonar (Denina et al. 2020).

Tratamiento

El tratamiento no farmacológico incluye medidas de apoyo y aislamiento preventivo. Esto es vital para evitar los contagios en niños con sintomatología leve sin patologías adicionales. Las medidas de prevención se deben recalcar de manera oportuna, con información clara en los consultorios o lugares de primer nivel de atención, para alertar y dar a conocer sobre el correcto lavado de manos y medidas de higiene necesarias. La estancia pediátrica debe encontrarse aislada de pacientes que no logren cumplir con todas las medidas de higiene, sin contar con juguetes que puedan ser fuente de transmisión para contraer el virus. Se requiere de todas las medidas de protección cuando se examine a los pacientes y evitar administrar medicamentos que generen aerosoles. En caso de que los pacientes presentan síntomas claros, se debe recolectar una muestra de orofaringe o nasofaringe. En pacientes con comorbilidades preexistentes, se hace hincapié en medidas preventivas como el distanciamiento de 2 metros, aislamiento de personas con síntomas respiratorios, el correcto lavado de manos, desinfección de instrumentos de uso colectivo, uso de utensilios propios para la higiene personal (Merino-Navarro y Díaz-Periánez 2021) (Figura XIV-2).

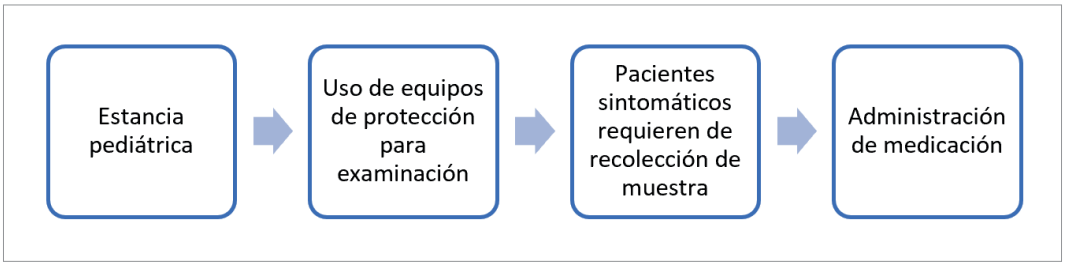
Se han presentado muchas dudas sobre usar mascarillas en edades pediátricas. La OMS recomienda que niños de 12 años en adelante usen mascarilla de manera obligatoria, no así los niños de entre 6 y 11 años, a menos que se encuentren en un lugar con propagación acelerada del virus (OMS 2020).

La telemedicina es una herramienta de gran utilidad al resolver dudas referentes a sintomatología o gravedad de la enfermedad; se ha implementado en muchos hospitales o servicios de emergencia. En España, por ejemplo, en el Hospital Universitario Niño Jesús, tras un estudio de las llamadas enlazadas con pediatras, se determinaron grandes resultados al reconocer signos de alarma, resolver dudas de los padres y derivar los casos al servicio de urgencia. La tecnología puede ayudar a identificar pacientes con signos de gravedad y la atención oportuna ante el deterioro considerable de la salud (Tristán et al. 2021).

Existen circunstancias que se deben tomar en cuenta en los niños con respecto al uso de mascarilla. La edad menor a 2 años, padecimiento de enfermedades respiratorias, presencia de discapacidad, letargia o nivel de conciencia alterada condicionan el uso de la misma. En estos casos no es recomendable usarla por riesgo de asfixia, recordemos que en este grupo etario el retiro y colocación de la mascarilla es complicado. Los menores requieren educación, entrenamiento y en ocasiones ayuda para implementar esta prenda de protección (Chang T. et al. 2020).

Figura XIV-2

Pilares de tratamiento



Hasta el momento no existe tratamiento específico contra el virus, por lo que, al igual que en adultos, está basado en medidas de sostén y en el manejo de las complicaciones. En casos leves no se debe usar medicación antirretroviral porque no se encuentra demostrada su eficacia. La hospitalización, en caso de que se presenten síntomas de gravedad o de complicaciones, compara el monitoreo continuo de signos vitales, saturación de oxígeno, antipiréticos en caso de fiebre, hidratación y reposo. En pacientes graves con neumonía en China se usaron tratamientos contra el virus como el lopinavir/ ritonavir y el interferón alfa pero no se han obtenido resultados de adecuada seguridad y eficacia en niños. (Merino-Navarro y Díaz-Periánez 2021, Shen et al. 2020)

Complicaciones

Afectación miocárdica

Aún no está totalmente establecida la causa fisiopatológica del deterioro cardíaco en los pacientes contagiados de SARS-CoV-2. Sin embargo, una de las hipótesis más estudiadas y aceptadas es la mediada por citocinas inflamatorias, las cuales se encuentran elevadas en la mayoría de los pacientes que sufren daño miocárdico. Esta hipótesis está sustentada, además, por la vasodilatación periférica, que causa la inflamación en los niños con deterioro cardiovascular (comúnmente encontrada en pacientes con enfermedades con respuesta inflamatoria sistémica mediada por citocinas) que presentan las formas más graves de la enfermedad. Otra de las hipótesis postula un daño directo del miocardio causado por el virus. Se encuentran reportes de biopsias de músculo cardíaco en donde se logró aislar el ARN del virus, acompañado de lesión inflamatoria secundaria a este, similares a las encontradas en el 2005 por infecciones virales similares; esto da como resultado miocarditis (Jiang et al. 2020)

La miocarditis es una enfermedad rara en niños; sin embargo, en estos, la mayoría son secundarias a infecciones virales, de los más comúnmente asociados son los coxsackie virus, enterovirus, adenovirus, incluso cepas antiguas de coronavirus. El daño miocárdico se produce por la respuesta inflamatoria desencadenada, la cual causa edema e infiltrado inflamatorio en el miocardio. Esto desencadena disminución de la función sistólica, que puede progresar dependiendo de factores como la edad, estado inmunitario previo, entre otros, a la resolución parcial, miocardiopatía dilatada e incluso a daño miocárdico, disfunción severa e incluso finalmente la muerte (Jiang et al. 2020).

La lesión coronaria en un pequeño porcentaje de casos puede colaborar en el inicio o prolongación del daño miocárdico. El sistema inmunológico podría causar una respuesta de lesión tanto al corazón como a nivel de las arterias de mediano o pequeño calibre (similar a lo visto en la enfermedad de Kawasaki), principalmente las coronarias y daño orgánico multisistémico. Todo esto como resultado de inflamación, antígenos virales que van en contra de células propias (Jiang et al. 2020).

Síndrome multisistémico inflamatorio pediátrico (MIS-C)

Reportada inicialmente en 10 niños de la población italiana de Bérgamo, en el Hospital General, lugar con el más alto índice de contagiados de SARS-CoV-2 en ese momento (Ulloa- Gutiérrez et al. 2020) y posteriormente en Reino Unido y Estados Unidos (Feldstein et al. 2020; Hennon et al. 2020), se trata de una rara enfermedad que comparte similitudes con la enfermedad de Kawasaki, que en algunos casos puede evolucionar rápidamente con datos de shock tóxico, miocarditis o shock cardiogénico. Además, se asemeja a esta por su sintomatología inflamatoria, fiebre, rash cutáneo, ojos rojos y eritema de la mucosa oral. Estos síntomas

pueden estar presentes en forma parcial, mientras en ocasiones predominan los síntomas gastrointestinales (vómito, diarrea y dolor abdominal), neurológicos o cardíacos. Un reporte de 58 niños realizado en el Reino Unido describió los síntomas más relevantes: todos presentaron fiebre de 3 a 19 días, las molestias gastrointestinales fueron los síntomas más constantes con excepción de la fiebre con dolor abdominal (53 %), diarrea (52 %), vómito (45 %), rash cutáneo (52 %), inyección conjuntival (45 %), afectación de mucosas orales (29 %), síntomas respiratorios (21 %), linfadenopatía (16 %), edemas de manos y pies (16 %) (Viner y Whittaker 2020). En los análisis de laboratorio, se evidencian los datos de hiperinflamación característicos con elevación de reactantes de fase aguda como PCR, ferritina, dímero D.

1. Para comprender mejor cómo se presenta, se han establecido tres formas clínicas de este nuevo síndrome (Whittaker et al. 2020):
2. Elevación marcada de los reactantes inflamatorios (Dímero D, Ferritina y PCR), pero con enfermedad leve o moderada
3. Shock y disfunción miocárdica marcada
4. Datos clásicos de enfermedad de Kawasaki

Definición de MIS-C

Se han tomado los criterios de diagnóstico sugeridos por la OMS según lo publicado en World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19 (OMS 2020). Pacientes menores de 19 años con fiebre, de más de tres días de evolución y dos de los siguientes datos clínicos:

- Rash cutáneo, conjuntivitis no purulenta bilateral, o signos e inflamación mucocutánea (manos, pies o mucosas)
- Hipotensión o shock
- Signos cardiovasculares: valorados por eco y/o elevación de troponina I y péptido natriurético cerebral (BNP) / Pro BNP
- Disfunción miocárdica:
  - Pericarditis
  - Miocarditis o
  - Alteraciones coronarias
- Coagulopatía (elevación de TP, TTP Dímero D)
- Problemas gastrointestinales agudos
  - Diarrea
  - Dolor abdominal
  - Vómito

- Elevación de los reactantes de fase aguda
  - PCR
  - VSG
  - Procalcitonina
- Descartar datos de inflamación originados en otros sitios
  - Sepsis bacteriana
  - Síndrome de shock tóxico (SST) causado por estreptococo o estafilococo
- COVID – 19 positivo en el paciente o familiar cercano con el que el paciente haya tenido contacto previo por medio de:
  - PCR - RT
  - Antígenos / Anticuerpos

Diagnóstico diferencial del MIS-C

- Sepsis de causa bacteriana
- Infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión en población no inmunizada).
- Abdomen agudo
- SST estreptocócico o estafilocócico
- Miocarditis por otros microorganismos
- EK no relacionada con SARS-CoV-2
- Reacción de hipersensibilidad a fármacos (síndrome de Stevens Johnson)
- Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes)
- Linfohistiocitosis hemofagocítica primarias o secundarias

Factores de riesgo de severidad

Dos factores han demostrado ser importantes predictores de enfermedad grave:

- Edad: mayores de 12 años
- Niveles de ferritina > De 1400 UG/dl

Manejo inicial

Todo paciente diagnosticado de MIS-C debe ser ingresado a UCIP o UCI, dependiendo de la edad y la disponibilidad de la institución.

Las medidas iniciales son las siguientes (Verdoni et al. 2020):

- Canalización de vía venosa de buen calibre para administrar líquidos de manera rápida, de ser necesario.

- Iniciar la administración de líquidos IV de inmediato con valoraciones frecuentes del estado hídrico.
- Estudios de laboratorio de ingreso:
  - Biometría hemática, PCR, VSG, procalcitonina, LDH TP, TP, hemo y urocultivo, urea, creatinina, ferritina, dímero D, BNP, troponinas, albúmina, fibrinógeno, examen de orina elemental y microscópico.
  - Se debe confirmar por PCR-RT para COVID-19 si no cuenta con estudio reciente.
- Exámenes de imagen:
  - Rx de tórax o TAC de tórax (si hay datos de compromiso respiratorio)
- Ecocardiograma:
  - Se realizará ecocardiograma al momento del diagnóstico, en presencia de deterioro y cada dos semanas dependiendo del estado de salud del paciente y sus datos de seguimiento clínicos, laboratorio, imagen, etc.
  - Los estudios de los casos con enfermedad COVID-19 activa (PCR, IgM positivas) se realizarán con el equipo de protección personal necesario y completo, el cual deberá ser proporcionado por el servicio en el que se encuentre cada paciente.
- Electrocardiograma: debido a la alta tasa de alteraciones electrocardiográficas que apoyan el diagnóstico de afectación cardíaca en varias de sus formas, se debe solicitar el estudio de ECG completo a todos los pacientes al ingreso y semanalmente de ser considerado positivo para MIS-C.

Manejo del paciente

- La valoración inicial debe enfatizar en el estado hemodinámico (con función cardíaca), shock, estados de hipovolemia y el proceso inflamatorio.
- Pacientes con dilatación, aneurismas o aneurismas gigantes (z score > 10) deben ser tratados según el protocolo para esta condición.
- Pacientes con datos confirmados de trombosis y/o fracción de eyección menor de 35 % deberán iniciar anticoagulación desde su diagnóstico hasta por al menos dos semanas posterior al alta hospitalaria.

Tratamiento inmunomodulador

- Inmunoglobulina intravenosa: se utiliza en dosis de 2 g/kg. Con una segunda dosis a las 36 horas de la primera si persiste la fiebre o se incrementan los valores de laboratorio de inflamación.
- Corticoides sistémicos: se ha demostrado que administrar corticoides es favorable cuando se usan en pacientes con mala respuesta las dosis iniciales de inmunoglobulina IV y en aquellos con factores de riesgo de presentar alteraciones coronarias.

- Tocilizumab (bloqueador de IL – 6): aún en estudio, a pesar de estar incluido en el protocolo de manejo en varios países. Se ha demostrado que podría acelerar la aparición de aneurismas coronarios.

Datos ecocardiográficos de MIS-C

- Valoración hemodinámica:
  - Valorando la colapsabilidad o la distensibilidad de la VCI (dependiendo de la respiración espontánea o no)
  - Tamaño del VI
- Disfunción miocárdica:

  Parámetros de función ventricular sistólica y diastólica izquierdas:
  - FEVI (Simpson)
  - Fracción de acortamiento
  - Relación E/A mitral
  - Doppler tisular lateral y septal,
- Pericarditis / miocarditis
- Alteraciones coronarias

Se tomarán en cuenta la ecogenicidad de las paredes coronarias y las alteraciones en el diámetro interno de las coronarias, catalogando las lesiones según el «z score» y de acuerdo el sistema sugerido por McCrindle.

Recomendaciones

La Sociedad Española de Urgencias de Pediatría sugiere, por los casos ya presentados y experiencia de personal en manejo de esta patología (Dingens et al. 2021):

- Adecuar un sistema de triaje, de preferencia ubicados al exterior de las instalaciones, donde se identifique a pacientes con síntomas respiratorios.
- Educar a la población pediátrica y a sus padres sobre el uso correcto de la mascarilla, el adecuado lavado de manos, manejo de desechos y distanciamiento social.
- Informar de manera constante al entorno familiar los efectos de la enfermedad en los niños para identificar signos de alarma, dar a conocer números disponibles de salud pública para garantizar atención de calidad y evitar aglomeración en las casas de salud.
- Evitar usar instrumentos que generen aerosoles. Si se requiere nebulización, debe efectuarse en un lugar apartado, con ventana que dé hacia el exterior.
- Realizar prueba PCR para pacientes que requieran hospitalización para ubicarlos en alas «COVID» o «no COVID».
- En servicios de emergencia de preferencia se deberá evitar tomar muestras nasofaríngeas o respiratorias.

CAPÍTULO XV

Embarazo y COVID-19

Samanta Landázuri Navas
Hugo Sánchez San Miguel
María de Lourdes Noboa Lasso
Dayra Navarrete Santacruz[1]

1 Todos los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

El virus del SARS-CoV-2 ha tenido un impacto global importante en pocos meses, y ha cambiado de manera drástica el estilo de vida, así como las condiciones económicas, salubres y emocionales de la población. Según el Centro de Control de Enfermedades (CDC), la pandemia actualmente es un problema de salud para la población en general, pero existen poblaciones especiales que están en mayor riesgo de presentar complicaciones y/o cuadros de infección más severa en general. En este grupo se encuentran las personas inmunocomprometidas, con comorbilidades, pacientes de la tercera edad y mujeres embarazadas (CDC 2021).

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha emitido un comunicado de Alerta Epidemiológica sobre las pacientes embarazadas y en riesgo de infectarse por SARS-CoV-2. Los datos recopilados más recientes, a febrero 2021 (Tabla XV-1), demuestran que en Latinoamérica se han registrado 156 988 casos de mujeres embarazadas e infectadas por el virus, con 940 casos fatales (OPS/OMS 2021).

Tabla XV-1

Número acumulado de mujeres embarazadas positivas a SARS-CoV-2, número de defunciones y tasa de letalidad, por país. Actualización a febrero de 2021

País	Número de embarazadas positivas a SARS-CoV-2	Número de defunciones entre embarazadas positivas a SARS-CoV-2	Tasa de letalidad (%)
Argentina	8 698	45	0,52 %
Bahamas	16	1	6,25 %
Bolivia	1 946	31	1,59 %
Belice	103	2	1,94 %
Brasil	5 381	289	5,37 %
Chile	7 322	1	0,01 %
Colombia	7 695	58	0,75 %
Costa Rica	393	3	0,76 %
Cuba	230	0	0,00 %
Ecuador	1 738	25	1,44 %
El Salvador	269	9	3,35 %
Estados Unidos de América	64 075	74	0,12 %

País	Número de embarazadas positivas a SARS-CoV-2	Número de defunciones entre embarazadas positivas a SARS-CoV-2	Tasa de letalidad (%)
Guatemala	1 834	22	1,20 %
Haití	76	4	5,26 %
México	13 059	266	2,04 %
Panamá	1 289	7	0,54 %
Paraguay	692	1	0,14 %
Perú	41 403	76	0,18 %
República Dominicana	323	19	5,88 %
Uruguay	82	0	0,00 %
Venezuela	364	7	1,92 %
Total	**156 988**	**940**	**0,60 %**

Fuentes: Centro Latinoamericano de Perinatología, Salud de la Mujer, y Reproductiva (CLAP/SMR). Información compartida por los Centros Nacionales de Enlace para Reglamento Sanitario Internacional (RSI) o publicada en los sitios web de los Ministerios de Salud, Agencias de Salud o similares y reproducidos por la OPS/OMS (2021).

Para conocer los posibles riesgos que puede producir el virus SARS-CoV-2 en la población de mujeres embarazadas, debemos comprender que el embarazo, como tal, es un estado inmunológico complejo. Cuando ocurre el proceso de fecundación, el cuerpo humano entra en un estado de adaptación fisiológica e inmunológica. El sistema inmune cuenta con varios mecanismos de defensa contra patógenos y microorganismos externos. Además, el sistema inmune cumple una función importante en el embarazo desde el momento de la unión entre óvulo y espermatozoide (Alberca et al. 2020).

Un estudio confirmó que las células asesinas naturales, células del sistema innato y células dendríticas son de gran importancia al implantarse el óvulo fecundado en el útero. Si el sistema inmune es suprimido, el proceso de la implantación del embrión no se lleva a cabo. Después del proceso de fecundación, el cuerpo humano pasa por varios cambios, entre ellos los estados proinflamatorios al inicio del embarazo para lograr una implantación y placentación exitosa. Luego pasa a un estado antiinflamatorio en el que el embrión puede desarrollarse y volver a un estado proinflamatorio al momento del parto. Por esto, se llegó a la conclusión de que, al contrario de lo que se podría pensar, el sistema inmune en el embarazo no disminuye su función, sino que, al contrario, está activo y es cuidadosamente modulado (Cardonne et al. 2020).

Mor y Cárdenas describen el embarazo como un proceso fundamental para conservar la especie humana, por lo que el cuerpo está programado para proteger al embrión y a la madre en este estado tan complejo. Una posible infección por SARS-CoV-2 no es una excepción (Mor y Cárdenas 2010).

Históricamente, dentro de la familia de los coronavirus hemos visto el desarrollo del SARS (virus de síndrome respiratorio agudo severo), en 2003, o el

MERS (síndrome respiratorio agudo por virus del Medio Oriente) en 2012. Ambas, con gran potencial infeccioso, demostraron mayor impacto y severidad en la población obstétrica (Castro et al. 2020).

Se dispone de información actualizada diariamente sobre las consecuencias de la infección del SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas, que al momento no han demostrado mayor riesgo de contagio. Sin embargo, en ciertos casos se han evidenciado mayores complicaciones por el virus en esta población especial, en comparación con la población en general. Es importante conocer, como base, los cambios propios del embarazo, tanto fisiológicamente como inmunológicamente, para dar atención de calidad y manejo en base a evidencia a las pacientes embarazadas (Castro et al. 2020).

Adaptaciones fisiológicas propias del embarazo

El cuerpo femenino, luego de producirse la fecundación, que se describe como la unión exitosa del óvulo y el espermatozoide, entra en una serie de cambios fisiológicos adaptativos para proporcionar un ambiente adecuado para que el embrión pueda implantarse y desarrollarse. Las adaptaciones tienen como función primordial mantener vivo al producto de la fecundación y preparar a la madre para suplir la demanda nutricional, hemodinámica, respiratoria y energética que conlleva el desarrollo de un nuevo ser humano (Ojeda González et al. 2011). A continuación, se anotan las principales adaptaciones.

Cardiovasculares y hematológicas

El corazón cambia de posición debido a la elevación del diafragma a medida que el útero crece. Por eso, al realizar el examen físico, el latido cardíaco apical se encuentra más lateral y el diámetro transverso se ve agrandado en exámenes de imagen. En ciertos pacientes se pueden observar alteraciones del ritmo en el electrocardiograma o soplos fisiológicos. El gasto cardíaco y el volumen sanguíneo aumenta entre 30 y 50 %, al igual que la masa eritrocitaria, para suplir la demanda de oxígeno en el embarazo. Debido al aumento de volumen plasmático, se ha demostrado una caída de la albúmina sérica que favorece al edema generalizado. Esta última adaptación genera en la paciente anemia por dilución y deficiencia de hierro, por lo que es importante recurrir a suplementos de hierro durante esta etapa (Ojeda González et al. 2011).

En conjunto con los cambios hemodinámicos, el embarazo es considerado un estado de hipercoagulación. Los niveles en plasma de fibrinógeno, factores de coagulación VII, VIII, X y XII están aumentados. La función de estos cambios es proteger a la madre de potenciales sangrados y la inminente pérdida de sangre en el parto, pero al mismo tiempo pueden aumentar el riesgo de eventos trombóticos en la madre (Ojeda González et al. 2011).

Gastrointestinales

Debido al constante cambio del balance hormonal durante la gestación, el músculo liso es el más influenciado, especialmente por la progesterona. La madre presenta aumento de salivación, asociado al aumento de náuseas. El pH de la cavidad oral se torna más ácido, y la predispone a caries y desgaste del esmalte dental. Se evidencia hipertrofia de encías debido a la fuerte carga hormonal. El reflujo gastroesofágico es común en el embarazo, ya que el vaciado gástrico es más lento, la presión abdominal aumenta debido al crecimiento del útero, existen alteraciones de tono de los esfínteres esofágico (disminuido) y gástrico (aumentado). Además, cambia la amplitud de las ondas peristálticas del esófago (Ojeda González et al. 2011).

Renales

El sistema renal se ve proporcionalmente influenciado por los cambios cardiovasculares y hemodinámicos, por lo que el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular aumentan entre el 50 y 60 % en las pacientes embarazadas. El sistema renina-angiotensina-aldosterona se encuentra activo; predispone a la absorción de agua y sodio en el túbulo colector renal, que favorece la retención de líquido y el aumento del volumen plasmático. Como consecuencia de este aumento de plasma sanguíneo, la depuración de creatinina aumenta, mientras disminuyen los niveles séricos de la creatinina y el nitrógeno ureico, ambos marcadores de función renal. Otras adaptaciones fisiológicas renales son la glucosuria y la proteinuria. El riñón tiene la función de controlar el estado ácido base del cuerpo humano y en el embarazo la excreción de bicarbonato aumenta para compensar la alcalosis respiratoria que se presenta en la paciente embarazada (Ojeda González et al. 2011).

Musculoesqueléticos

Los niveles hormonales sistémicos causados por la relaxina favorecen la relajación ligamentosa, que es necesaria para las articulaciones sacro coccígea, pélvica y púbica, para albergar al feto y favorecer su expulsión al momento del parto. Los cambios principales son ensanchamiento del pubis e hipermovilidad de la pelvis. La caja torácica aumenta sus diámetros anteroposterior y transverso entre 4 y 7 cm, debido a la elevación del diafragma por el crecimiento uterino.

El útero, el músculo con más importancia en el embarazo, desde el momento de la fecundación pasa por una serie de adaptaciones, todas para favorecer el ambiente de desarrollo y protección del embrión. El peso de este en una paciente no gestante se encuentra entre los 40 y 60 gramos, y durante el embarazo puede llegar a pesar entre 700 y 1000 gramos. Los principales cambios son la hipertrofia e hiperplasia muscular, al igual que el aumento en la vascularización para suplir las necesidades del nuevo ser humano que se desarrolla en él (Ojeda González et al. 2011).

Respiratorias

Cuando hablamos de las adaptaciones respiratorias de la paciente embarazada (Figura XV-1), debemos tomar en cuenta que muchas de ellas pueden favorecer al riesgo de contagio de enfermedades respiratorias y actualmente, al estar cursando por la pandemia del SARS-CoV-2, se vuelven de mayor importancia. Entre ellas tenemos la elevación del diafragma a medida que aumenta el crecimiento del feto. La demanda metabólica y de oxígeno del cuerpo es mayor, entre 20 y 30 %, por lo que la paciente embarazada es más sensible a la hipoxia.

Los volúmenes y capacidades pulmonares también se ven alterados por la estimulación del centro respiratorio central causado por la progesterona. La ventilación pulmonar aumenta y lleva al cuerpo en un estado ácido base de alcalosis respiratoria por hiperventilación (pH >7.40), la PaCO2 disminuye (entre 29-31 mmHg) y la PaO2 aumenta (>100 mmHg). A medida que el útero y el feto crecen, el desplazamiento de órganos internos es mayor, por lo que puede acortarse la respiración y generarse un mayor esfuerzo respiratorio. El volumen residual y la capacidad residual funcional son los más afectados, pues disminuyen. Otros síntomas comunes en la paciente embarazada son la congestión nasal, la acumulación de secreciones en la faringe y en algunos casos edema de la epiglotis. Debido a estos cambios respiratorios y pulmonares, se ha demostrado que la paciente embarazada es más susceptible a infecciones por patógenos respiratorios, como fue evidenciado en la epidemia de la gripe H1N1 en 2009, en la cual hubo un aumento en las admisiones hospitalarias en esta población en particular (Castro et al. 2020).

Figura XV-1

Adaptaciones respiratorias en el embarazo



Fuente: Adaptado de Castro et al.2020.

Adaptaciones inmunológicas en el embarazo

Durante el embarazo, el sistema inmune entra en un estado de adaptación única que permite la tolerancia de moléculas y material genético paterno en la formación del embrión; al mismo tiempo, se mantiene activo para cumplir su función protectora con la madre y al bebé. El equilibrio de estos estados puede alterarse en una infección bacteriana o viral materna, que puede generar efectos amenazantes para el feto (Armenta Martínez et al. 2011).

- Las principales adaptaciones que sufre el sistema inmune durante el embarazo son las siguientes:
- Disminución en la quimiotaxis y adherencia de neutrófilos. Los macrófagos favorecen las reacciones TH2 para la protección ante infecciones uterinas.
- Las células asesinas naturales aumentan en el primer trimestre y su función es cooperar con el trofoblasto extravelloso y en la remodelación vascular para formar arterias espirales en los procesos de implantación y placentación, pero disminuyen en el segundo y tercer trimestre.
- Reducción en células T (CD3, CD4 y CD8) y células B durante el embarazo. A pesar de que las células B tienen menor respuesta durante el embarazo, la reacción ante las vacunas sigue siendo efectiva.
- Expresión aumentada de moléculas de adhesión (CD11a, b y CD54).
- Aumento en la producción de citocinas (IL-1B e IL-12) y disminución en la secreción de (TNF-α).
- Incremento de C3a, C4a y C5a del complemento durante el embarazo. Todas estas adaptaciones modulan la respuesta inmune. Durante el embarazo se pasa de un estado proinflamatorio en el primer trimestre, a un estado antiinflamatorio en el segundo trimestre y un nuevo estado proinflamatorio en el tercer trimestre (Armenta Martínez et al. 2011).

Infección por SARS-CoV-2 en pacientes embarazadas

Los cambios hormonales, fisiológicos e inmunes que se generan durante el embarazo pueden favorecer las infecciones en la paciente embarazada. En general, esta población presenta mayores tasas de complicaciones e índices de mortalidad en infecciones virales respiratorias (Cardonne et al. 2020)

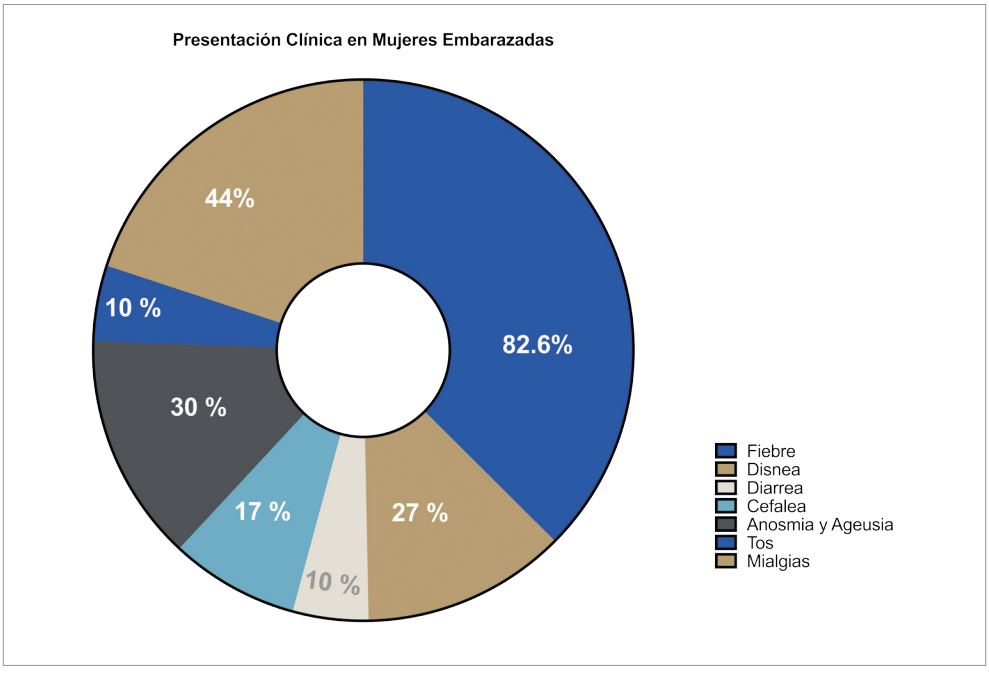
En la pandemia de la gripe H1N1 en 2009, las pacientes embarazadas que contrajeron la infección desarrollaron cuadros más severos de síndrome respiratorio agudo y una mayor tasa de mortalidad. El virus, a pesar de colonizar la vía aérea, despertaba una respuesta de citocinas inflamatorias a nivel sistémico, que resultaba en abortos o partos pretérmino. Durante la epidemia del SARS, en 2003, se documentó un mayor riesgo de neumonías severas y aumento en la

mortalidad de las pacientes obstétricas. En la epidemia del MERS, durante 2012, la información en esta población fue limitada. Se asociaron a este virus casos de abortos espontáneos al quinto mes de embarazo y cuadros de neumonía más severos que en el resto de la población (González-de la Torre et al. 2020).

Hoy en día, la información acerca de los resultados de la infección por SARS-CoV-2 en el embarazo se actualiza diariamente. Los estudios y revisiones sistemáticas realizadas han presentado los cuadros y características de infección que se resumen en la figura XV-2.

Figura XV-2

Presentación clínica en pacientes embarazadas infectadas con COVID-19



Fuente: Adaptada de González-de la Torre et al. 2020.

En la población de pacientes embarazadas infectadas por el virus, la mayoría presenta síntomas leves o moderados y solo el 20 % progresa a una infección severa. La presentación más frecuente de la infección en el embarazo es en forma de neumonía (91,8 %). Hasta el momento, los estudios no han demostrado relación entre la infección por el virus y el aumento de la tasa de aborto espontáneo ni malformaciones en ninguno de los trimestres, pero se ha reportado aumento en el índice de partos pretérmino (22,3 %) y el ingreso del neonato a UCI (38,3 %). Se reportó un solo caso de muerte neonatal (0,4 %) y casos de infección por el virus en 13 neonatos, sin tener en claro si la transmisión fue vertical (Castro et al. 2020).

Una revisión sistemática evidenció complicaciones maternas postparto, como un aumento en el ingreso a UCI (5,9 %) y requerimiento de ventilación mecánica (4 %), sin casos de muertes maternas por el virus (González-de la Torre

et al. 2020). Según el CDC, los resultados demostraron que las pacientes con mayor incidencia fueron de ascendencia hispana o latina, con el 37 % del total de infectadas (CDC 2020b).

En el laboratorio se han observado cambios en los estudios analíticos de las pacientes embarazadas, como leucopenia a expensas de linfocitos, aumento de la PCR, elevación de las transaminasas y proteinuria. En casos de severidad, existe aumento de la LDH, ferritina, dímero D o troponina-I; además, muchos casos graves han progresado a síndrome de distrés respiratorio, sobreinfección bacteriana, sepsis y shock séptico. Otras complicaciones incluyen fibrosis pulmonar y eventos trombóticos. Como marcadores de pronóstico se ha considerado a la ferritina, troponina-I y dímero -D (Valdés-Bango et al. 2020).

Clasificación y criterios de severidad

Guías de manejo y protocolo han clasificado la infección por SARS-CoV-2 en la población general, que puede aplicarse para la población obstétrica también. A continuación, revisaremos los criterios de clasificación, ingreso hospitalario, ingreso a unidad de cuidados intensivos y manejo de la paciente embarazada según la *Guía de actuación para el manejo de la infección por COVID-19 durante en el embarazo* (Tabla XV-2).

Tabla XV-2

Clasificación de la infección por SARS-CoV- 2 en población obstétrica

Clasificación	Criterios

Infección leve	• Sintomatología restringida a vía aérea alta
	  • Tos
	  • Dolor de garganta y al tragar (odinofagia)
	  • Rinorrea o congestión nasal
	• Asociada o no a síntomas generales como fiebre o dolor muscular.
	• Puntuación de 0 en escala de CURB 65

Infección moderada	• Neumonía leve confirmada mediante RX de tórax y sin signos de gravedad • Saturación de oxígeno >90 % • Puntuación de CURB 65 ≤1

Infección grave	• Neumonía grave más uno o más de estos criterios:
	  • Disfunción de ≥ 1 órgano
	  • Saturación de oxígeno < 90 %, FR ≥ 30, necesidad de vasopresores
	• Distrés respiratorio. Cuadros clínicos o radiológicos:
	  • Disnea
	  • Retracción intercostal o uso de musculatura respiratoria accesoria
	  • Infiltrados bilaterales en radiografía de tórax junto a la evidencia de déficit de oxigenación arterial (índice de $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ —si PaO_2 no disponible— o $PaO_2/FiO_2 \leq 300$)
	• Sepsis. Disfunción orgánica demostrada en la escala de Sepsis-related, Organ Failure Assessment (SOFA), considerándose grave > 2 puntos
	• Shock séptico. Hipotensión arterial resistente a infusión salina con requerimiento de vasopresores para mantener PAM ≥ 65 mmHg y lactato ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia

Fuente: Valdés-Bango et al. 2020.

Los criterios de ingreso hospitalario de la paciente embarazada se presentan en la tabla XV-3.

Tabla XV-3

Criterios de ingreso hospitalario en población obstétrica

Criterios de ingreso Hospitalario
• Fiebre persistente > 38 °C a pesar de paracetamol • Radiografía de tórax con signos de neumonía • Gestantes con comorbilidades (HTA crónica, EPOC, Diabetes pregestacional, inmunosupresión, entre otros) • Escala de gravedad CURB-65 con puntuación total ≥ 1(cada ítem puntúa 1): **C** → Confusión aguda **U** → Urea > 19 mg/dl **R** → ≥ 30 RPM **B** → Presión sistólica ≤ 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg **65** → Edad ≥ 65 (no aplica)

Fuente: Valdés-Bango et al. 2020.

Los criterios de ingreso a la unidad de cuidados intensivos se resumen en la tabla XV-4.

Tabla XV-4

Criterios de ingreso a UCI en población obstétrica

Criterios de ingreso a UCI. (1 mayor o 3 menores)
Mayores • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Shock con necesidad de vasopresores
Menores • Frecuencia respiratoria > 30PaO_2 / FiO_2 < 250 • Infiltrados multilobares • Confusión/desorientación • Uremia (BUN > 20 mg/dl) • Leucopenia< 4.000 células/mm^3 • Trombocitopenia: plaquetas < 100.000 células/mm^3 • Hipotermia: temperatura central < 36 °C • Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos

Fuente: Valdés-Bango et al. 2020.

Tratamiento y manejo

Debido a la aparición de este virus en noviembre del 2019, actualmente no se cuenta con un tratamiento definitivo ni específico contra la infección por el virus del SARS-CoV-2 (OMS 2021). La información se actualiza diariamente y se realizan estudios a nivel mundial para recopilar información sobre el mejor manejo y tratamiento farmacológico contra el virus. Se ha evidenciado que el manejo de la paciente embarazada debe ser igual al de la población general,

pero teniendo en cuenta las recomendaciones propias en esta población. Según Valdés-Bango (2020), se han descrito las recomendaciones para el apropiado manejo de la paciente embarazada con diagnóstico de COVID-19 positivo.

Manejo de pacientes con sintomatología leve

La gran mayoría de pacientes con diagnóstico de enfermedad por COVID positivas desarrollará una infección leve, la cual puede ser manejada en forma ambulatoria. Se recomienda:

- Reposo, hidratación adecuada y control de la temperatura
- Antipiréticos en caso de ser necesario (paracetamol hasta un máximo de 1g cada 6 horas)
- Aislamiento domiciliario con las debidas medidas de higiene y aislamiento del resto de familiares
- Tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular por 10 días en casos confirmados
- Signos de alarma como desarrollo de disnea o dificultad respiratoria, fiebre alta resistente a hipertérmicos
- Controles periódicos con médico de cabecera (Valdés-Bango et al. 2020)

Manejo de pacientes con sintomatología moderada y grave

Aquellas pacientes que cumplen con los criterios de clasificación de infección moderada a grave y/o con comorbilidades que cumplen con los criterios de ingreso a hospitalización requerirán de monitoreo continuo de presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno. Su manejo debe ser realizado por un equipo multidisciplinario, entre ellos un obstetra, infectólogo y anestesiólogo (Valdés-Bango et al. 2020) .

Tratamiento farmacológico

Las últimas guías de manejo basado en evidencia recomiendan el siguiente tratamiento farmacológico en pacientes que cumplen con criterios de ingreso:

- Combinación de inhibidores de la proteasa como lopinavir + ritornavir 100 mg/25 mg, 2 comprimidos, vía oral cada 12h, por 7-14 días. Interferón β o α. 3 dosis de 8 millones de UI a días alternos durante la primera semana desde el inicio de síntomas.
- En caso de sospecha de sobreinfección bacteriana: ceftriaxona 1-2g, intravenosa cada 24 h + teicoplanina 400 mg intravenoso cada 12h por 3 dosis.
- En los casos severos, se debe valorar la administración de metilprednisolona o tocilizumab.

- Tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular (HBPM) calculado por peso a todas las embarazadas confirmadas de infección por COVID-19.
- Gestante con factores de bajo riesgo trombótico: HBPM profiláctica durante el ingreso y 30 días posteriores al alta.
- Gestante con alto riesgo trombótico: HBPM profiláctica durante ingreso, en el resto del embarazo y 6 semanas posparto.
- Oxigenoterapia: se ajustará la FiO2 , partiendo de gafas nasales hasta la utilización de Ventimask al 0,4-40 %, para mantener una oxigenación adecuada con saturaciones mayores al 91 %.
- Soporte ventilatorio con CPAP: en pacientes con disnea moderada-grave y uso de musculatura respiratoria accesoria y/o taquipnea > 30 rpm, bajo indicación de anestesiología.
- Maduración pulmonar fetal con corticosteroides: según la evaluación del neonatólogo e infectólogo.
- Finalización del embarazo: en casos de pacientes inestables y/o con pérdida del bienestar fetal, se realizará la inducción del parto con prostaglandinas de liberación continua o se realizará una cesárea.

Si las medidas de manejo previas no son suficientes o la paciente presenta un deterioro de salud, se recomienda valorar el ingreso a UCI (Valdés-Bango et al. 2020).

Alta hospitalaria

Los criterios de alta hospitalaria en pacientes con infección por el virus del SARS-CoV-2 se resumen a continuación:

- Paciente infectada que haya superado los 7-10 días desde el inicio de síntomas y presente criterios de estabilidad clínica: temperatura, saturación de oxígeno basal ≥ 94 %, sin alteraciones del estado mental y capacidad para la ingesta oral.
- Analítica de laboratorio: recuento linfocitario normal o en aumento respecto al valor basal, PCR, ferritina y LDH normales o en descenso) (Valdés-Bango et al. 2020).

Parto y COVID-19

Es importante saber que el parto debe ser individualizado según las condiciones de la paciente, del feto y de la semana de gestación. En pacientes infectadas se mantienen las recomendaciones obstétricas generales (González de la Torre et al. 2020).

- Se favorecerá el parto vaginal de ser posible. La paciente permanecerá con mascarilla durante todo el proceso. Se recomienda utilizar el mínimo personal necesario para una atención de calidad durante el parto y disminuir el riesgo de contagios.
- Se recomienda la monitorización electrónica continua del bienestar fetal durante el parto.
- Las muestras de tejidos deben ser consideradas y manejadas como potencialmente infecciosos.
- Se recomienda minimizar las exploraciones vaginales.
- Los cuidados inmediatos del neonato se realizarán en la misma sala de parto. Se deben considerar los beneficios y potenciales riesgos del contacto piel a piel, siendo la madre quien decida tras recibir toda la información, tomando en cuenta las medidas de prevención.
- En caso de realizarse una cesárea, según criterios obstétricos o empeoramiento del estado materno, se recomienda la anestesia neuroaxial para evitar los posibles riesgos de contagio por aerosoles en la manipulación de la vía aérea durante la inducción de la anestesia general.
- El posible riesgo de contagio vertical no es indicativo de cesárea (González-de la Torre et al. 2020).

Transmisión materno-fetal

La principal interrogante en la población de pacientes embarazadas se centra en el posible riesgo de contagio o transmisión materno-fetal. Se han realizado varios estudios en muestras de líquido amniótico, placenta, leche materna y secreciones, y hasta el momento no se ha documentado transmisión vertical. El riesgo parece similar a las anteriores epidemias del SARS y MERS, en las que no se demostró contagio por este medio (Valdés-Bango et al. 2020; González-de la Torre et al. 2020).

En varios casos se identificó el virus del SARS-CoV-2 en el neonato sólo mediante la determinación de anticuerpos IgG, pero debemos suponer que la inmunoglobulina atravesó la barrera placentaria, por lo que su presencia no es suficiente para demostrar infección (Cabero-Pérez et al. 2020).

Hasta el día de hoy se conoce que no es común la infección de neonatos nacidos de madres COVID-19 positivo. Según el CDC, varios neonatos a nivel mundial han dado resultado positivo a la infección por el virus, pero es desconocido si se infectaron antes, durante o después del nacimiento, al estar en contacto con un familiar infectado.

Los neonatos infectados en la mayoría de los casos presentan un cuadro clínico leve o asintomático; sin embargo, también se han registrado escasos reportes sobre neonatos con cuadros severos (CDC 2021).

Se ha observado que la transmisión vertical de SARS-CoV-2 es posible, y parece ocurrir en una pequeña cantidad de mujeres con COVID-19 en el tercer trimestre (hasta un 3,2 %); se demostró en pacientes embarazadas mediante hisopado nasofaríngeo de los recién nacidos, en sangre de cordón umbilical, en análisis de muestras placentarias, en hisopado anal o rectal, y en serología. Las tasas de infección son similares a otros patógenos que causan infecciones congénitas, Sin embargo, debido a la falta de información de la transmisión en el primer trimestre, no es posible evaluar adecuadamente la transmisión vertical en el inicio del embarazo, y los riesgos potenciales de morbimortalidad fetal (Kotlyar 2020).

Patología de la placenta

La placenta es un órgano sumamente importante en el embarazo, pues cumple funciones de nutrición, oxigenación, barrera, función hormonal y control del desarrollo y crecimiento fetal. Existen diversas patologías placentarias que pueden poner en riesgo el bienestar fetal (Alberca et al. 2020).

Al centrarnos en las consecuencias de infecciones virales respiratorias como el SARS, se observó que en la infección aguda la placenta presenta acúmulos de fibrina perivellosa o subcoriónica. En dos pacientes recuperadas del virus del SARS se encontraron grandes zonas de vellosidades avasculares y microinfartos. Ninguna de las placentas estudiadas presentó procesos inflamatorios (Alberca et al. 2020).

En un estudio realizado en tres placentas de pacientes infectadas por SARS-CoV-2, se encontraron deposiciones de fibrina dentro y alrededor de las vellosidades con nódulos sincitiales, además de microinfartos en una de las placentas y un corangioma en otra. Todas las placentas fueron negativas a los exámenes de amplificación de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2. Otros estudios demostraron defectos de perfusión maternal como arteriopatía decidual, necrosis fibrinoide e hipertrofia arteriolar (Shanes et al. 2020).

El virus del SARS-CoV-2 ha demostrado afinidad por los receptores ECA 2, y en las células del sincitiotrofoblasto estos receptores son altamente expresados, sobre todo en los primeros meses del embarazo, cuando incrementan el riesgo de infección por el virus. Se ha demostrado que el virus requiere de una proteasa de serina (TMPRSS2) para la entrada viral (100, 116). Esta proteasa se encuentra presente, pero con expresión baja o indetectable en el primer trimestre del embarazo, por lo que esta asociación de los receptores ECA 2 y TMPRSS2 aumenta la afinidad del SARS-CoV-2 y predispone a patología placentaria (Alberca et al. 2020).

Lactancia materna

El cuerpo humano requiere de varios componentes y nutrientes para mantenerse saludable, y el recién nacido tiene una alta demanda de estos compuestos para desarrollarse, crecer y estar protegido luego del nacimiento. La lactancia materna no tiene como finalidad sólo nutrir al infante, sino también crea un vínculo emocional entre madre e hijo (Cardonne et al. 2020; E-Mora et al. 2021).

Debido a la pandemia a la que nos enfrentamos, han surgido varias interrogantes acerca de los medios de transmisión y las precauciones que se deben tomar en la lactancia. La leche materna es un compuesto complejo, con beneficios nutricionales e inmunológicos. El infante, al recibir leche materna, está ingiriendo anticuerpos, inmunoglobulinas, vitaminas, aminoácidos, carbohidratos y ácidos grasos que fortalecen su nutrición y su sistema inmune. Por eso, tras varios estudios en los que se tuvo en cuenta la seguridad tanto de la madre como de su hijo, se concluyó que la madre debe mantener la lactancia materna durante el período recomendado de 6 meses de lactancia exclusiva y hasta los 2 años de lactancia más dieta complementaria. Como alternativa, puede realizarse la extracción de leche siguiendo las debidas medidas de higiene (Díaz M. 2020).

Los riesgos no superan al beneficio en este caso. Claro está, tomando medidas de precaución como lavado de manos y pezones con agua tibia y jabón antes del contacto con el infante; al igual que higienizar biberones y superficies de contacto (Alberca et al. 2020; CDC 2021).

Control del embarazo durante la pandemia

Las pacientes obstétricas son una población de especial cuidado, por lo que es necesario un manejo multidisciplinario y completo durante todo el embarazo. Se recomienda una evaluación exhaustiva de factores de riesgo y potenciales complicaciones. En casos de pacientes embarazadas con diagnóstico de COVID-19 positivo, se recomiendan controles prenatales periódicos y valoración ecográfica cada 4-6 semanas (Castro et al. 2020) (Tabla XV-6).

Tabla XV-5

Valoración inicial en la paciente embarazada COVID-19 positiva

Valoración inicial
La valoración incluye: • Anamnesis, historia clínica y exploración física completa con control de signos vitales • Radiografía de tórax según sintomatología y correlación clínica • Análisis de laboratorio: Hemograma completo, estudio de electrolitos, función hepática y renal, dímero-D, PCR, ferritina y coagulación • Monitorización fetal y ecografías de control dependiendo de la edad gestacional y sintomatología • Controles prenatales según lo sugiera el obstetra



Fuente: Castro et al., 2020.

Es indispensable y de suma importancia que la paciente reconozca los signos de alarma que le indica el personal médico, para llevar a cabo un manejo rápido y adecuado que permita garantizar el bienestar fetal y materno.

Vacunación contra el COVID-19 durante el embarazo

A medida que se siguen realizando estudios sobre el efecto del virus en el cuerpo humano, se ha trabajado en desarrollar una vacuna para disminuir la severidad de la infección por el virus del SARS-CoV-2 y así controlar mejor la pandemia (OMS 2021).

A finales de 2020 e inicios de 2021 comenzaron las campañas de vacunación en el mundo. La OMS ha recomendado la vacunación como la mejor opción contra la infección causada por el virus del SARS-CoV-2 en la población en general, teniendo como prioridad a las poblaciones con mayor riesgo y exposición como personal sanitario de primera línea, adultos mayores, inmunocomprometidos, entre otros. En el caso de la paciente embarazada y del lactante no se cuenta con ensayos clínicos que prueben la seguridad, eficacia de la vacuna o sus posibles efectos sobre el feto.

La Sociedad de Medicina Materno-Fetal recomienda a las mujeres embarazadas que tengan acceso a las vacunas que consulten con su médico y valoren si es pertinente recibir la vacuna (SMFM 2021). El Colegio Americano de Obstetricia y Ginecólogos recomienda no retrasar el proceso de vacunación COVID-19 en las embarazadas que estén expuestas y de alto riesgo, como profesionales en el área de salud o de primera línea (ACOG 2021).

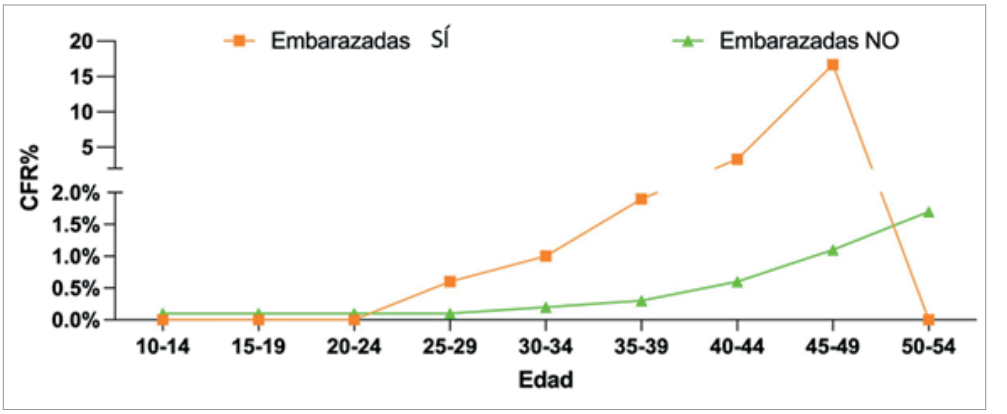
Con respecto a la vacunación durante el período de lactancia, se determinó que no existen razones para creer que la vacuna tenga influencia sobre la leche materna; al contrario, se cree que mediante la lactancia la madre podría transmitir los anticuerpos a su bebé, pero no se ha obtenido información concreta al respecto. Además, la vacuna no contiene el virus, por lo que no existe el riesgo de infectar al lactante (SMFM 2021).

La población obstétrica y COVID-19 en el Ecuador

Según datos del Ministerio de Salud, en Ecuador, hasta mayo 26 del 2021, 3 274 mujeres embarazadas fueron oficialmente diagnosticadas con COVID-19, y de estas 22 fallecieron. En general y si comparamos las muertes en este grupo de riesgo versus pacientes femeninas no embarazadas, vemos que la tasa de letalidad es mayor en el grupo de embarazadas (Ortiz-Prado et al. 2021) (Figura XV-3).

Figura XV-3

Tasa de letalidad de pacientes embarazadas en Ecuador



Fuente: Basada en Ortiz-Prado et al. 2021.

Se han elaborado guías de manejo clínico y recomendaciones para que los profesionales de la salud puedan brindar una atención de calidad frente al reto que representa cuidar a una paciente gestante COVID-19 positiva. La información recolectada en el país se ha limitado por el número de casos, pero se ha evidenciado que las pacientes infectadas presentan cuadros leves que se manejan en el domicilio. La mayoría de los casos reportados son de pacientes que cursan el tercer trimestre de embarazo. Los índices de pérdida gestacional y prematuridad son similares a los de las pacientes no infectadas (MSP 2021).

Se recomienda mantener la medicación habitual, como suplementos nutricionales de ácido fólico, hierro y calcio, al igual que la lactancia materna. Las guías de manejo del Ministerio de Salud Pública recomiendan usar tocolíticos, maduración pulmonar y fármacos antihipertensivos en caso de ser indicado, y una valoración individualizada de la paciente. Si es necesario finalizar el embarazo por causa obstétrica, se favorece la vía vaginal de parto (MSP 2021).

Recomendaciones y prevención

La pandemia del virus SARS-CoV-2 comparte ciertas características con las epidemias previas causadas por otros virus de la misma familia, pero ha impactado al mundo de manera diferente. Una de las poblaciones vulnerables es la de las pacientes embarazadas, ya que debido a sus adaptaciones fisiológicas e inmunológicas aumenta el riesgo de contagio de enfermedades respiratorias, por lo que es importante conocer las formas de presentación clínica, su clasificación, signos de alarma y criterios de ingreso hospitalario para permitir un manejo adecuado de la madre y el feto.

Es importante recalcar que en la paciente embarazada se deben tomar medidas adicionales como controles prenatales periódicos y valoración individualizada al momento del parto, además del manejo de la paciente por un equipo

multidisciplinario. Si se infecta con este virus, la paciente embarazada debe recibir el mismo tratamiento que la población general. Al momento la información es limitada sobre la transmisión vertical de la madre al neonato, pero los estudios realizados no han demostrado este medio de transmisión.

La población de pacientes embarazadas es vulnerable, por lo que es necesario seguir las últimas guías de manejo basados en evidencia para conocer mejor la evolución y posibles complicaciones de este virus; dar el mejor manejo y cuidados para el bienestar materno-fetal. Las guías de manejo y prevención del CDC contra el virus del SARS-CoV-2, se recomiendan:

- Mantener las medidas de distanciamiento social, usar mascarilla y lavarse las manos con jabón por lo menos durante 20 segundos.
- Evitar zonas concurridas, transporte público, contacto con personas infectadas o que no usen mascarilla.
- Asistir a controles prenatales según lo indicado por el personal médico a cargo de la paciente.
- Conocer los signos de alarma y buscar atención médica inmediata en caso de ser necesario.
- Mantener la lactancia materna de acuerdo con las normas de higiene.
- Considerar recibir la vacuna contra el virus, luego de consultarlo con su médico.

Actualmente no se cuenta con un tratamiento definitivo ni específico contra la infección por el virus del SARS-CoV-2. Se ha evidenciado que el manejo de la paciente embarazada debe ser igual al de la población general, pero teniendo en cuenta las adicionales recomendaciones propias de esta población. Es importante saber que el parto debe ser individualizado según las condiciones de la paciente, fetales y la semana de gestación. En pacientes con resultado positivo para el COVID-19, se mantienen las recomendaciones obstétricas generales que favorecen el parto vaginal con las debidas medidas de higiene.

Se han realizado varios estudios en muestras de líquido amniótico, placenta, leche materna y secreciones y hasta el momento ningún estudio ha documentado transmisión vertical. Se debe mantener y fomentar la lactancia materna, ya que los riesgos no superan al beneficio; deben tomarse medidas de precaución e higiene.

Las pacientes obstétricas son una población de especial cuidado, por lo que es necesario un manejo multidisciplinario y completo durante todo el embarazo. Se recomienda una evaluación exhaustiva de factores de riesgo y potenciales complicaciones. En casos de pacientes con resultado positivo para COVID-19, se recomiendan controles prenatales y valoración ecográfica periódicos.

CAPÍTULO XVI

Dermatología y COVID-19

Víctor Hugo Pinos
Jennyfer Granizo[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

El mundo ha atestiguado cómo los sistemas sanitarios de todos los continentes se han visto desbordados por la gran cantidad de casos de COVID-19. Esta particular situación ha obligado a que todos los profesionales de la salud, sin distinguir su especialidad, participen en esta lucha. Entre ellos se encuentran los dermatólogos, que si bien no han sido considerados médicos de primera línea, han sido solicitados en varios países para brindar apoyo en áreas de cuidado crítico.

El primer país en reportar la participación de los dermatólogos fue China. Este singular acontecimiento permitió describir de manera paulatina lesiones cutáneas como parte de la sintomatología asociada a la infección por SARS-CoV-2.

El COVID-19 es una enfermedad nueva que está siendo descrita poco a poco con la aparición de nuevos casos. En inicio la comunidad médica mundial creía que el virus no afectaba a la piel, sin embargo, en uno de los primeros trabajos publicados en la *New England Journal of Medicine* se describió que el 0,9 % de pacientes tenían algún tipo de alteración cutánea. Lamentablemente no se describieron con detalle los hallazgos ni se los analizó mediante estudios de extensión, tal vez porque en ese momento era prioritario centrar los esfuerzos en mantener a los pacientes con vida y a que no se contaba con personal dermatológico en el grupo de trabajo (Guan et al. 2020).

La enfermedad superó fronteras y el primer país que reportó un caso de COVID-19 fuera de China fue Tailandia. Ahí, Joob y Wiwanitkit publicaron acerca de un caso que presentó un rash petequial que fue diagnosticado inicialmente como dengue. En este artículo, los autores ya advertían que los pacientes con COVID-19 podrían debutar con un rash que tenía la posibilidad de ser confundido con otro tipo de enfermedades (Joob y Wiwanitkit 2020).

Posteriormente, la enfermedad llegó a Italia y, como en muchos otros países, el sistema sanitario se desbordó y varios dermatólogos se vieron en la obligación de apoyar en diferentes hospitales en la atención de pacientes con COVID-19. En este contexto, se publica un artículo que llama la atención a todas las comunidades dermatológicas del mundo. En este estudio, publicado en la *Revista Europea de Dermatología*, se describe a 88 pacientes estudiados con

infección confirmada por SARS-CoV-2, de los cuales el 20,4 % presentaba algún tipo de manifestación cutánea, ciertos casos durante la infección aguda y otros después del alta hospitalaria. De los casos reportados, el 78 % de los pacientes presentaron un rash eritematoso; 17 %, urticaria aguda, y 5 %, lesiones vesiculosas (Recalcati 2020).

Poco tiempo después se empezaron a describir lesiones eritemato-violáceas de distribución acral, semejantes a un eritema pernio. Se menciona que las lesiones podrían expresar microtrombos secundarios debidos al daño endotelial y a alteraciones vasculares producidas por el virus (Mazzotta 2020). Surgieron incógnitas, pues había una necesidad imperiosa de descubrir qué estaba pasando, así como de saber si las lesiones cutáneas tenían un valor diagnóstico, pronóstico o epidemiológico, y de conocer si la piel podría considerarse como criterio diagnóstico, tal como ocurre en otras enfermedades virales.

En este contexto, el grupo de médicos españoles COVID-PIEL organizó a la comunidad dermatológica de su país para iniciar un trabajo de investigación. El objetivo fue recoger el mayor número de casos en el menor tiempo posible. Para ello convocaron a los dermatólogos de España, quienes documentaron casos que debían cumplir una de las siguientes características:

- Que cumpliera criterios de COVID-19.
- Presencia de erupción cutánea sin otra causa aparente.

Los objetivos del trabajo fueron describir los patrones de las lesiones cutáneas que acompañaban a COVID-19; determinar si la información era útil para el diagnóstico; establecer si las manifestaciones en piel tenían relación con la gravedad del cuadro o relación con las distintas fases de la enfermedad, y desarrollar una base para estudios posteriores donde se pueda esclarecer causalidad, fisiopatología y correlación histológica. Para determinar la sensibilidad compararon los que tenían PCR positivo con los que solo tenían criterios clínicos, y superpusieron los datos.

El 29 de abril del 2020 este grupo de dermatólogos publicó un primer consenso de clasificación de las manifestaciones cutáneas de COVID-19, basados en un estudio transversal de 375 casos. Describen cinco patrones (Galván Casas 2020):

- Erupciones maculopapulares (47 %)
- Lesiones de urticaria (19 %)
- Patrón acral similar a perniosis (pseudosabañones) (19 %)
- Patrón vesiculoso (9 %)
- Livedo o necrosis (6 %)

Patrón maculopapular (47 %)

Lesiones maculopapulares con diferente grado de descamación (Figura XVI-1) y con diferente morfología:

- Perifoliculares
- Similares a pitiriasis rosada
- Purpúricas
- Infiltrados en forma de pseudovesículas
- Similares a eritema multiforme o a eritema *elevatum diutinum*

La edad media de aparición es de 55 años de edad. Las lesiones aparecen de manera simultánea con el resto de síntomas; se encuentran asociadas con pronóstico general más grave con 2 % de mortalidad y el prurito se presenta en el 57 % de los casos.

Figura XVI-1

Erupción maculopapular localizada en tórax



Foto: Doctora Jennyfer Granizo

Patrón urticariforme (19 %)

Las lesiones urticariformes predominan en el tronco de forma dispersa (Figura XVI-2). La edad media de aparición es de 48 años de edad; las lesiones aparecen coincidentemente con el resto de síntomas. Se encuentran asociadas con pronóstico general más grave, aunque con 0 % de mortalidad. El prurito se presenta de forma frecuente y se encuentra en el 92 % de los casos (Galván Casas 2020).

Figura XVI-2

Lesiones urticariformes localizadas en tórax



Fuente: Galván Casas 2020.

Patrón acral similar a perniosis (pseudobañobes) (19 %)

Lesiones aclares con eritema, edema, en ocasiones vesículas, pústulas y zonas purpúricas que afectan a pies y manos de una manera asimétrica (Figura XVI-3). Afecta a todas las edades, pero sobre todo a niños y jóvenes. La característica más importante y que la diferencia del resto de manifestaciones es que este tipo de lesiones cutáneas aparece después de los síntomas sistémicos en el 60 % de los casos, lo que coincide con una PCR negativa en el 59 % de pacientes. Es característico en las fases tardías de la enfermedad. Se encuentran asociados a un buen pronóstico general. Se acompañan de dolor en el 32 % de los casos y prurito en el 30 % (Br J Dermatol 2020).

Figura XVI-3

Eritema violáceo tipo sabañón en dedos del pie



Fotografía: cortesía de la doctora Ana Moreno.

Patrón vesiculoso (9 %)

Se trata de vesículas monomorfas de pequeño tamaño, aunque en ocasiones podían ser de mayor tamaño, difusas, acrales o hemorrágicas (Figura XVI-4). Se localizan sobre todo en el tronco, sin embargo, también fueron vistas en otras zonas, como miembros inferiores e incluso palmas y plantas (Figura XVI-5). La edad intermedia de presentación fue los 45 años. A diferencia del resto de lesiones, este patrón suele verse de manera precoz, al inicio (15 %) o inclusive antes de los síntomas sistémicos (56 %). Se asocian a un pronóstico general intermedio y se acompaña de prurito en el 68 % de los casos (Galván Casas 2020).

Figura XVI-4

Vesículas hemorrágicas en tórax



Fuente: Galván Casas 2020.

Figura XVI-5

Ampollas monomorfas en miembros inferiores

Fotografía: doctora Jennyfer Granizo.



Patrón livedo/necrosis (6 %)

Son lesiones eritemato violáceas reticulares (en forma de red), que sugieren un factor oclusivo vascular subyacente e incluso áreas de isquemia y necrosis. La edad media de aparición es de 63 años de edad. Las lesiones aparecen de manera simultánea con el resto de los síntomas; cuando son leves y transitorias (Figura XVI-6) se encuentran asociadas a un buen pronóstico mientras que las lesiones necróticas (Figura XVI-7) se relacionan con mal pronóstico general, con 2 % de mortalidad. El prurito se presenta en el 57 % de los casos (Galván Casas 2020).

Figura XVI-6

Livedo reticular leve y transitorio sin síntomas sistémicos importantes



Fuente: Galván Casas 2020.

Figura XVI-7

Livedo necrótico en paciente adulto mayor

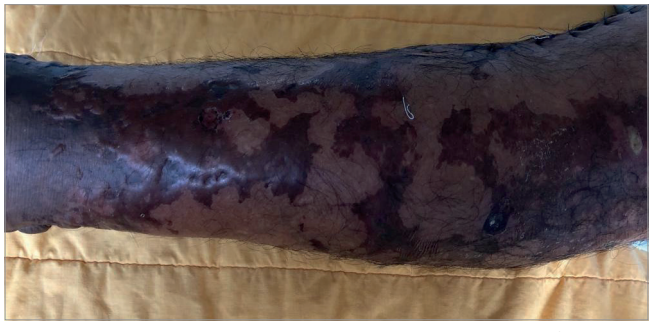


Foto: doctora Jennyfer Granizo.

Otras lesiones observadas en COVID-19

En el caso de manifestaciones por COVID-19, se han descrito otras lesiones asociadas:

- Lesiones tipo eritema multiforme: son lesiones poco frecuentes en el contexto de COVID-19. Se presentan entre 16 y 24 días desde el inicio de los síntomas. Clínicamente, se caracterizan por lesiones en diana que pueden afectar la piel de forma diseminada y a la mucosa oral, especialmente al paladar, en forma de petequias (Figura XVI-8) (Janah et al. 2020).

Figura XVI-8

Lesiones en diana



Foto: doctora Jennyfer Granizo.

- Vasculitis (Figura XVI-9) (Castelnovo et al. 2020)

Figura XVI-9

Vasculitis en miembro inferior



Foto: doctora Jennyfer Granizo.

- Transient livedo reticularis (Manalo 2020)
- Eritema figurado de tipo anular (Figura XVI-10) (Amatore et al. 2020)

Figura XVI-10

Eritema anular centrífugo



Foto: doctora Jennyfer Granizo.

- Edema agudo hemorrágico (Case Reports in Pediatrics 2017)
- Lesiones similares al dengue (Joob 2020)

Además, se evidenció el incremento en el número de pacientes con herpes zóster e infecciones fúngicas superficiales (Figura XVI-11).

Figura XVI-11

Herpes zóster en muslo



Foto: doctor Víctor Hugo Pinos

- Micosis profundas: se han descrito sobre todo en el contexto de pacientes inmunodeprimidos con COVID-19. Entre las más comunes se encuentran la aspergilosis, candidiasis, mucormicosis y criptococosis (Ge Song 2020).
- Lesiones en mucosa: se evidenciaron úlceras dolorosas, ampollas y enantema (Joob 2020).

Esta descripción de patrones ha brindado una orientación diagnóstica al clínico durante el desarrollo de la pandemia. También se ha logrado determinar la relación de cada patrón con la gravedad del cuadro, relacionar los patrones dermatológicos con las distintas fases clínicas de la enfermedad y establecer una base para desarrollar estudios de causalidad, fisiopatología y correlación clínico-histológica.

Manifestaciones indirectas de la pandemia

Durante la pandemia de COVID-19, los trabajadores de atención médica de primera línea han trabajado incansablemente durante largas horas para atender al paciente. Aunque el virus SARS-CoV-2 no es dermatotrópico, el contacto prolongado con el equipo de protección personal (EPP), es decir gafas protectoras, máscaras faciales, respirador N95, doble capa de guantes, overoles/batas, cobertores de cabeza y zapatos, puede generar complicaciones. Se han informado varias dermatosis debido a EPP, como lesiones por presión, dermatitis de contacto, urticaria por presión y exacerbación de enfermedades cutáneas preexistentes, incluidas dermatitis seborreica, rosácea y acné (Darlenski 2020).

En un estudio transversal realizado por Singh el al. (2020) en India y publicado en la revista de la Academia Europea de Dermatología, en el cual evaluaron a 43 profesionales y trabajadores de la salud, entre médicos, enfermeras y paramédicos que participaban de manera directa o indirecta en la atención de pacientes COVID-19, evidenciaron que las dermatosis más frecuentes fueron la dermatitis de contacto irritativa (DCI) (39,5 %), seguida de la dermatitis por fricción (25,5 %). Las gafas protectoras fueron el agente causante más común entre todos los EPP (51,92 %), seguidas por las máscaras N95 (30,77 %) y los protectores faciales (17,31 %). El puente nasal (63 %) fue el sitio anatómico más comúnmente afectado, seguido de mejillas y mentón (26 %).

El síntoma más común experimentado por los pacientes fue prurito (67,44 %), mientras que el eritema (53,49 %) fue el signo más observado. Adicionalmente, se describieron dos dermatosis más: eritema de toda la cara (sufusión) (21 %) atribuido a la retirada del EPP después de un turno prolongado, e inflamación y fisuras en los labios, debido a la tendencia a humedecerlos con saliva, secundario a la sensación de sed intensa por la ingesta restringida de líquidos. La mayoría de estas dermatosis respondieron bien a cremas hidratantes tópicas, loción de calamina y antihistamínicos orales (Singh et al. 2020). Las dermatosis inducidas por EPP se producen principalmente debido al efecto de oclusión, hiperhidratación y fricción que conduce a la ruptura de la integridad epidérmica (Lan et al. 2020).

Aunque leves y autolimitados, los daños a la piel ocasionados por el uso de EPP no deben pasarse por alto, ya que pueden aumentar el riesgo de contagio. Los síntomas asociados, como ardor, picazón o escozor pueden aumentar la probabilidad de que los trabajadores sanitarios se toquen la cara sin usar EPP o incumplan de manera involuntaria los protocolos de bioseguridad, como tocar o ajustar la máscara, en un esfuerzo inconsciente por aliviar la fuente de irritación.

Además, las reacciones cutáneas secundarias al uso de fármacos para el manejo sistémico del COVID-19 han aumentado. Entre los fármacos y reacciones cutáneas más frecuentes se ha descrito:

Hidroxicloroquina: suele utilizarse para el tratamiento de COVID- 19 y es uno de los fármacos con mayores índices de automedicación, por lo que se han identificado múltiples reacciones cutáneas, como erupción liquenoide, urticarial, exantematosa, eritema figurado pustular generalizado y el conocido prurito, inducido por hidroxicloroquina. Todas estas manifestaciones tienden a desaparecer al suspender la ingesta del fármaco (Figura XVI-12) (Schwartz y Janniger 2020). Otras patologías menos frecuentes secundarias al uso de hidroxicloroquina son la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG), despigmentación mucocutánea, erupciones tipo Stevens-Johnson, alopecia y brotes de psoriasis.

Figura XVI-12

Reacción liquenoide por uso de hidroxicloroquina

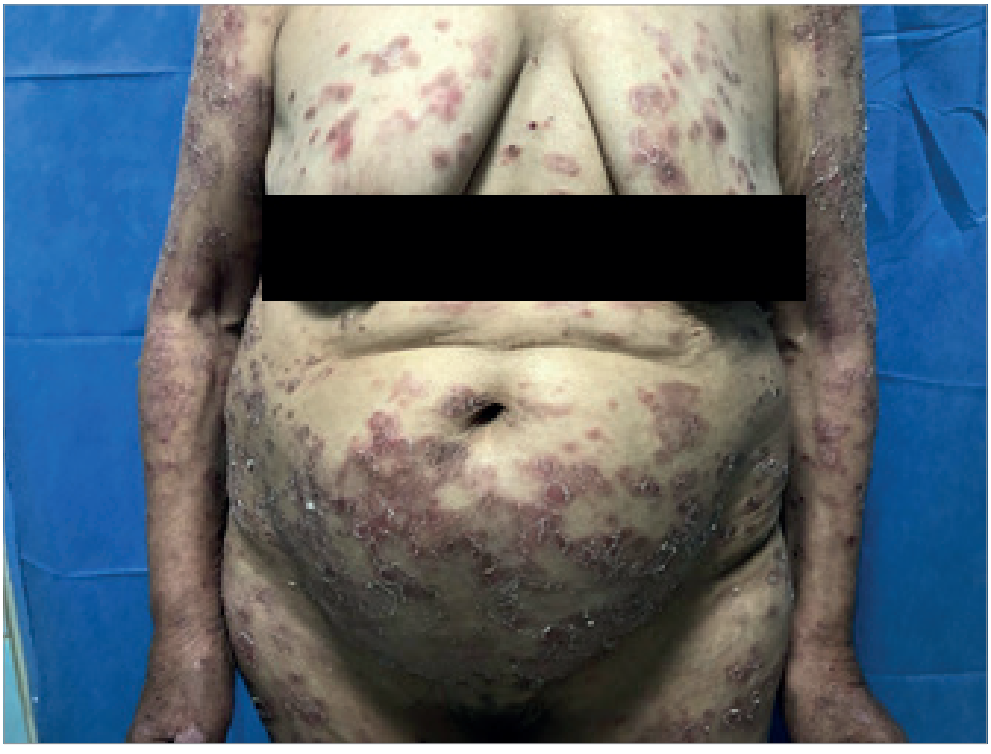


Foto: doctora Jennyfer Granizo.

Azitromicina: este medicamento también se popularizó en la población para tratar el COVID-19. Entre las reacciones cutáneas descritas se encuentran eritema fijo medicamentoso ampollar, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de DRESS, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de hipersensibilidad (Das et al. 2016).

Favipiravir: se ha visto que puede producir rash en la piel, eccemas y prurito.

Remdesivir: se ha reportado la presencia de prurito y edema, especialmente en cara, lengua y garganta, y rash cutáneo que en algunos casos ha obligado a suspender el medicamento (Wang y Zhang 2020).

Oseltamivir: se ha visto en asociación con angioedema, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica. No obstante, estas reacciones severas no son tan frecuentes (Figura XVI-13) (Kalsi 2011).

Figura XVI-13

Necrólisis epidérmica tóxica



Foto: doctora Jennyfer Granizo

Combinación de lopinavir/ritonavir: se ha descrito la presencia de rash maculopapular, eccema, dermatitis seborreica, sudoración nocturna excesiva, prurito, alopecia, capilaritis, vasculitis, síndrome de Steven-Johnson, eritema multiforme y PEAG (Figura XVI-14) (Cao 2020).

Figura XVI-14

Pustulosis exantemática generalizada aguda



Foto: doctora Jennyfer Granizo

Por último, otro efecto indirecto de la pandemia por COVID-19, incluso mencionado como una pandemia paralela, es el retraso en el diagnóstico del cáncer de piel. A pesar de que el paciente identifica una lesión altamente sospechosa de malignidad, no acude a la consulta médica de forma oportuna por miedo a exponerse al virus. Esto hace que recibamos al paciente en fases tardías de la enfermedad, por lo tanto el tratamiento es más complejo y el pronóstico también se ve alterado (Figura XVI-15). De igual forma, los esfuerzos para prevenir el cáncer de piel, como la evaluación anual y/o mapeo corporal en personas de alto riesgo, se han visto afectados por esta situación.

Figura XVI-15

Carcinoma epidermoide en fase avanzada



Fotos: doctora Jennyfer Granizo

CAPÍTULO XVII

Traumatología y COVID-19

Edwin Ricardo Carvajal
Francisco Silva[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Desde el inicio de la pandemia y a pesar de que los especialistas en Ortopedia y Traumatología no han sido considerados como parte fundamental para la atención contra el COVID-19, existen especialistas cuya labor va encaminada hacia el bienestar de los pacientes. Fundamentalmente su labor se centra en resolver patologías músculo-esqueléticas. Han permanecido con el manejo según las guías y protocolos para una mejor atención a pacientes con patología traumática, ortopédica y ahora también con secuelas del COVID-19.

En el día a día en las unidades de salud se deberá enfatizar en disminuir escenarios de contagio, ya que los procedimientos que generan aerosoles (como el uso de la sierra ortopédica, el uso del brocado óseo, lavado pulsátil previo a la cementación de la prótesis, entre otros) forman parte de las vías de contagio. Además, se deberá priorizar estrictamente el tipo de intervenciones quirúrgicas, y reagendar o cancelar procedimientos no urgentes. Sin embargo, los especialistas al cabo de unas pocas semanas de declarada la pandemia retornaron a realizar los procedimientos quirúrgicos diferidos, pues muchos pacientes padecen problemas crónicos que incapacitan su actividad diaria y requieren solución. Aparte de esto, pese a las recomendaciones de aislamiento y confinamiento, no dejaron de acudir a las áreas de emergencias de los hospitales pacientes accidentados (por diferentes mecanismos) con fracturas que requerían de tratamiento quirúrgico incluso con pruebas positivas para COVID-19 (Liang ZC. et al. 2020).

Traumatología y Ortopedia deben basarse en los principios que se denotan a continuación para controlar de una mejor manera la pandemia. Deben proteger y fortalecer el trabajo del equipo quirúrgico y salvaguardar la capacidad de manejo de cirugías de urgencias. Es indispensable guiar la atención en el contexto clínico del paciente o urgencia; garantizar la protección del paciente y de los profesionales de la salud, y priorizar los recursos del sistema de salud, evitando gastos innecesarios (Calixto et al. 2020; Liang ZC. et al. 2020).

Redistribución de unidades de Traumatología y Ortopedia

Para un mejor abordaje y una excelente respuesta ante esta pandemia, es indispensable reestructurar todos los servicios en un hospital (consulta externa, hospitalización, quirófanos y urgencias); en el área de Traumatología y Ortopedia se deberían crear equipos diferentes con el personal de salud disponible, aislados unos de los otros. Además, es óptimo formar equipos para atender a pacientes

COVID-19 positivos y pacientes negativos. Es imprescindible la comunicación entre los equipos para un mejor abordaje del paciente. A su vez, garantizar elementos de protección personal (EPP) y usarlos de manera apropiada para minimizar el riesgo de exposición y contagio al personal médico (Calixto 2020).

Consulta externa

La concurrencia a los servicios ambulatorios se verá disminuida, para ayudar a descongestionar la atención institucional ante la emergencia sanitaria. Se debe establecer la prioridad de la consulta, y así evitar la presencia innecesaria de pacientes en las casas de salud. De esta manera, se reduce el riesgo de exposición de contagio hacia el personal de salud y hacia los pacientes. La telesalud o telemedicina se ha implementado en todo el mundo, ya que es una herramienta segura para brindar atención y seguir con la política de "continuar en casa" (Vaccaro et al. 2020). Existen muchas plataformas y aplicaciones que brindan este servicio. Vaccaro et al. (2020) recomiendan lo siguiente para atender en la consulta externa médica:

- Realizar un cuestionario un día antes de la consulta, para dilucidar síntomas que puedan sugerir que la persona se encuentra contagiada con COVID-19 o en sospecha de este. Si es así, es necesario derivar a ese paciente a que reciba atención médica para descartar la patología.
- Priorizar la consulta, si el usuario tiene sospechas o no de síntomas de COVID-19. Si no es prioritaria, se deberá diferir o postergar la atención médica.
- El médico con mayor experticia deberá atender a los pacientes para definir la conducta, si es posible en la misma cita.
- Patologías oncológicas no controladas, fracturas, control de operaciones recientes, yesos, entre otras, son citas de carácter urgente, ya que si existe demora puede producir secuelas permanentes en los pacientes.
- Solicitar exámenes de imagen de control solo cuando representen un cambio de conducta en el manejo del paciente.
- El tiempo entre controles médicos se deberá espaciar al máximo.

En todas las citas médicas en las consultas externas el personal médico y los pacientes deberán utilizar los EPP adecuados para cada escenario, además de las medidas de bioseguridad (Calixto 2021).

Hospitalización

La atención médica no parará de ninguna manera, la atención continuará en pacientes con fracturas, infecciones de lesiones y/o síndromes que precisen resolverse en una casa de salud. Se debe evitar a toda costa el contacto entre pacientes con el COVID-19 y pacientes sin la enfermedad. Es de suma importancia que a cada paciente que ingrese a hospitalización se le realice una prueba

diagnóstica, y se establezca una detallada historia clínica que se centre en un buen triaje respiratorio, así como contar con un área COVID-19 y un área no COVID-19. De esta manera se protege a todos los pacientes y al personal de salud. En las dos áreas se deben mantener las medidas de bioseguridad. Se priorizará la programación quirúrgica de los pacientes en hospitalización, para reducir la estancia hospitalaria (Rodrigues-Pinto et al. 2020).

Entre las consideraciones generales, Calixto et al. (2021) recomiendan:

- Se designará un médico tratante responsable de los pacientes hospitalizados. Se puede cambiar a este especialista de acuerdo con el tamaño y la dinámica del servicio; el objetivo será atender de forma eficiente, eficaz e integralmente a los pacientes.
- Se debe reducir al máximo el número de personas que pase a la visita médica.
- Optimizar una eficaz, rápida comunicación e integración con otros servicios, cuando el paciente se encuentre manejado por varias especialidades, con el objetivo de reducir la morbimortalidad y la estancia hospitalaria.
- Limitar las visitas hospitalarias. Si el paciente presenta el COVID-19 o es sospechoso, se prohibirán las visitas, con excepción en el caso de que los pacientes que demanden asistencia.
- Considerar un registro estricto de los visitantes, para poder realizar un seguimiento epidemiológico en casos de exposición.

Cirugía

Toda cirugía es un procedimiento de alto riesgo de contaminación porque se producen gotitas respiratorias, aerosoles y demás. Es recomendable que exista una o varias salas para realizar las intervenciones quirúrgicas. El quirófano COVID-19 deberá presentar presión negativa, no usar flujo laminar, estar separado de las áreas o quirófanos comunes. Es necesario preparar con anterioridad todos los instrumentos e insumos médicos y seguir las recomendaciones en el manejo de las salas de intervenciones quirúrgicas, guías y protocolos de cada país, institución u organizaciones (Ricciardi et al. 2020).

Pintado y Ugarte (2020) recomiendan lo siguiente para las intervenciones quirúrgicas:

- Antes de la cirugía, se deberá realizar una prueba diagnóstica contra el COVID-19, además de un tamizaje a la sintomatología de esta enfermedad.
- Utilizar durante toda la cirugía los EPP; además de colocárselos y retirárselos de manera correcta.
- En el consentimiento informado se debe plasmar el riesgo de exposición a COVID-19 y sus consecuencias.

- La temperatura del quirófano debe mantenerse entre 18 °C y 24 °C .
- Comunicar el tiempo quirúrgico a todo el personal de salud y coordinar con el anestesiólogo para evitar anestesias que requieran intubación.
- Considerar los procedimientos que generan aerosoles, como usar la sierra ortopédica, el brocado óseo y el lavado pulsátil. Si se usan estos instrumentos, hay que tomar las debidas medidas de precaución para evitar contacto directo.
- Tratar de disminuir el uso del electrocauterio o utilizarlo siempre con succión o aspiración de humo/fluidos.
- El lavado pulsátil es un proceso generador de aerosoles, por lo que no se recomienda.
- Las suturas de elección son las absorbibles y se deberá utilizar en lo mayor cuando sea posible. De la misma manera, utilizar apósitos transparentes como tegaderm, ya que permite ver y evaluar la herida de manera indirecta.
- Se recomienda usar inmovilizadores removibles, botas y/o férulas si es necesaria la inmovilización postoperatoria.
- La calidad de atención al paciente no se verá afectada por algún procedimiento o por minimización de la estancia hospitalaria.

En pacientes asintomáticos del COVID-19, la cirugía puede acelerar y exacerbar la progresión de la enfermedad, con una mortalidad elevada y un compromiso más severo que los pacientes hospitalizados por COVID-19 sin cirugía. La cirugía origina un compromiso inmediato de la función inmune e incita una respuesta sistémica inflamatoria precoz, que, agregada a los niveles aumentados de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias producto del COVID-19, aumentan la severidad de la patología, especialmente en pacientes adultos mayores y con comorbilidades asociadas (Lei et al. 2020).

Urgencias

Por la afluencia de pacientes, los sistemas de emergencias se enfrentarán con una gran demanda y por eso se debe tener una excelente respuesta por parte del servicio. Además, se necesita mantener una buena comunicación con la red complementaria de salud. Para la exploración minuciosa de todos los pacientes, es importante utilizar los EPP de manera adecuada (Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología 2020).

Existen lesiones traumáticas cuyo tratamiento puede ser conservador, pero muchas lesiones necesitan un tratamiento quirúrgico. Se debe efectuar un consenso de los pros y los contras de las cirugías e individualizar a cada paciente para tener un mejor tratamiento.

Las cirugías que necesitan resolución quirúrgica dentro de las ocho primeras horas son las fracturas expuestas; fracturas con compromiso vascular, visceral, orgánico o neurológico; fracturas múltiples; luxaciones; amputaciones traumáticas; artritis séptica; fractura de columna con lesión medular incompleta; tórax inestable; fracturas de cadera; fracturas inestables de pelvis; síndrome de cauda equina; mano traumática; fractura por aplastamiento; síndrome compartimental (Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología 2020).

De la misma manera, existen otras lesiones que necesitan cirugía en las primeras 48 horas, como fracturas desplazadas; lesión tendinosa compleja, múltiple o asociada a lesión de partes blandas; reducción cerrada de fracturas; dolor incapacitante osteoarticular sin mejoría después de tratamiento conservador asociado a lesiones degenerativas articulares (Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología 2020).

La individualización del paciente y de la cirugía es de suma importancia para el correcto manejo y resolución de la patología y/o lesión; las demás lesiones se deberían posponer o resolver en los siguientes días con una adecuada planificación.

Exámenes complementarios

Los exámenes de imagen se deberían limitar, y solo realizarlos cuando la conducta del paciente vaya a cambiar, esto en el caso de las radiografías (RX). Se recomienda utilizar la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) cuando sea necesario y sean de ayuda para tomar decisiones en el tratamiento, ya que estos exámenes pueden ser un potencial riesgo de contagio en una unidad de salud (Calixto et al. 2020).

Ortopedia pediátrica

Debido a la biología musculoesquelética en los niños, es importante tener en cuenta ciertos acápites sugeridos por la Asociación Británica de Ortopedia y Traumatología, Se necesita optimizar el tratamiento con soluciones no quirúrgicas. Se deben minimizar las consecuencias a largo plazo. Sin embargo, cuando se requiere de tratamiento quirúrgico en niños con fracturas, en muchos casos se aplica anestesia general a pesar de que sea en miembros inferiores, por lo que se deben considerar los cuidados pertinentes en todo el personal médico y paramédico que realiza el tratamiento (British Orthopaedic Association 2020).

Se considerará realizar exámenes de imagen (rayos X, TAC, ecografía) en los siguientes casos: lesiones de tejidos blandos, fracturas de miembro superior, fracturas de huesos largos con deformidad clínica, fracturas de miembro inferior sin deformidad clínica o aumento significativo del volumen. Así, se definirá qué lesiones se pueden manejar sin necesidad de yeso, en casos como lesión ligamentaria de la rodilla y contusiones, fracturas estables de tobillo, lesiones

del pie (retropié, mediopié, antepié), fracturas de miembro superior, fracturas en tallo verde, fracturas de Torus, fracturas de clavícula, fracturas de dedos de mano y pie. Todas estas sin que tengan compromiso articular importante (Calixto et al. 2021).

El seguimiento ambulatorio y el tiempo de inmovilización se pueden establecer entre 4 y 12 semanas, siempre dependerá de la extremidad o del hueso fracturado. El seguimiento estricto se tiene que realizar en las siguientes patologías: reducción incruenta de fracturas que comprometan las fisis o superficie articular, reducción incruenta de huesos largos que comprometen la diáfisis, lesiones tendinosas y ligamentarias (British Orthopaedic Association 2020).

Las fracturas tibiales extraarticulares sin compromiso neurovascular o de tejidos blandos se pueden manejar con inmovilización con yeso en esqueletos pequeños, y retirar el yeso en el hogar del paciente. También se debe considerar que un cierto porcentaje necesitarán reducción bajo anestesia o intervención quirúrgica, como fracturas desplazadas de muñeca con compromiso articular, fracturas desplazadas de tobillo, fracturas de antebrazo, fracturas supracondíleas (Gartland tipo 1 y 2), fracturas de fémur, fracturas de pelvis, mano traumática (British Orthopaedic Association 2020).

Conclusiones

Por la fácil propagación y la gran velocidad de esta nueva enfermedad, así como por la nueva evidencia científica, las guías y protocolos se encuentran en constantes cambios. Los especialistas y subespecialistas, en este caso los ortopedistas y traumatólogos, se verán obligados a modificar y reorganizar los servicios intra y extrahospitalarios. El seguimiento de los pacientes con patología traumática y ortopédica se realizará de una manera ordenada y meticulosa, en un ambiente ambulatorio y hospitalario.

Ecuador y América del Sur presentan alta prevalencia del COVID-19, por lo cual se debe informar a todos los pacientes respecto al riesgo añadido que conlleva realizarse un procedimiento quirúrgico en este período de pandemia.

Este trabajo contribuye a cada lector a abordar de mejor manera el servicio de Traumatología y Ortopedia frente a esta pandemia del COVID-19. Lo más importante es la seguridad, salud de todo el personal sanitario y del paciente. Es indispensable seguir las guías y protocolos internacionales, regionales y locales, para disminuir el contagio intrahospitalario. De la misma manera, hay que priorizar los recursos y utilizarlos de la mejor manera posible. Es fundamental la capacitación y organización de todo el personal para saber qué recursos se encuentran disponibles y darles un uso racional. La experiencia, el trabajo en equipo, la evidencia científica, el orden y hasta el ingenio jugarán un papel primordial en las decisiones que se tomen, siempre velando por el bienestar del paciente, del personal de salud y de toda la población.

CAPÍTULO XVIII

Reumatología y COVID-19

Paola Abedrabbo
Camila Schiavi
Esteban Ortiz-Prado[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Los pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias se han enfrentado contra desafíos multifacéticos durante la pandemia (Ferro et al. 2020). La enfermedad por SARS-coV-2 ha cambiado los protocolos de atención clínica, específicamente en su tratamiento, donde se ha descrito el uso de medicamentos habitualmente utilizados para artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas (Gianfrancesco et al. 2020).

En la práctica clínica la mayoría de fármacos para tratar patologías reumatológicas son medicamentos inmunosupresores, que exponen al paciente un mayor riesgo de contraer infecciones como consecuencia de su estado inmunodeprimido (Gianfrancesco et al. 2020). Sin embargo, los pacientes con diversas enfermedades reumáticas tienen una mayor prevalencia de varias comorbilidades como edad avanzada, enfermedad pulmonar y renal crónica, enfermedad cardíaca, hipertensión, obesidad y diabetes, que a su vez son factores de riesgo de enfermedad grave con COVID-19 y se asocia a una mayor mortalidad (Ferro et al. 2020). La enfermedad grave puede ocurrir en personas previamente sanas, pero también en pacientes con afecciones médicas subyacentes, incluidos aquellos con enfermedades reumáticas sistémicas (Robinson y Yazdany 2020).

De acuerdo con la evidencia científica, los antimaláricos, como la cloroquina e hidroxicloroquina, usados habitualmente como inmunomoduladores en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunitarias sistémicas, han mostrado disminución de la viremia *in vitro* contra SARS-CoV y SARS-CoV-2, y una disminución del tiempo de excreción viral (Gianfrancesco et al. 2020).

La cloroquina y la hidroxicloroquina se encuentran entre las pocas alternativas terapéuticas disponibles para tratar formas severas de COVID-19, y son consideradas para su posible inclusión en las guías de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 por las comisiones nacionales de salud de países como China, España, Italia, Estados Unidos y Colombia. Sin embargo, no se ha podido esclarecer su papel terapéutico y su efecto en el riesgo de progresión o mortalidad (Robinson y Yazdany 2020).

¿Qué hacer con un paciente con enfermedad reumatoidea?

Varios artículos anecdóticos han propuesto que estar en ciertos regímenes inmunomoduladores posiblemente podría haber protegido a los pacientes reumatológicos contra las manifestaciones graves del SARS-CoV-2. Sin embargo,

pocos estudios orientan sobre usar medicamentos inmunosupresores durante la infección por COVID-19 (Ferro et al. 2020). Un primer estudio de encuesta realizado en Milán, Italia, demostró que es beneficioso continuar con todos los medicamentos reumáticos en alguien que no ha tenido exposición al COVID-19, ya que ayuda a estabilizar la enfermedad y prevenir brotes (Ferro et al. 2020).

En la actualidad, no hay evidencia científica de que en pacientes con enfermedades reumáticas, o en aquellos que reciben medicamentos inmunomoduladores, se obtenga un beneficio al suspender las terapias inmunosupresoras, con intención profiláctica contra el COVID-19, ni que su uso los proteja de este. La recomendación es continuar la terapia, sin cambios, a menos que el paciente presente síntomas de COVID-19 u otra infección (Misra et al. 2020).

Pacientes con enfermedad reumática activa pueden tener un mayor riesgo de desarrollar infecciones, como resultado de ciertas anomalías de laboratorio asociadas con malos resultados en pacientes con COVID-19, como linfopenia (particularmente células T CD4 + bajas) y niveles elevados de proteína C reactiva, interleucina 6 (IL-6) y creatincinasa (Gianfrancesco et al. 2020).

En los casos graves, la infección causada por este nuevo coronavirus, además de inducir una neumonía, produce una desregulación inmunológica como evento acompañante de la enfermedad crítica. Esta hiperactividad del sistema inmunitario junto con el distrés respiratorio que produce la infección por este virus son la principal causa de mortalidad en los pacientes afectados de COVID-19 (Gianfrancesco et al. 2020).

Diferenciación de pacientes con enfermedades reumáticas y COVID-19

Las características clínicas del COVID-19 entre los pacientes con enfermedades reumáticas sistémicas son variables y no se conoce que sean diferentes de las de un paciente sin estas enfermedades subyacentes (Misra et al. 2020). Una variedad de enfermedades reumáticas puede tener características clínicas que pueden imitar o ser imitadas por COVID-19, como malestar general, mialgias y fatiga. Para los pacientes con un diagnóstico existente de una enfermedad reumática, el médico puede necesitar distinguir el brote de la enfermedad de una posible infección por COVID-19, y debe sostener un alto nivel de sospecha cuando el COVID-19 puede ser prevalente (Misra et al. 2020).

Ejemplos específicos de tales condiciones incluyen enfermedades que se manifiestan con fiebre, como el lupus eritematoso sistémico; dolor de cabeza en arteritis de células gigantes; síntomas gastrointestinales en espondiloartritis, esclerosis sistémica, LES y síndrome de Behçet; disnea se presenta en enfermedad pulmonar intersticial debido a artritis reumatoide o LES; accidente cerebrovascular en síndrome antifosfolípido (Ferro et al. 2020).

Algunos pacientes experimentan una recuperación más prolongada de la infección, particularmente aquellos de edad avanzada y con múltiples comorbilidades. Muchos de estos pacientes pueden experimentar fatiga persistente junto con dolor de cabeza y disnea (Misra et al. 2020).

Además, las anomalías de laboratorio, como una velocidad de sedimentación globular elevada, niveles de proteína C reactiva, ferritina, interleucina 6 (IL-6) y niveles de creatina quinasa, se pueden observar tanto en el COVID-19 como en asociación con diversas enfermedades reumáticas (Ferro et al. 2020).

Manejo en pacientes expuestos

Se deben individualizar los ajustes a los regímenes de medicación en pacientes con enfermedad reumática. Puede continuar con hidroxicloroquina, sulfasalazina y medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINE) (Misra et al. 2020). Debe evaluarse caso por caso la interrupción del tratamiento con metotrexato o leflunomida, así como sopesar los riesgos potenciales de infección y sus secuelas frente al posible riesgo de exacerbación de la enfermedad reumática durante el período de retención del fármaco (Misra et al. 2020).

Para la mayoría de los pacientes asintomáticos, pero con sospecha de contagio por SARS-CoV-2, se sugiere suspender temporalmente la ciclofosfamida, el micofenolato de mofetilo, la azatioprina, el tacrolimus, los agentes antifactor de necrosis tumoral (TNF) , inhibidores del receptor de interleucina 6 (IL-6) e inhibidores de la cinasa de Janus (JAK). Los medicamentos que se han suspendido temporalmente se pueden reanudar al obtener un resultado negativo de la prueba para COVID-19 o después de dos semanas sin síntomas (Misra et al. 2020). La razón para interrumpir temporalmente los otros fármacos inmunosupresores, agentes biológicos e inhibidores de JAK se basa en su mayor riesgo asociado de infección grave en comparación con los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (Misra et al. 2020).

Manejo en pacientes confirmados

Los ajustes a la medicación en pacientes con COVID-19 documentado o presunto deben individualizarse con atención específica a la gravedad de la infección (Mikuls et al. 2020).

- Las terapias antipalúdicas pueden continuar, con la salvedad de que los pacientes hospitalizados pueden requerir vigilancia adicional porque la cardiotoxicidad puede aumentar en pacientes con COVID-19. Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT (Misra et al. 2020).
- Para la mayoría de los pacientes con COVID-19 documentado o presunto, se sugiere suspender temporalmente sulfasalazina (SSZ), con metotrexato o leflunomida, inmunosupresores, agentes biológicos e inhibidores de JAK

durante el período de infección activa (Mikuls et al. 2020). Sin embargo, en los casos en que los pacientes tienen una enfermedad reumática activa o que amenaza a los órganos, es posible que se requiera continuar la terapia inmunosupresora según una evaluación individualizada (Misra et al. 2020).

- Para los pacientes con afectación respiratoria, cardíaca o renal grave, los AINE deben suspenderse como lo harían en pacientes sin COVID-19 (Misra et al. 2020).
- Los pacientes tratados con glucocorticoides deben mantener la misma dosis para evitar un brote de enfermedad reumática aguda y las complicaciones de la insuficiencia suprarrenal asociadas con la interrupción abrupta. El uso de glucocorticoides, incluidos glucocorticoides sistémicos (Misra et al. 2020).

Se desconoce el momento óptimo para reanudar los medicamentos inmunosupresores después de la infección por COVID-19. El momento para reanudar la terapia con medicamentos antirreumáticos se basa en gran medida en la gravedad y las características de la infección en un paciente determinado y el tiempo desde la exposición a la infección o el inicio de los síntomas (Mikuls et al. 2020).

Conclusión

La recomendación para la mayoría de los tratamientos inmunomoduladores utilizados en reumatología es continuar con las terapias en pacientes que no tengan la infección y suspenderlas en aquellos con diagnóstico de SARS-CoV-2/COVID-19.

CAPÍTULO XIX

Endocrinología y COVID-19

Paola Solís-Pazmiño[1]
Jorge Salazar-Vega[2]

1 Stanford Hospital University, California, USA.

2 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La infección por SARS-CoV-2 determinó la aparición de una nueva enfermedad (COVID-19). A medida que se incrementa el número de casos en el mundo (con lamentables efectos sanitarios), crece nuestro conocimiento sobre sus efectos en el organismo humano. El COVID-19 ha develado que no existe un solo blanco de ataque (sistema respiratorio), sino una repercusión a nivel sistémico. Este impacto incluye al sistema de control endócrino; hasta el momento se han develado múltiples interacciones, por ejemplo:

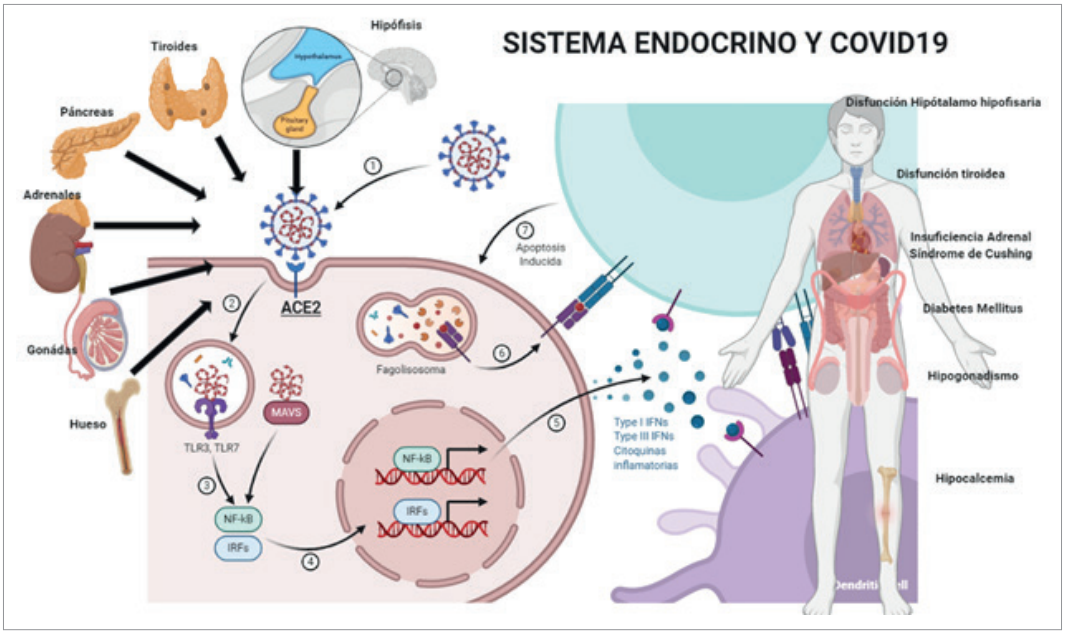
Enfermedades hormonales (diabetes mellitus) que empobrecen el pronóstico de personas afectadas por COVID-19.

Repercusiones directas e indirectas de la infección sobre la función de las glándulas de secreción interna.

Efectos favorables en pacientes con COVID-19 al intervenir con fármacos cuyo mecanismo de acción se relaciona a efectos inducidos por receptores hormonales (glucocorticoides). Apenas se ha comenzado a comprender las relaciones complejas del virus con el sistema endocrinológico del huésped (Figura XIX-1).

Figura. XIX-1

Diferentes glándulas/ órganos endocrinos que pueden verse afectados por COVID-19



COVID-19 y diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica y de alta prevalencia a nivel mundial. Se caracteriza por hiperglucemia crónica secundaria y su etiopatogenia se fundamenta en la disfunción de las células insulinosecretoras y la alteración en el efecto insulínico a nivel periférico (American Diabetes Association 2020). Se estima que para 2030 el número de personas diabéticas mayores de 65 años (65-99 años) será de 195,2 millones (IDF 2019).

Una revisión sistemática de 65 estudios observacionales con 12 870 pacientes reportó una prevalencia de 12 % entre pacientes con COVID-19 (95 %[IC], 10-15) (Barrera et al. 2020). En cuanto a la mortalidad, el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China reportó un incremento de 2,3 % a 7,3 % en pacientes que presentan COVID-19 y DM2 (Marazuela et al. 2020).

Evidencias

COVID-19 e hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia en el 35- 58 % de pacientes críticos hospitalizados por COVID-19 (Shekhar et al. 2020). En pacientes con DM2 se han estudiado los siguientes factores:

- La hiperglucemia incrementa la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2). Esta molécula propicia el pasaje intracelular del SARS-CoV-2 (Rowley et al. 2017).
- Existe un incremento en factores de la inflamación (interleucina 6, ferritina, proteína- C reactiva y dímero D). Esto desencadena la cascada de respuesta inmunológica exagerada (Yang Y. et al. 2020).
- Se presume la interacción del SARS-CoV-2 con el receptor de la enzima humana dipeptidil-peptidasa 4 (DPP-4). Esto tendría un papel protagónico en el incremento de la degradación del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), lo cual influye en disminuir la secreción de insulina e incrementar la secreción de glucagón y otras moléculas hiperglucemiantes (Chen J. et al. 2020).

La hiperglucemia y la DM implican peor pronóstico en personas con COVID-19

La diabetes podría ser un factor de riesgo para una progresión rápida y un mal pronóstico de COVID-19. Un estudio de 174 pacientes diabéticos encontró un mayor riesgo de neumonía grave, una respuesta inflamatoria exacerbada y un estado de hipercoagulabilidad asociado con la desregulación del metabolismo de la glucosa (Guo et al. 2020). Esta circunstancia tiene implicaciones clínicas claras:

- Tratamiento de pacientes con DM no infectados: un mal control metabólico previo (medido por hemoglobina glicosilada) influye sobre el riesgo de infección, por lo tanto, un control adecuado de glucemia es clave en época de pandemia (Doupis y Avramidis 2020).

- Tratamiento adecuado para personas con DM cuando son afectadas por COVID-19: se debe propiciar un control glucémico óptimo. En personas que no requieren hospitalización puede mantenerse la medicación acostumbrada. Existe evidencia sobre el tratamiento con metformina asociado a mejor pronóstico (disminuye la mortalidad) comparado con pacientes que no usan el medicamento. Este hallazgo es atribuible a efectos del medicamento independientes del control glucémico (probablemente antiinflamatorios) (Luo et al. 2020; Scheen 2020). Otros fármacos como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT2) y los inhibidores de la enzima DPP-4 (iDPP4) podrían también presentar ventajas específicas tanto por disminución de parámetros inflamatorios como por modificación de la interacción virus-huésped. Tales beneficios aún no han sido comprobados en ensayos clínicos controlados y aleatorizados (Fernández et al. 2020; Soni y Dyck 2020). En pacientes hospitalizados, las drogas antihiperglucemiantes deben ser suspendidas, en este escenario la insulina es el tratamiento de primera línea (Hasan et al. 2020; Orioli et al. 2020).

Diferentes sociedades científicas (COVID-19 and diabetes, Diabetes and Coronavirus —COVID-19— | ADA 2020) han emitido recomendaciones en cuanto al manejo clínico de pacientes con DM2 e infección por SARS-CoV-2, el cual no difiere del manejo aplicado en pacientes con DM2. Estos son alimentación saludable, actividad física (150 minutos semanales), hidratación adecuada, etc. La CDC recomienda la vacunación para influenza, neumococo y otras infecciones. De esta manera se evita la coinfección con SARS-CoV-2. Es de remarcar la conveniencia demostrada de la atención por telemedicina a las personas que padecen DM, más aún en tiempos de pandemia (Ghosh et al. 2020; Teles et al. 2020).

COVID-19 y tiroides

Las hormonas tiroideas cumplen un papel clave en la regulación de la homeostasis y el metabolismo. Estudios observacionales de pacientes con COVID-19 reportan patología tiroidea concomitante en un 3,6 % de casos (Shekhar et al. 2020).

Evidencias

- El tejido folicular expresa el receptor de ECA 2, lo cual facilita el ingreso del SARS-CoV-2 (Pal y Banerjee 2020).
- Después del ingreso del virus, se ha observado hiperactividad de los linfocitos Th1-Th17, desencadenando una respuesta de citocinas proinflamatorias (Caron 2020).
- El incremento de citocinas está liderado por la IL-6 (reacción denominada «tormenta de citocinas»), este fenómeno estaría asociado a la destrucción de las células foliculares tiroideas, donde no se registra infiltración linfocitaria, pero sí la presencia de apoptosis celular (Lundholm et al. 2020).

- La desregulación del sistema inmune iniciaría los siguientes cambios tiroideos:
  1. Disfunción de la síntesis de hormonas tiroideas
  2. Alteración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo
  3. Disminución de la secreción de TSH
  4. Disrupción de las desiodinasas
  5. Alteración de las proteínas de transporte de las hormonas tiroideas

La tirotoxicosis probablemente sea secundaria a una tiroiditis destructiva, sin evidenciar incremento de anticuerpo antirreceptor de TSH. Esto significa que no se ha registrado una clara asociación entre el SARS-CoV-2 y la enfermedad de Graves. Por otro lado, en pacientes con drogas antitiroideas (metimazol) pueden producirse efectos adversos clásicos de este grupo de medicamentos, como la agranulocitosis y una exacerbación consecuente de la patología pulmonar (Lania et al. 2020).

El síndrome de eutiroideo enfermo (SdEE), característico de pacientes con estrés severo (personas hospitalizadas en unidades de cuidado intensivo), puede darse en personas con infección por SARS-CoV-2 (Caron 2020). Los exámenes de laboratorio registran una disminución de triyodotironina libre (T3), aumento de T3 reversa con tiroxina libre (T4) y tirotropina normal baja (Bellastella et al. 2020). El SdEE no requiere tratamiento, dado que es un cambio adaptativo que afecta al eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo durante el estrés máximo.

Enfoque clínico

Una cohorte observacional de 456 pacientes mostró que el 86,6 % quienes registraban COVID-19 fueron eutiroideos. En el caso de existir disminución de hormonas tiroideas durante la estancia hospitalaria, las pruebas de función tiroidea en el seguimiento de los sobrevivientes a la infección volvieron a valores hormonales basales (Khoo et al. 2020). No se recomienda de forma rutinaria realizar exámenes de cribado para disfunción tiroidea en pacientes con COVID-19, a menos que la evaluación clínica individual lo amerite (Khoo et al. 2020).

COVID-19 y glándulas suprarrenales

El sistema hipotálamo hipofisario adrenal (HHA) cumple un rol importante en el sistema inmune (Bellastella et al. 2020). Estudios realizados en SARS- CoV (familiar del actual SARS-CoV-2) han propuesto que las proteínas expresadas por este patógeno son imitadores moleculares de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y desencadenan una disminución en el estrés inducido por niveles elevados de cortisol ante procesos virales. Sin embargo, aún se desconoce el mecanismo fisiopatológico del SARS-CoV-2 en el eje HHA (Marazuela et al. 2020).

Insuficiencia adrenal primaria (IAP)

Los pacientes con IAP muestran una respuesta deficiente del sistema inmune innato, caracterizada por la disminución de células citotóxicas y alteración en el funcionamiento de la inmunoglobulina G (Pal y Banerjee 2020). Esto incrementa el riesgo de morbimortalidad en pacientes que padecen de COVID-19. Consensos y guías clínicas recomiendan un tratamiento inmediato con dosis de estrés. Para enfermos ambulatorios, debe incrementarse la dosis de glucocorticoide vía oral; es decir, cubrir al paciente duplicando o triplicando la dosis de hidrocortisona o prednisona que utiliza habitualmente (Arlt et al. 2020). En pacientes con COVID-19 en estado crítico, se recomienda una dosis de carga de hidrocortisona 10 mg en bolo intravenoso y luego dosis de mantenimiento (infusión continua intravenosa) de hidrocortisona 200 mg durante 24 horas, a modificarse según la evolución clínica individual (Marazuela et al. 2020).

Síndrome de Cushing

El Síndrome de Cushing (SC) es una enfermedad causada por un exceso de producción de cortisol endógeno o aporte exógeno de hormonas esteroideas (5 % de la población) (Marazuela et al. 2020). Este incremento hormonal tiene una acción inmunosupresora que predispone a infecciones virales y bacterianas, además de exacerbar el riesgo cardiovascular de los afectados, lo cual implica mayor morbilidad y mortalidad (infartos agudos de miocardio y tromboembolismo venoso). Aunque la información es limitada, se cree que el SC incrementa el riesgo por COVID-19 (Lundholm et al. 2020).

COVID-19 y otros ejes hormonales

Hipófisis

Los datos disponibles son análisis de SARS 2005. Leow estudió una cohorte de 61 pacientes, donde el 40 % reportó hipocortisolismo, mientras que un 5 % mostró hipotiroidismo central (cit. en Shekhar et al. 2020). Con respecto a COVID-19, se presume que el tejido hipotálamo-hipofisario expresa ECA2, lo cual representaría el blanco viral. Aunque no existen mayores datos sobre una clara asociación, se han emitido recomendaciones para pacientes con tumores pituitarios, dado que podrían tener mayor riesgo de COVID-19 (Marazuela et al. 2020).

En cuanto al manejo de la diabetes insípida, la prioridad debe ser evitar la hiponatremia. Además, se recomienda medir el peso corporal diariamente (Lundholm et al. 2020). Estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones respiratorias, por lo cual deben tener una estrecha monitorización.

Gónadas

Los testículos son órganos con los más altos niveles de expresión del receptor ECA 2 y de la proteína transmembrana serina-proteasa (TMPRSS2)(Pal y Banerjee 2020). Se presume que estos tejidos serían el blanco de ataque del SARS-CoV-2, pues puede destruir las células de Leydig, y registrar niveles bajos de testosterona y niveles elevados de hormona luteinizante (LH), es decir un hipogonadismo hipergonadotrópico. Se han registrado casos de orquitis como complicaciones post-COVID-19 (Lundholm et al. 2020).

Metabolismo mineral y vitamina D

El calcio cumple un papel importante en la fusión y desarrollo del virus. Estudios previos realizados en virus como SARS-CoV, MERS-CoV y ebolavirus muestran que el calcio promueve la replicación viral mediante la interacción con péptidos de fusión (Lundholm et al. 2020). En una cohorte retrospectiva de 531 pacientes, se ha observado 80 % de hipocalcemia (Marazuela et al. 2020b). Además, un análisis multivariado sostiene que la hipocalcemia es un factor de riesgo independiente asociado a la hospitalización por COVID-19.

Uno de los factores importantes en la formación ósea es la vitamina D, que actualmente se presume como un activador de citocinas y se ha considerado la asociación a COVID-19 (Bilezikian et al. 2020). Existen evidencias que sugieren un potencial efecto deletéreo del déficit de vitamina sobre desenlaces en personas con COVID-19. Estas evidencias se fundamentan en varios estudios observacionales y tendrían como base el papel importante que juega la vitamina D para regular la respuesta inmune tanto innata como adaptativa, además de otros papeles fisiológicos que se han reconocido para esta hormona (funciones específicas en el sistema cardiovascular y respiratorio) (Bilezikian et al. 2020).

CAPÍTULO XX

Salud mental y COVID-19

Clara Paz
Johanna Mosquera[1]

1 Los autores pertenecen a la Escuela de Psicología, Universidad de Las Américas.

La salud mental es un estado de bienestar general que permite a la persona desarrollar su potencial, lidiar con las tareas cotidianas y contribuir con la comunidad. Tal estado de bienestar puede verse afectado por una serie de factores individuales como la incapacidad de gestionar las emociones, pensamientos, comportamientos y relaciones con los demás, así como factores sociales, culturales, económicos y políticos adversos (OMS 2021).

La presencia de la pandemia por COVID-19 constituyó una disrupción sin precedentes en la vida de muchas personas en el mundo, debido a las medidas que adoptaron algunos gobiernos para evitar los contagios masivos y la saturación de los sistemas de salud (Brooks et al. 2020). Las medidas incluyeron activar cercos epidemiológicos para las personas con sospecha de contagio, el aislamiento o distanciamiento social, restricciones para movilizarse y viajar e incluso el cierre de algunas fronteras (Anderson R. et al. 2020). Como producto de este escenario, aparece la recesión económica, aislamiento, presión a los profesionales de salud y se evidencian desigualdades en el acceso a servicios de salud, lo cual impactó en el bienestar de muchos individuos y, por tanto, en su salud mental (Brooks et al. 2020; Rajkumar 2020).

La situación descrita condujo a que varias naciones propongan acciones, entre ellas priorizar la investigación para mitigar las consecuencias de la pandemia en la salud mental de la población general, así como de los grupos más vulnerables (Holmes et al. 2020). En este contexto se ha buscado evaluar, descubrir y refinar las intervenciones dirigidas a los aspectos psicológicos, sociales y neuropsicológicos que se han visto afectados por la pandemia. Para cumplir con tal objetivo, se requirió integrar varias disciplinas que ofrezcan respuestas integrales de tratamiento y que consideren la experiencia y las características de la población a ser tratada (Holmes et al. 2020). El llamado a estas acciones ha sido prolífico y varios grupos de investigación se han interesado en comprender los efectos de la pandemia en la salud mental individual, así como los factores relacionados a la presencia de malestar psicológico, en favor de entender las mejores estrategias de intervención. Aquí se presentan algunos de estos hallazgos.

El estado de salud mental de la población general

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19, varias encuestas en línea, desarrolladas en diversos países, han tratado de estudiar el estado de salud mental de la población general, y han recopilado información sobre los síntomas que desarrollan las personas y los factores asociados a la aparición de estos (Huang y Zhao 2020; Li et al. 2020; Pieh et al. 2020; Wang C. et al. 2020). Los estudios indican la presencia de síntomas de depresión, ansiedad y estrés relacionados con la disrupción de las actividades cotidianas a causa de la pandemia por COVID-19. Los factores asociados responden a estresores psicosociales, como cambio en las modalidades de trabajo y estudio, miedo a la enfermedad y experiencia de ser vulnerables a las consecuencias de la recesión económica. La revisión sistemática de 19 estudios, que suma más de 90 000 participantes sobre los efectos del COVID-19 en la población general, desarrollada por Xiong y colaboradores (2020), mostró la prevalencia de la presencia de síntomas de ansiedad (6,3 % a 50,9 %), de depresión (14,6 % a 48,3 %), de trastorno por estrés postraumático (7 % a 53,8 %), de malestar psicológico (34,4 % a 38 %) y de estrés (8,1 % a 81,9 %. Los factores asociados con la mayor probabilidad de presentar estos síntomas incluyen ser mujer, ser menor de 40 años, presencia de enfermedades psiquiátricas previas, estar desempleado, ser estudiante y la exposición frecuente a información relacionada al COVID-19.

La pandemia de COVID-19 expuso la brecha existente en el diagnóstico y tratamiento de la salud mental en todos los países, pero aún más en países de ingresos bajos y medianos. Ya que existen nuevas demandas de atención de salud mental en estos países, ahora se entrecruzan con sistemas de salud frágiles, con escasos recursos, así como una capacidad de la fuerza laboral, malestar social y violencia en respuesta a las estrategias de contención de COVID-19. De esta forma, se puede especular que las consecuencias a largo plazo sobre la salud mental serán de cierta forma más graves en las regiones del mundo con menores recursos y más empobrecidas, donde antes de la pandemia prácticamente no había acceso a los servicios de salud mental en comparación con otros países (Kola et al. 2021)

El aislamiento domiciliario y el confinamiento prolongado pueden exacerbar los estresores propios de la convivencia familiar (Brooks et al. 2020). Varios medios de comunicación han informado que durante los encierros en distintas partes del mundo se han generado aumentos en la violencia doméstica; sin embargo, la evidencia sistemática del impacto es muy limitada, particularmente en América Latina y el Caribe. En Europa, específicamente en España, el gobierno afirmó que las llamadas a la línea de ayuda para atender a casos de violencia intrafamiliar aumentaron en un 20 % en los primeros días del período de confinamiento, mientras que en el Reino Unido las llamadas por violencia aumentaron entre 25 % a 30 % en el primer mes de confinamiento (Campbell 2020).

Este aumento en la violencia puede explicarse por las medidas que requieren permanecer en casa por tiempos prolongados. La casa no siempre es un lugar seguro para muchos individuos, de hecho, para los adultos y los niños que viven en situaciones de violencia doméstica y familiar, el hogar es el espacio donde ocurre abuso físico, psicológico y sexual (Bradbury-Jones e Isham 2020).

Una encuesta aplicada en Estados Unidos encontró que 1 de cada 7 adultos reportó angustia psicológica en abril de 2020, durante el pico del período de aislamiento que ocurrió en este país, en comparación con 1 de cada 25 adultos en abril de 2018. Así mismo, aumentó el volumen de llamadas de la línea directa de violencia doméstica y abuso infantil. El inicio de la pandemia puede indicar un aumento en la violencia, mientras que las personas probablemente pasaron más tiempo con los posibles perpetradores dentro de sus hogares o lugares donde debían permanecer por la circunstancias en aquel momento. Estos hallazgos sugieren que se han producido aumentos en la mala salud mental, el comportamiento suicida, el uso de sustancias y los resultados de violencia durante la pandemia de COVID-19. Sin embargo, aún se cuenta con poca documentación de estas tendencias, ya que no existen grandes indicadores con los cuales comparar entre antes y después de la pandemia, así como su impacto a mediano y largo plazo (Holland et al. 2021).

Factores psiquiátricos y neuropsiquiátricos asociados al COVID-19

Algunas de las infecciones virales pueden afectar al sistema nervioso central y causar síndromes neuropsiquiátricos que pueden generar consecuencias en los dominios cognitivos, afectivos, conductuales y perceptuales (Arciniegas y Anderson 2004; Dubé et al. 2005). Las enfermedades crónicas, sin considerar su etiología, pueden conllevar a la presencia de síntomas y enfermedades mentales producto del impacto del trauma de estar enfermo (Rabiee et al. 2016).

La evidencia científica recogida en brotes anteriores con coronavirus similares al causante del COVID-19, como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) en 2002 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), indica que estos coronavirus llegan a infectar el cerebro y el líquido cefalorraquídeo. Esta infección puede provocar convulsiones, encefalitis y encefalomielitis (Bohmwald et al. 2018). En una revisión sistemática desarrollada por Rogers et al. (2020), en la que se extrajo información de 72 estudios, se encontró que en los eventos agudos de la enfermedad causada por coronavirus responsables del SARS y el MERS algunos de los pacientes admitidos en los hospitales presentaron confusión, estado de ánimo depresivo, ansiedad, problemas de memoria e insomnio. En etapas posteriores a la enfermedad se reportó la presencia de estado de ánimo deprimido, insomnio, ansiedad, irritabilidad, problemas de memoria, fatiga, presencia de memorias traumáticas y trastornos del sueño. Esta revisión también reportó los síntomas presentados por pacientes con COVID-19. En pacientes atendidos

en unidades de cuidados intensivos, se identificaron síntomas de confusión en un 64 % y de agitación en un 69 %; estados alterados de conciencia fueron reportados en un 21 % de los pacientes que después murieron. También se identificaron dos reportes de encefalopatía y un reporte de encefalitis.

La presencia del diagnóstico de COVID-19 puede producir malestar psicológico reflejado en la presencia de síntomas de depresión y ansiedad. La evidencia científica (Paz et al. 2020; Zhang J. et al. 2020) indica que entre el 20 % y el 29 % de los pacientes con COVID-19 presentan síntomas de depresión de moderados a grave, mientras que entre 20 % y el 24 % presenta síntomas de ansiedad con tales características. Serán necesarios estudios longitudinales para determinar si estos síntomas se mantienen en el tiempo.

En cuanto a los impactos de la pandemia de COVID-19 en la salud mental, se ha documentado principalmente el aumento de los síntomas de angustia por la salud mental, lo cual refleja la respuesta de la población a nuevas incertidumbres extraordinarias y dificultades. Por esto, reconocer las respuestas al estrés agudo en la población es esencial para que las intervenciones preventivas reduzcan la incidencia de afecciones clínicamente significativas. y construir sistemas que aborden las crecientes necesidades de atención de la salud mental (Kola et al. 2021).

La salud mental del personal sanitario

Aunque el personal sanitario está entrenado para manejar crisis y se espera que desempeñen un papel importante al actuar en los equipos de planificación y gestión de emergencias (Sabin-Farrell y Turpin 2003), también pueden experimentar consecuencias psicológicas en respuesta a los estresores propios de la pandemia. Los resultados de varias investigaciones recogidas en una revisión sistemática conducida por Spoorthy y colaboradores (2020) indican que hasta un 75 % de los trabajadores de la salud han experimentado algún tipo de malestar, y al parecer el personal de enfermería evidencia niveles más altos de síntomas de ansiedad y depresión en comparación con el personal médico. Además, se ha notado que la sensación de falta de apoyo social está asociada con menor autoeficacia y mayores síntomas de ansiedad y depresión en el personal sanitario en general (Greenberg et al. 2020).

El personal sanitario ha tenido que lidiar con carga de trabajo excesiva, falta del equipo adecuado para protegerse, presión de los medios de comunicación y sensación de falta de apoyo emocional. Todas estas situaciones pueden llegar a afectar su atención, comprensión y toma de decisiones, y dificultar su labor frente a sus pacientes enfermos con COVID-19 (Greenberg et al. 2020). Por tanto, el acompañamiento psicológico, así como la preparación continua ante distintos escenarios puede ayudar al personal a tener las herramientas para enfrentar los desafíos que se les presentan en una situación de crisis. Por esta razón, desde el inicio de la pandemia, la Organización Mundial de la Salud reco-

mendó a los líderes de equipos sanitarios que aseguren la calidad de información para sus equipos y faciliten el acceso a servicios de apoyo psicosocial y de salud mental (WHO 2020n). Todavía no hay evidencia clara acerca de si se han adoptado estas recomendaciones y si tal acción ha promovido el efecto deseado.

Respuestas de atención en salud mental

La salud mental de la población general, de los afectados por la enfermedad y del personal sanitario se ha visto afectada por la presencia de la pandemia. El mundo entero ha experimentado una crisis para la que la mayoría de los gobiernos no estaban preparados. Sin embargo, lo sucedido puede ser una oportunidad para considerar la relevancia de proveer servicios de atención en salud mental e intervenciones psicosociales ajustadas a las características y necesidades de la población.

El primer paso es afianzar los sistemas de monitorización de las necesidades psicosociales, y a partir de esto se pueden planificar servicios ajustados y adecuados a tales propósitos. En el caso de la pandemia por COVID-19, los servicios de telemedicina fueron los más apropiados para atender a la población que lo necesitaba (Pfefferbaum y North 2020). Mediante estos servicios fue posible proveer a la comunidad primeros auxilios psicológicos, en los que se enfatizó la valoración del estado emocional del individuo, la promoción de la psicoeducación y la generación de estrategias de afrontamiento. Para algunos individuos, la atención con primeros auxilios psicológicos no fue suficiente y fue necesario derivarlos a una evaluación y atención formal especializada (Moreno et al. 2020). A gran escala, se entregó información a la población sobre las reacciones comunes que este tipo de situación estresante puede provocar y se acompañó de información sobre estrategias de afrontamiento y manejo de estrés (Pfefferbaum y North 2020).

Conclusiones generales

Es incierto el panorama acerca de las consecuencias a largo plazo en la salud mental de la población general en respuesta a la situación de crisis generada por el COVID-19. De hecho, los expertos indican que, a largo plazo, el trauma psicológico, las enfermedades mentales, el agotamiento y la respuesta a la crisis económica podrían llegar a conformar lo que sería la cuarta ola de la pandemia (Kohli y Virani 2020). En este contexto, es necesario desarrollar planes de acción a largo plazo que incluyan fomentar la investigación, crear sistemas de monitorización del estado de salud mental e implementar intervenciones ajustadas a las necesidades de la población. Para esto, los sistemas de salud deben adaptarse e invertir recursos que mitiguen las consecuencias de la pandemia. Lo ocurrido debe asimilarse como una experiencia, para que los organismos encargados de tomar decisiones consideren a la salud mental de la población como un elemento importante cuando se tomen acciones necesarias para afrontar una

crisis. Es más, las acciones en favor de la salud mental de los individuos deben encontrarse dentro de las prioridades de los gobiernos para mejorar la calidad de vida de su población.

CAPÍTULO XXI

Implicaciones psicosociales en niños y adolescentes por la pandemia COVID-19

Lila Adana-Díaz
Lia Padilla Medina[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Psicología, Universidad de las Américas.

La infancia y la adolescencia se consideran unas de las etapas del desarrollo más cruciales en el ser humano (Del Giudice 2015). La infancia no solo se trata de los primeros años de vida desde el nacimiento hasta la adolescencia, sino que también se refiere a la calidad de vida de esos años, tanto en relación con el estado como con la condición de vida de los niños. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la adolescencia se definiría como un período de crecimiento y desarrollo humano, entre los 10 y 19 años. Esta fase de crecimiento y desarrollo está condicionada por diversos procesos biológicos y ambientales. El comienzo de la pubertad marca la transición de la niñez a la adolescencia (OMS 2021). Más allá de la maduración física y sexual, la adolescencia es la etapa de transición hacia la independencia social y el desarrollo de la identidad. Por estas razones, la infancia y la adolescencia también constituyen unas de las etapas de riesgo considerable en las cuales el ambiente social tiene una influencia determinante (OMS 2021).

Muchos factores influyen en un adecuado desarrollo de los niños y adolescentes. El estudio realizado por Walker et al. (2007) analizó los factores de riesgo biológicos y psicosociales que enfrentan los niños durante sus primeros años de vida. Los resultados muestran que factores como la pobreza, aquellos propiamente sociales, nutricionales y de salud pueden comprometer el desarrollo adecuado de los niños. Por contrario, uno de los factores de protección que se atribuye a un adecuado desarrollo y adecuada salud mental es la compañía social (Liu J. et al. 2020). Esta implica desarrollar competencias sociales necesarias para la vida. A lo largo del desarrollo, los niños adquieren esas competencias desde las figuras de apego. Estas figuras van pasando de ser los padres o cuidadores para convertirse en sus pares o iguales (Del Giudice 2015).

La enfermedad del coronavirus (COVID-19) ha afectado la vida de millones de personas alrededor del mundo de manera sin precedentes. A pesar de que la evidencia ha demostrado que el COVID-19 es menos prevalente y tiene menor afectación sintomatológica dentro de la población infantil y adolescente, el impacto en la salud mental de esta población es un aspecto importante en el que ahondar (Ghosh R. et al. 2020).

Este virus trajo consigo muchas medidas de restricción impuestas por los gobiernos, como el cierre económico, el aislamiento social, cambios de modalidad a nivel educativo y/o el teletrabajo, entre otras. Estas medidas han generado un cambio en el ambiente psicosocial de todos, incluidos los niños y adolescentes. Además, suponen una potencial amenaza a la salud mental (Fegert et al.

2020). Por esto se dice que existe una «segunda pandemia» de abuso y negligencia infantil, dado que la probabilidad de sufrir maltrato o algún tipo de abuso se incrementa debido a las medidas de aislamiento (Green 2020).

Implicaciones psicosociales del COVID-19 en niños y adolescentes

Según la revisión realizada por Marqués de Miranda et al. (2020) sobre el impacto de la pandemia en la salud mental de los niños y adolescentes, se puede decir que los niños reaccionan al estrés de diferentes formas, en función de la etapa del desarrollo en la que se encuentren. Las investigaciones muestran que el impacto varía en función del sexo, la etapa de desarrollo en la que se encuentren, el nivel socioeconómico, el lugar de residencia, el cambio de educación en línea, el grado de conocimiento sobre el COVID-19, las relaciones sociales y familiares, y las enfermedades preexistentes (Ghosh R. et al. 2020; Imran et al. 2020; Marqués de Miranda et al. 2020).

Sexo

No todos los estudios en población infantil y adolescente reflejan una tendencia clara en función del sexo. A pesar de ello, algunos estudios evidencian mayor probabilidad de manifestar síntomas de ansiedad y depresión en las mujeres (Marqués de Miranda et al. 2020). Loades et al., en su revisión sistemática, identificaron una relación directa con la presencia de soledad y el desarrollo de síntomas en niños y niñas. Encontraron que cuanto mayor es la presencia de soledad en niñas, mayores son los niveles de depresión, a diferencia de los niños que, en su caso, supone una mayor presencia de niveles de ansiedad social (Loades et al. 2020).

Etapa de desarrollo

El impacto de la pandemia muestra un aumento en general en los niveles de ansiedad de los niños y adolescentes. Se observan mayores niveles de ansiedad desde los adolescentes hasta los universitarios en comparación con los niños. Por otro lado, tanto niños como adolescentes mostraron durante la pandemia mayores problemas de atención, aumento de irritabilidad y más apego (Marqués de Miranda et al. 2020).

En uno de los estudios se pudo encontrar que los niños entre 3 y 6 años eran más propensos a manifestar síntomas de apego y miedo de que algún miembro de la familia sea contagiado. Por otro lado, se encontró que los niños y adolescentes entre 6 y 18 años experimentaron más síntomas de inatención (Singh et al. 2020).

En cuanto a los síntomas depresivos, se identificó que los adolescentes mayores tenían altos niveles de depresión que los adolescentes más pequeños y que los niños (Zhou et al. 2020). Según Imran, los niños pueden mostrar sus preocupaciones desde cambios en su comportamiento siendo más desafiantes

y teniendo conductas de mayor explosión, o mostrar comportamientos regresivos y problemas de sueño. Los adolescentes, a diferencia de los niños, se muestran más frustrados, ansiosos y con alto grado de aburrimiento (2020).

Nivel socioeconómico

El impacto del COVID-19 ha supuesto un cese económico en el mundo. En este aspecto se observó que adolescentes de familias de bajos recursos tienen una mayor probabilidad de presentar alta afectación en depresión y ansiedad, además del aumento de problemas para acceder a una educación en línea (Marqués de Miranda et al. 2020). Las consecuencias económicas de la pandemia supusieron en muchos casos un cese de las ayudas y dejaron a las poblaciones más vulnerables, como los niños que viven en campamentos de refugiados o de inmigrantes u orfanatos, en situaciones donde las medidas preventivas del COVID-19 no son fáciles de respetar y se exponen a mayor riesgo de contagio (Ghosh R. et al. 2020).

La inequidad social está asociada con el riesgo de desarrollar problemas de salud mental. El cierre económico que trajo la pandemia ha acentuado la desigualdad social ya existente. Por esta razón, los niños y adolescentes no privilegiados se enfrentan a varias consecuencias, como la privación de nutrición y de la protección en general (Singh et al. 2020).

Lugar de residencia

Se sabe relativamente poco sobre el impacto en la salud mental de los niños y adolescentes en función de la zona de residencia. Una potencial amenaza para la salud mental es residir en las zonas más afectadas por el virus. Se identificó que los niños y adolescentes que vivían en las ciudades presentaban niveles más bajos de ansiedad y de depresión que los que vivían en zonas rurales (Zhou et al. 2020).

Educación en línea

Muchos países implementaron la educación en línea para frenar el número de contagios; sin embargo, no se consideró el impacto que esta medida podría implicar en la salud mental de los niños y adolescentes (Golberstein et al. 2020). La ausencia de un ambiente escolar estructurado dio como resultado la disrupción de la rutina, el aburrimiento y bajos niveles de afecto, por la prohibición de jugar en lugares abiertos, no tener contacto con sus amigos y no tener la conexión social en persona durante las clases (Barrett et al. 2018; Ghosh R. et al. 2020; Lee J. 2020).

En el caso de niños y adolescentes con problemas mentales existentes, la rutina escolar era considerada un mecanismo de afrontamiento y en algunos casos una puerta de acceso a ayuda especializada; al no contar más con este soporte, muchos síntomas reaparecieron o se agudizaron (Golberstein et al. 2020; Lee J. 2020).

Para muchos niños y adolescentes, asistir a clases no solo implicaba el mayor tiempo de contacto con sus pares, sino que también suponía uno de los aportes principales nutricionales (Crawley et al. 2020; Ghosh R. et al. 2020; Imran et al. 2020). Este es un aspecto preocupante, dado que muchos niños y adolescentes se han visto afectados por el cierre de las escuelas (Crawley et al. 2020).

Además, asistir las escuelas suponía un espacio para mantener rutinas, seguir una estructura y contar con mayor supervisión en situaciones de vulnerabilidad (Ghosh R. et al. 2020; Marqués de Miranda et al. 2020). Los colegios eran un lugar donde muchos niños y adolescentes se podían descargar físicamente. El ejercicio físico es un potenciador de la salud, y se conoce que desde la pandemia se ha reducido en los niños y adolescentes (Ghosh R. et al. 2020; Marqués de Miranda et al. 2020).

Otra consecuencia de la educación en línea es sustituir libros por nuevas tecnologías. Esto ha supuesto un mayor tiempo, en algunos casos excesivo, ante una pantalla. Estos medios no solo se han utilizado en el campo educativo, sino también como medida para superar el aburrimiento o mantener un cierto control. Se puede reconocer el efecto positivo de las nuevas tecnologías como vía de interacción social, como medio de acceso a información, y como plataforma para la expresión individual y construcción de la identidad (Hamilton et al. 2020). Asimismo, a pesar de los aspectos positivos que ha significado para muchas familias usar dispositivos tecnológicos, puede llegar a tener un impacto negativo a nivel del sueño y un aumento de ansiedad (Ghosh R. et al. 2020; Hamilton et al. 2020). El uso excesivo de internet y de las redes sociales ha provocado que los niños y adolescentes estén más predispuestos a usar la red de manera compulsiva, y accedan a contenidos inapropiados y se vuelvan más vulnerables a sufrir abuso o acoso cibernético (Cooper 2020).

Conocimiento sobre el COVID-19

Una de las recomendaciones de la OMS (2020) para cuidar la salud mental de las personas es acceder al conocimiento sobre el COVID-19 desde fuentes oficiales y durante un tiempo no excesivo. Algunos estudios reflejan una asociación entre el adecuado conocimiento sobre el COVID-19 y menores niveles de ansiedad y depresión (Marqués de Miranda et al. 2020).

Relaciones sociales y familiares

Las medidas de aislamiento y confinamiento en el hogar han supuesto un reto para muchas familias. En muchos casos, los roles se transformaron y duplicaron. Los padres, además de realizar sus funciones, debían ser profesores. Y las familias ejercían un papel fundamental en el estado de salud mental de los niños y adolescentes. A nivel familiar, se ha reorganizado la dinámica de convivencia. Todos los miembros de la familia han tenido que lidiar con el estrés y las preocupaciones acerca de la pandemia, por lo que las conexiones y el soporte familiar se ven amenazados (Fegert et al. 2020).

El cierre económico ocasionó una recesión que ha generado repercusiones financieras negativas para muchas familias, lo que ha incrementado de manera significativa la violencia y los abusos dentro de estas (Ghosh R. et al. 2020; Imran et al. 2020). Por la cuarentena han decrecido la privacidad y la libertad de cada miembro de la familia, lo que genera un nivel alto de estrés y mayor riesgo de violencia. Esta exposición a la violencia doméstica afecta e influye en la salud mental de los niños y adolescentes (Fegert et al. 2020). Además, en los hogares con antecedentes de violencia, las conductas abusivas se agravaron hacia los niños y adolescentes (Shah et al. 2020). Por ejemplo, en China el nivel de reportes policiales por violencia doméstica se triplicó durante el confinamiento (Lee J. 2020).

Se conoce que los estudiantes que debían quedarse solos en la casa durante la jornada laboral presentaban mayores probabilidades de tener un alto nivel de ansiedad y depresión (Marqués de Miranda et al. 2020).

Los niños que son separados de sus cuidadores son más susceptibles a problemas de salud mental por el miedo y el luto causado por la pérdida o separación de estos. También se ha encontrado que los niños que han sido aislados o puestos en cuarentena durante epidemias tienden a desarrollar trastorno de estrés agudo, trastorno de adaptación y luto (Liu J. et al. 2020).

En cuanto a las relaciones sociales, se ha observado que los jóvenes con mayor responsabilidad social y comportamientos prosociales experimentaban mayores niveles de ansiedad y depresión. Además, se identificó que los jóvenes que recibían apoyo social tenían niveles más bajos de ansiedad y depresión (Alvis et al. 2020).

Un aspecto importante desde las relaciones entre iguales es el significado de respetar el aislamiento. Algunos estudios informan de que, si el motivo de respetar el aislamiento era porque querían estar en casa, tenían menores niveles de ansiedad y depresión en comparación con los que respetaban el aislamiento por miedo a contagiarse o porque les obligan sus padres (Marqués de Miranda et al. 2020).

Por otro lado, la falta de contacto social en los niños y adolescentes supone un factor de riesgo para desarrollar problemas de salud mental. En una revisión sistemática sobre el impacto del aislamiento y la soledad en la salud mental de los niños y adolescentes se comprobó que la soledad en los niños mostraba una asociación positiva con los niveles de depresión (Loades et al. 2020).

Enfermedades preexistentes

Otro factor importante en el impacto de la pandemia sobre la salud mental de los niños y adolescentes son las enfermedades preexistentes. Este aspecto es fundamental dadas las necesidades de estos grupos etarios. En muchos casos la pandemia ha agudizado los síntomas o desaprendizajes debido a la falta de terapias y los cambios suscitados (Golberstein et al. 2020; Imran et al. 2020; Marqués de Miranda et al. 2020). Algunas condiciones como la discapacidad o

el trastorno del espectro del autismo pueden aumentar la vulnerabilidad ante la infección de COVID-19 por las comorbilidades neurológicas y psicológicas (Cortese et al. 2020; Ghosh R. et al. 2020; Shah et al. 2020).

Los niños y adolescentes que tienen una dificultad preexistente se encuentran en una situación de mayor vulnerabilidad. Muchos presentan intolerancia a la incertidumbre y pueden llegar a empeorarse sus síntomas por las restricciones y el ambiente hostil al que no están acostumbrados (Singh et al. 2020). Por ejemplo, los niños con trastorno del espectro autista que necesitan una educación especial pueden mostrar mayor frustración cuando sus rutinas se ven interrumpidas (Lee J. 2020).

Otro aspecto importante es la elevada prevalencia de la depresión en población infanto-juvenil. De hecho, se considera una de las principales enfermedades en los niños, y la tercera causa de morbilidad en los adolescentes (Shah et al. 2020).

Factores de prevención y medidas de cuidado en la salud mental de los niños y adolescentes

Es importante prevenir el pánico y el miedo en los niños y adolescentes proporcionando información clara y correcta de lo que implica la enfermedad del COVID-19 y los cambios en la vida diaria que esta pandemia involucra (Fegert et al. 2020).

Los padres deben responder a las necesidades de sus hijos con base en la etapa de desarrollo en la que se encuentren. Para los niños es importante que cuenten con la presencia de sus padres y un tiempo de calidad con ellos, tratando de mantener una rutina constante (Singh et al. 2020).

Otro aspecto importante que deben afrontar los padres es negociar el tiempo y el contenido al que pueden acceder sus hijos en las pantallas. Es importante enseñar a diferenciar fuentes de información fidedigna e identificar las noticias falsas (Marqués de Miranda et al. 2020).

El cierre de las escuelas implica pérdidas más allá de las educativas. Se deberían reconsiderar los cierres de períodos tan prolongados para prevenir los efectos negativos que se han mencionado en dicho apartado (Imran et al. 2020).

En el ámbito educativo, los maestros deben jugar un papel relevante para promocionar la salud mental entre sus estudiantes, informándoles acerca de la importancia del bienestar psicológico e impartiendo técnicas simples de relajación, distracción y autoafirmaciones positivas (Singh et al. 2020).

Es necesario apoyar a los niños y adolescentes que sufren problemas relacionados con el desempleo de sus padres o la pérdida económica significativa dentro del hogar. También se sugiere monitorear a largo plazo el estado de la salud mental de los niños y todas las afecciones generadas por la pandemia (Lee J. 2020).

La violencia doméstica es un problema que atraviesan millones de niños y adolescentes. Las situaciones de crisis aumentan la probabilidad de las conductas agresivas. Se debe dar mayor apoyo y seguimiento a las familias que reportan algún tipo de violencia (Ghosh R. et al. 2020).

CAPÍTULO XXII

Salud sexual y reproductiva y COVID-19

Jorge Eduardo Vásconez
Karen Delgado Moreira[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Como consecuencia de la pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2, actividades e interacciones antes necesarias hoy se ven desmotivadas. Se han evaluado algunos aspectos de la repercusión de estos sucesos en la salud de las personas, y se ha dejado de lado y sin estudiar a fondo temas como la sexualidad y la salud reproductiva. A pesar de que el tema se ha tratado en medios masivos y en redes sociales (Döring 2020), para algunas personas aún es difícil expresar preocupaciones y necesidades sobre la sexualidad, cuando ésta representa un componente importante de la salud global de los individuos y un nexo innegable con la interacción entre personas (Alpalhão y Filipe 2020).

Las medidas de aislamiento y de distanciamiento social para prevenir contagios, si bien son necesarias para enfrentar la pandemia, también limitan actividades de índole sexual (Lopes et al. 2020). A pesar de que no se reporta transmisión sexual del virus, las características de contagio promueven la abstinencia sexual como forma más segura (Banerjee y Rao 2020). Este cese de la actividad sexual, al igual que muchas otras afectadas por la pandemia, puede repercutir en el estado mental de las personas. Por otro lado, las nuevas medidas adoptadas pueden representar un tiempo de autoconocimiento y exploración de diferentes formas en las que se puede desarrollar la sexualidad. Así se han motivado métodos de autoexploración y usar la tecnología como soporte para desarrollar una nueva visión de la salud sexual (Lopes et al. 2020).

Aunque la relación entre la salud reproductiva y el COVID-19 aún no se ha estudiado a fondo, preocupan las repercusiones que se pueden presentar debido a la enfermedad en hombres, mujeres y grupos vulnerables. Una de las principales complicaciones son las vasculares, debido a la generación de trombos relacionados con el contagio (Hussein 2020; Sansone et al. 2020), podrían repercutir en la salud reproductiva de ambos géneros.

Sexualidad

A partir de la declaración de la pandemia, fue necesario implementar medidas de prevención, adoptar medidas de higiene respiratoria, de manos, protocolos para estornudos y tos, desinfección y el uso de elementos de bioseguridad como mascarillas (Lopes et al. 2020). Además de estas medidas frente al creciente contagio de la población mundial, se adoptaron prácticas de confinamiento y distanciamiento social. Los humanos son seres que dependen en gran medida de su interacción social y este cambio estaba destinado a afectar a la población de forma física y mental (Alpalhão y Filipe 2020). Una de las esferas

afectadas por este nuevo estilo de vida es la salud sexual, que conlleva consigo repercusiones en la salud mental de los individuos y causa desequilibrio en los diferentes componentes que integran la salud. La proximidad y la intimidad física pueden influenciar la forma en la que se desarrollan las relaciones de una forma positiva o negativa (Banerjee y Rao 2020).

Para entender la situación presente, es necesario conocer los eventos del pasado. Al revisar la historia, en diferentes ocasiones la humanidad ha tenido contacto con plagas o ha vivido situaciones similares a la de esta pandemia. Las reacciones de temor y estrés frente a estas situaciones no han cambiado con el pasar del tiempo. Pese a que en la actualidad se cuenta con tecnología que ayuda a afrontar lo desconocido, la aparición de un nuevo agente infectante del que poco se conoce es motivo suficiente para que las emociones negativas se apoderen de las personas. Cuando se tratan temas de aislamiento, también es posible detectar el malestar físico y mental que este genera en las personas. Como seres sociales, todas las personas buscan nuevas formas de mantener relaciones evitando la exposición del agente contaminante del momento. Esto se vuelve vital como parte de la salud de los seres humanos, ya que el bienestar sexual está relacionado con la positividad, la esperanza, el crecimiento y la salud en general, especialmente en épocas de desastres (Banerjee y Rao 2020).

Tras el inicio de los contagios, la proliferación de la enfermedad y las nuevas medidas adquiridas, las personas han experimentado nuevos retos frente a los cambios. Estos retos generan estrés en la población. La interacción social y el ejercicio de la actividad sexual son mecanismos reconocidos para contrarrestar este tipo de factores estresantes (Banerjee y Rao 2020). Sin embargo, prevenir el contagio del virus se interpone en estas actividades y ocasiona nuevos problemas que no han sido ampliamente revisados. Entre estos se encuentra la salud sexual y reproductiva, que representa un equilibrio entre la salud física, mental, emocional y el bienestar en las relaciones sociales, no solo la ausencia de enfermedad (Ibarra et al. 2020).

Formas de contagio

La facilidad y rapidez con la que se transmite el virus ha sido responsable de la amplia distribución de contagios a nivel mundial. El SARS-CoV-2 puede transmitirse mediante aerosoles y fómites que permiten sobrevivir en objetos inanimados, incluso hasta por tres semanas (Banerjee y Rao 2020; Lopes et al. 2020). Estas cualidades ponen en riesgo la actividad sexual de los individuos, ya que se transforma en una forma de contagio, a pesar de que no está identificada la transmisión sexual como tal debido, a que el virus no ha sido detectado en semen o secreciones vaginales en estudios pequeños (Banerjee y Rao 2020; Turban et al. 2020). Aunque este tema se encuentra en desarrollo y la presencia del virus no ha sido excluida completamente en distintas secreciones como para determinar si existe o no riesgo de contagio (Lopes et al. 2020; Turban et al.

2020), el personal de salud recomienda a la población tomar prácticas preventivas de contagio en la actividad sexual.

En una pandemia, la abstinencia sexual es considerada la mejor práctica para prevenir contagios (Banerjee y Rao 2020). Sin embargo, la historia de intervenciones de salud demuestra que no es una práctica funcional a la hora de la aplicación, por lo que el Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ha emitido las siguientes recomendaciones:

- Si ambos en la pareja son asintomáticos, para mantener relaciones sexuales se recomienda tomar precauciones como medidas de higiene, evitar romper el aislamiento y mantener la distancia social en los exteriores (Banerjee y Rao 2020).
- Si una persona presenta síntomas en la pareja, la recomendación es mantener el aislamiento de 7-14 días desde la aparición de estos, hasta el cese o hasta cumplir 72 horas sin fiebre para evitar contagios (Banerjee y Rao 2020). Esto incluye no mantener ningún tipo de contacto físico, no compartir cama y mantener la distancia (Banerjee y Rao 2020).
- Los pacientes que estuvieron hospitalizados, para reanudar el contacto con la pareja, deben confirmar que no existan enfermedades infecciosas (Banerjee y Rao 2020).

La Sociedad Española de Sexualidad y Salud Mental también presenta recomendaciones para mantener un bajo riesgo de contagio durante la actividad sexual dependiendo de la situación clínica de las parejas. Las principales recomendaciones incluyen volver a tener relaciones sexuales seguras después de que termine la cuarentena (28 días según la duración puede ser portador de SARS-CoV-2, o 33 días para los mayores de 60 años) y todas las partes sean asintomáticas (Cabello et al. 2020). En todos los demás casos (para aquellos en cuarentena, aquellos con algunos síntomas clínicos, profesionales de la salud en contacto con pacientes COVID-19 y durante el embarazo), abstenerse de sexo coital / oral / anal, sustituyéndolo por actividad sexual virtual o masturbación para proporcionar la máxima protección contra el contagio y aumentar los beneficios inherentes a la actividad sexual (Cabello et al. 2020).

Para personas sin pareja, se recomienda fuertemente no iniciar la actividad sexual con una pareja esporádica (Cabello et al. 2020). Actividad sexual

La situación de la pandemia se presenta diferente para las personas de acuerdo con su estatus previo de relaciones. Para aquellos que tenían encuentros sexuales casuales esta actividad se vio entorpecida. Mientras que para aquellos con relaciones estables o en condición de matrimonio, el aumento de la interac-

ción dado por el confinamiento puede resultar en un aumento de la actividad sexual (Döring 2020), que puede proyectarse en nueve meses con un aumento de natalidad (Addi et al. 2020). Esto representa una preocupación importante, especialmente en países en los que se ha reducido la atención de salud reproductiva y distribución de métodos de anticoncepción debido a la pandemia.

Un estudio publicado en agosto de 2020, en el cual se realizó un análisis del impacto de la pandemia en las relaciones de pareja y la sexualidad en China, reporta que de 967 participantes el 22 % presentó disminución en el deseo y 41 % disminución en la frecuencia de sexo; 30 % reportó aumento en la frecuencia de masturbación y 31 % reportó deterioro de sus relaciones de pareja durante la pandemia (Li G. et al. 2020). Esto revela que la situación actual está teniendo impacto en las relaciones de pareja y su sexualidad. De igual manera, un estudio en Reino Unido publicado, en marzo del 2020, determinó que en 868 individuos la actividad sexual reportada fue menor al 40 %, específicamente baja en los grupos de mujeres, adultos mayores, solteros y solteras y aquellos que no consumen alcohol (Jacob et al. 2020). Por otro lado, grupos de hombres, casados o en relaciones estables, reportan mayor actividad sexual (Jacob et al. 2020).

Analizar la situación de las personas antes de la pandemia es un componente importante de cómo impactarán el aislamiento y el distanciamiento social en sus relaciones de pareja y actividad sexual. Aquellos que dependían de encuentros casuales hoy encuentran un problema para ello; sin embargo, aquellos que tienen parejas estables presentan un aumento de la actividad sexual.

Sexualidad y salud mental

La relación de la actividad sexual y la salud mental ha sido ampliamente estudiada debido a la fuerte conexión que representan. La actual recomendación de abstinencia sexual como mejor medida de prevención de contagio representa un impacto en la salud sexual y mental de los individuos. Al estudiar la abstinencia sexual, se han determinado aspectos positivos y negativos de esta. Se debe recordar que existen formas de abstinencia sexual voluntarias que se vinculan a estilos de vida y creencias religiosas. Aunque se ha reportado mejora del estado mental y emocional en los individuos, estos también demostraron ser dependientes de otros factores; así también la abstinencia sexual prolongada puede ser causante de futuros comportamientos sexuales de alto riesgo, consumo de sustancias, apuestas y autogratificación compulsiva como mecanismos compensatorios dañinos (Banerjee y Rao 2020).

Para las personas, el abstenerse de la intimidad de pareja, incluyendo cualquier tipo de contacto sexual, puede causar un impacto en la autoestima, la liberación de estrés y profundizar problemas preexistentes (Banerjee y Rao 2020). La frustración sexual que conlleva también puede generar problemas a futuro como ansiedad, afectación de la confianza en la sexualidad, anorgasmia, entre otros (Banerjee y Rao 2020). Las emociones negativas son conoci-

das por afectar de manera negativa las relaciones sexuales (Ibarra et al. 2020), un problema del que se debe estudiar y hablar ya que tanto como los derechos humanos, los derechos de la salud reproductiva deben ser salvaguardados durante los desastres (Banerjee y Rao 2020). Aunque la abstinencia representa una forma segura de evitar contagios, existe evidencia histórica de los fracasos de las intervenciones de salud pública basadas en la abstinencia y la probabilidad de promover estigma y vergüenza (Turban et al. 2020).

Algunas parejas presentarán reacciones de estrés normales frente a la situación de vivir una pandemia, por lo que no querrán mantener relaciones sexuales, actitud que constituye una respuesta normal frente a los hechos (Banerjee y Rao 2020). El sentimiento de culpa frente a la posibilidad de contagio podría convertirse en otro motivo de estrés para las personas y afectar de manera negativa sus relaciones. Esto se visualiza principalmente en trabajadores de primera línea, quienes tienden a preferir el aislamiento a costa de su salud emocional (Banerjee y Rao 2020).

La situación de las parejas es variada, dependiendo de la convivencia. Un estudio publicado en abril de 2020, que estudia el comportamiento sexual en la pandemia por medio de un cuestionario, reportó que el 45 % de los participantes informó que el aislamiento tuvo un impacto en la vida sexual, el 72,5 % informó haber tenido relaciones sexuales de 1 a 5 veces por semana, un aumento del 3,3 % en la actividad sexual en comparación con antes de la pandemia y el 50 % informó haber tenido cambios positivos en sus lazos emocionales (Lopes et al. 2020). Esto evidencia los efectos positivos en la salud emocional de las personas derivados de las relaciones sexuales.

Aunque no sea un tema ampliamente difundido, la salud sexual de los individuos es clave para preservar y equilibrar su salud mental y emocional, por lo que una parte importante de la lucha contra la pandemia es dar consejería efectiva para las personas que estén pasando por problemas debido a esta situación.

Aproximación a una visión diferente y nuevas prácticas de la sexualidad

Como se ha comentado, la situación de las personas en sus relaciones durante la pandemia genera impacto en la vida sexual de distintas formas. Aunque el contacto físico al momento está limitado para ciertas parejas, este puede ser también un momento para reinventar y explorar más a fondo la sexualidad.

La masturbación es una práctica cada vez más aceptada socialmente. Una reciente publicación del Departamento de Salud de Nueva York indica: «You are your safest sex partner» («Tú eres tu pareja más segura») (Döring 2020). Sin dejar de lado que en algunos lugares aún representa un tabú y motivo de estigma, en tiempos de pandemia puede ser una solución para evitar el contacto con otras personas y prevenir futuros contagios. Esta práctica y el uso de juguetes

sexuales ofrece la estimulación y fantasía que forman parte de una relación sexual; sin embargo, tiene el limitante que representa la conexión emocional del sexo con la pareja (Banerjee y Rao 2020). La masturbación también puede promover un evento de autoconocimiento y de descubrimiento de preferencias que ayudarán a futuro a mantener relaciones de manera más satisfactoria (Lopes et al. 2020).

Otra de las ayudas tecnológicas que se pueden adoptar para la satisfacción sexual es la pornografía. Ahora aliada de la tecnología, ofrece una amplia distribución y fácil acceso. A pesar de que la pornografía puede presentarse como una ayuda para autocomplacer a los individuos que se encuentran aislados, también se ha visto que puede representar el riesgo de desarrollar una tendencia adictiva, distorsionar ideas sexuales, contribuir a la violencia en la pareja y abrir la puerta a crímenes cibernéticos (Banerjee y Rao 2020). Un estudio publicado en julio de 2020, donde se analizó el tráfico de datos de una página pornográfica, demostró el evidente aumento del uso de esta en países como España e Italia durante el confinamiento; alcanzó un aumento de uso en 61,3 % y 57 %, respectivamente, después de que la página hiciera gratis el acceso premium para motivar a las personas a quedarse en casa (Ibarra et al. 2020).

Para parejas que se encuentran distanciadas se promueven nuevos métodos en los que la tecnología es una parte importante. Las llamadas, envío de mensajes eróticos, *sexting*, fotos e incluso el compartir fantasías pueden formar parte de una nueva rutina para mantener estímulos sexuales entre pareja (Ibarra et al. 2020; Lopes et al. 2020; Turban et al. 2020). El Departamento de Salud de Nueva York recomienda estos métodos (Döring 2020) y los presenta como una opción de sexo seguro en tiempos de COVID-19. Es importante destacar que este tipo de prácticas se deben realizar en un entorno de respeto y mutuo consenso, y entender los peligros de enviar datos que pueden ser usados para crímenes cibernéticos.

No está de más resaltar que el aumento de la convivencia también puede representar el detonante de nuevo malestar en la relación de pareja, por lo que la consejería en estos casos es importante. Este período de convivencia puede ser usado de manera positiva para fortalecer la comunicación y lazos emocionales, lo que permite crear una relación saludable para aquellas parejas que se encuentran en aislamiento.

Salud sexual y reproductiva del hombre

Testosterona

La testosterona actúa como modulador de la función endotelial y suprime la inflamación al aumentar los niveles de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y reducir los niveles de citocinas proinflamatorias como TNF-α, IL-6 e IL-1β. La disminución o supresión de los niveles de testosterona podría explicar por qué

la tasa de mortalidad y hospitalizaciones es más alta en hombres que en mujeres, aparte de la mayor predisposición de los hombres mayores a la infección del COVID-19 (Mohamad et al. 2019; Sansone et al. 2020). Además, los andrógenos parecen tener un rol importante en la infección por COVID-19, al promover la transcripción del gen de la proteasa transmembrana, serina 2 (Wambier et al. 2020). La proteína codificada ceba la proteína de pico de SARS-CoV-2 y, por lo tanto, afecta la respuesta de los anticuerpos y facilita la fusión entre el virus y las células huésped (Sansone et al. 2020).

Testículos

Se conoce que la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-2) es esencial en la fisiopatología de la infección por COVID-19, ya que se utiliza como la forma primaria de unión celular, lo que hace que el virus infecte la célula y se replique (Fraietta et al. 2020; Sansone et al. 2020). Varios estudios han demostrado concentraciones elevadas de ECA-2 en tejidos testiculares, principalmente en espermatogonias, células de Leydig y Sertoli, lo que nos indica que el testículo es vulnerable a la infección por COVID-19 (Fraietta et al. 2020; Sansone et al. 2020; Wang y Xu 2020).

Un estudio realizado por Ma et al., en el que participaron 81 hombres positivos para COVID-19 confirmado por RT-PCR y 100 hombres sanos, se encontró que la hormona luteinizante sérica aumentó. Sin embargo, la proporción de testosterona/hormona luteinizante y la proporción de hormona estimulante del folículo/hormona luteinizante se redujo considerablemente en los hombres con COVID-19, lo que podría sugerir hipogonadismo subclínico (Ma et al. 2020).

Pan et al. realizaron un estudio en Wuhan con 34 pacientes masculinos positivos para COVID-19 y encontraron que el 19 % presentó malestar escrotal sugestivo de orquitis viral en el momento de la confirmación de COVID-19 (Pan et al. 2020). Un efecto del virus en el testículo es la infiltración de leucocitos, lo cual podría afectar a las células de Leydig y, por ende, la producción de testosterona; dañar la barrera hematotesticular y destruir el epitelio seminífero directamente. Además, estas células y sus productos pueden activar la respuesta autoinmune y el desarrollo de autoanticuerpos dentro de los túbulos. Esto daría a entender que el virus no afecta directamente a los testículos, sino que en su lugar se produce una respuesta autoinmune secundaria y que lleva al desarrollar una orquitis autoinmune. Además, el COVID-19 se ha asociado con anormalidades en la coagulación, por lo que la orquitis podría ser el resultado de una vasculitis segmentaria (Ferran García et al. 2020).

En otro estudio realizado por Yang M. et al., en el que utilizaron tejido testicular de 12 pacientes que fallecieron a causa de COVID-19, observaron microscópicamente que las células de Sertoli presentaron hinchazón, vacuolización y rarefacción citoplásmica, desprendimiento de las membranas basales tubulares y desprendimiento hacia los lúmenes de la masa celular intratubular, y una disminución en el número de células de Leydig (Yang M. et al. 2020).

Próstata

En un estudio realizado por Quan, en el que participaron 18 pacientes positivos para COVID-19 y 5 sospechosos de la infección, cuyo objetivo era analizar la presencia del virus en secreción prostática y empleó como método de identificación y diagnóstico la RT-PCR, los resultados mostraron que ninguna de las muestras evidenció la expresión de ARN del SARS-CoV-2 (Quan et al. 2020).

Semen

A pesar de la existencia de una barrera hematotesticular protectora, hay alrededor de 27 virus que pueden atravesar e infectarla, y transmitirse a través del semen, como el VIH, la hepatitis B y C, el virus del Zika, entre otros (Fraietta et al. 2020). En dos estudios, en los que participaron 34 y 12 hombres positivos para COVID-19, ninguno arrojó resultados positivos sobre la presencia del virus en muestras de líquido seminal, pero cabe recalcar que estos estudios tuvieron un número reducido de pacientes (Pan et al. 2020; Song et al. 2020). En otros dos estudios, en los que participaron 38 y 84 pacientes con COVID-19, se encontró el virus en el semen del 15,8 y 7,1 % de los pacientes (Fraietta et al. 2020; Li G. et al. 2020)

Función eréctil

La integridad vascular es necesaria para la función eréctil. El daño vascular asociado con COVID-19 puede afectar al lecho vascular del pene, lo que ocasiona deterioro de la función eréctil. Este virus presenta un estado de hiperinflamación mediado por TNF-α, IL-6 e IL-1β, las mismas citocinas inflamatorias se han asociado con la progresión clínica de la disfunción eréctil; esto se puede agravar ya que estas citocinas están asociadas a hipogonadismo (Sansone et al. 2020). Además, la carga psicológica causada de la pandemia, el aislamiento y el aumento de los niveles de estrés pueden afectar la función eréctil de los hombres (Ibarra et al. 2020)

Salud sexual y reproductiva de la mujer

No se ha documentado afectación del COVID-19 en el aparato reproductor femenino. Sin embargo, que este virus no afecte la anatomía o fisiología del sistema reproductor femenino no quiere decir que no repercuta en la salud sexual y reproductiva de la mujer. Según Natalia Kanem, directora ejecutiva del Fondo de Población de las Naciones Unidas, podría haber hasta 7 millones de embarazos no deseados en todo el mundo debido a la crisis; así como miles de muertes por abortos inseguros y partos complicados debido al acceso inadecuado a la atención de emergencia, y un aumento vertiginoso de la violencia de género. Por ejemplo en Colombia, los informes de violencia de género durante el encierro aumentaron un 175 % en comparación con el mismo período del año pasado (Cousins 2020).

Salud sexual y reproductiva en grupos vulnerables

Se esperan efectos negativos particularmente fuertes entre los grupos desfavorecidos y desatendidos, como adolescentes, personas que viven en entornos humanitarios, las que se identifican como LGBTQ, las que experimentan violencia de género, personas VIH positivo, privadas de libertad, con discapacidad, de nivel socioeconómico más bajo y de países de ingresos bajos y medios. Dado que el género, la clase y la raza son factores relevantes, es importante una perspectiva interseccional de los efectos del COVID-19 relacionados con la sexualidad (Döring 2020).

Violencia doméstica sexualizada

Se estima que la violencia se intensificará en el aislamiento del coronavirus doméstico y que a los afectados les resultará aún más difícil de lo habitual buscar y recibir ayuda. Por la dificultad de brindar atención y protección a las víctimas en condiciones de pandemia, es importante ofrecer mecanismos alternativos para denunciar la violencia y evitar interrupciones en el sistema de justicia penal (Döring 2020). Además, se debe estar alerta por un aumento de la violencia sexualizada en contextos digitales, debido al mayor uso de la comunicación en línea y contrarrestarlo con medidas de prevención e intervención adecuadas (Döring 2020).

Trabajadoras sexuales

Las trabajadoras sexuales que ofrecen servicios en persona para los clientes y los artistas pornográficos también se han visto gravemente afectadas por el COVID-19, debido al riesgo que implica su manera de ganarse la vida. ONU-SIDA ha exigido que se protejan la salud y los derechos de las trabajadoras sexuales durante la pandemia, además de pedir la participación de éstas en grupos de planificación de salud pública de emergencia. Por otro lado, las organizaciones de trabajo sexual en todo el mundo han creado fondos de emergencia para situaciones difíciles y para brindar atención de salud sexual sin interrupciones (Döring 2020).

El Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York fue noticia en el mundo cuando publicó consejos sobre sexo seguro durante la pandemia de COVID-19. Entre una de sus recomendaciones mencionaba: «Si te ganas la vida teniendo sexo, considera tomar un descanso de las citas en persona. Las citas de video, el *sexting* o las salas de chat pueden ser opciones» (NYC Health Department 2020).

Comunidad LGBTQ

Más de 100 organizaciones LGBTQ en los EE. UU. han dado a conocer a través de cartas abiertas que están siendo gravemente afectadas por las consecuencias negativas de la pandemia COVID-19, debido al aumento de las tasas de taba-

quismo, cáncer y VIH, lo que lo convierte en un grupo de riesgo frente a la infección de este virus. Incluso han manifestado sufrir discriminación y falta de comprensión por parte de los proveedores y el personal en muchos entornos de atención médica y, como resultado, muchos tratan de evitar a buscar atención médica (Döring 2020).

Durante la pandemia y los toques de queda, muchas personas pertenecientes a este colectivo se ven obligadas a soportar una exposición prolongada a miembros de la familia que pueden no aceptarlas, lo que aumenta las tasas de violencia doméstica, abuso físico y emocional, así como los daños a la salud mental (Naciones Unidas Derechos Humanos 2020)

Reproducción asistida

A medida que el COVID-19 se esparcía en el mundo, numerosos países emitieron indicaciones en las que se sugiere suspender la atención no esencial. La tecnología de reproducción asistida (ART) no constituye un campo de primera línea de la medicina frente a la lucha contra el COVID-19, por lo que algunos países suspendieron los tratamientos de fertilidad (Simopoulou et al. 2020)

A nivel mundial, aproximadamente el 0,3 % de los bebés que nacen cada año son concebidos mediante tratamientos de tecnología de reproducción asistida. Se estima que anualmente se realizan 1,5 millones de ciclos de fecundación *in vitro* en el mundo, lo que da como resultado el nacimiento de aproximadamente 400 000 bebés (Adamson et al. 2018). Solo por mencionar un ejemplo, en Estado Unidos y Reino Unido alrededor del 3 y el 2 %, respectivamente, de todos los lactantes que nacen cada año son concebidos mediante técnicas de reproducción asistida (Alviggi et al. 2020).

La probabilidad de euploidía embrionaria disminuye considerablemente después de los 34 años. En edades de 35, 36, 37, 38, 39 y 40 años, la pérdida relativa de probabilidad euploide embrionaria del año anterior es de 6,7, 8,2, 9,8, 11,6, 13,6 y 15,7 %, respectivamente. La edad juega un papel importante en las tasas de éxito del TAR, ya que en las mujeres mayores se necesita un mayor número de ovocitos para poder obtener un embrión euploide (Alviggi et al. 2020).

Priorización de pacientes

Los pacientes oncológicos, junto con los pacientes de edad materna avanzada y reserva ovárica comprometida, deben ser priorizados como pacientes de mal pronóstico, así como aquellas pacientes sensibles al tiempo que experimentan ansiedad con respecto a la planificación de su programa de tratamiento. De igual manera, se ha informado que los hombres pueden verse afectados negativamente ante la perspectiva de posponer el análisis de diagnóstico del semen y la respectiva criopreservación al banco (Simopoulou et al. 2020).

Criopreservación de ovocitos

La Sociedad Española de Fertilidad recomienda lo siguiente:

- Realizar cribado clínico en caso de que exista clínica o contacto sospechoso, realizar test diagnóstico (Sociedad Española de Fertilidad 2020).
- Test de PCR lo más cercano a la punción folicular hasta unas 72 horas antes. Si el PCR es positivo, se debe de individualizar cada caso para cancelarlo o realizar la punción folicular (Sociedad Española de Fertilidad 2020).
- Medidas de aislamiento entre la realización de las pruebas y la congelación para evitar seroconversiones(Sociedad Española de Fertilidad 2020).

En caso de punción folicular de una paciente SARS-CoV-2 positiva, debemos tener en cuenta los siguientes puntos:

- Medidas de protección adecuadas en el quirófano y en todo el circuito de hospitalización.
- Valorar pauta de heparinización debido al riesgo trombótico descrito en estas pacientes.
- Inducir la ovulación con bolos de GnRH.
- Valoración para procedimiento anestésico y elegir técnicas que generen la menor cantidad de aerosoles por parte del paciente (Sociedad Española de Fertilidad 2020).

Criopreservación de semen

La Sociedad Española de Fertilidad recomienda lo siguiente:

- Test de PCR hasta 72 horas antes de la congelación.
- Medidas de aislamiento entre la realización de los test y la congelación para evitar seroconversiones.
- En los varones sospechosos o confirmados de COVID-19 pendientes de congelación de semen, se individualiza el caso, ya sea posponiendo la entrega hasta la negativización o si no fuera posible el criopreservado en ese momento (Sociedad Española de Fertilidad 2020).

Criopreservación de tejido ovárico o testicular

La Sociedad Española de Fertilidad recomienda lo siguiente:

- Test de PCR hasta 72 horas antes del ingreso.
- Medidas de aislamiento entre la realización de las pruebas y la intervención para evitar seroconversiones (Sociedad Española de Fertilidad 2020).

En los casos sospechosos sintomáticos o confirmados de COVID-19 y que se plantee la criopreservación de corteza o tejido testicular, se pospondrá hasta negativización (Sociedad Española de Fertilidad 2020).

CAPÍTULO XXIII

Oncología y COVID-19

Katherine Simbaña-Rivera[1]
Jhon Guerrero[2]
Lesly Ayala[3]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

2, 3 Sociedad Científica Estudiantes de Medicina, Universidad Central del Ecuador.

Según informes de la Organización Mundial de la Salud, el cáncer se encuentra entre las principales causas de muerte en todo el mundo, con cerca de 10 millones de muertes solo en el 2020, siendo mayor en población de edad avanzada Se le atribuye, aproximadamente, una de cada seis muertes (WHO 2021). Es decir, es una enfermedad que plantea grandes desafíos en su diagnóstico y tratamiento para determinar diversas estrategias que reduzcan su carga epidemiológica.

En China, según los datos de vigilancia a nivel nacional, la infección por coronavirus (COVID-19) se presenta en 1,3 % de los pacientes con tumores malignos, proporción mayor que la incidencia general de tumores malignos en el país (0,3 %) (Fuhai et al. 2020). Si se compara con los pacientes con tumores no malignos, aquellos con tumores malignos tienen hasta cinco veces más riesgo de desarrollar una infección grave (OR 5,34; IC 95 %: 1,80-16,18; p = 0,0026) y el deterioro de la salud será hasta tres veces más acelerado (HR 3,56; IC 95 %: 1,65-7,69; p < 0,0001; ajustado para la edad) (Liang W. et al. 2020).

Epidemiología

La prevalencia varía de acuerdo con la edad de presentación o el tipo de neoplasia diagnosticada. Sin embargo, la mayoría de estudios concuerdan en que los pacientes oncológicos mayores de 50 años presentan prevalencias más altas de infección por SARS-CoV-2, con una media aproximada de 60 años (Albiges et al. 2020; Dai et al. 2020; Garassino et al. 2020; Lee L. et al. 2020; J. Tian et al. 2020; Yang K. et al. 2020; L. Zhang et al. 2020). Se ha estudiado que los pacientes con neoplasias hematológicas presentan mayor edad (69 años) (Aries et al. 2020). Además, la literatura refiere que la edad en los pacientes oncológicos fallecidos es mayor a la edad de los pacientes que sobreviven; dato relevante al momento de estimar la probabilidad de función de supervivencia (Lee et al. 2020). Hasta el momento, no parece existir diferencia significativa entre la edad de los pacientes oncológicos que fueron hospitalizados en relación con los pacientes que se manejaron de manera ambulatoria (68 vs. 66 años) (Garassino et al. 2020).

La prevalencia de COVID-19 en pacientes oncológicos con relación al sexo parece ser ligeramente mayor en hombres que en mujeres (entre el 50-70 % en hombres) (Dai et al. 2020; Garassino et al. 2020; Lee L. et al. 2020; Yang K. et al. 2020; L. Zhang et al. 2020).

Las neoplasias se pueden dividir en dos tipos: sólidas y hematológicas:

- Se ha reportado infección por SARS-CoV-2 con mayor frecuencia en neoplasias sólidas como cáncer de pulmón, mama, tiroides, colorrectal y de vejiga (Albiges et al. 2020; Dai et al. 2020; Lee et al. 2020; J. Tian et al. 2020; Yang K. et al. 2020). Dentro de las neoplasias de pulmón, la COVID-19 se presenta frecuentemente en la neoplasia de células pequeñas (76 %) (Garassino et al., 2020).
- En las neoplasias hematológicas, se presenta principalmente en el mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica de células B (Aries et al. 2020).

Entre las comorbilidades más comunes en los pacientes oncológicos infectados con SARS-CoV-2, el 40 % presenta hipertensión arterial (HTA), seguida de diabetes mellitus tipo 2 en un 20 %, enfermedades cardiovasculares y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), estas dos últimas presentes en alrededor del 20 % y 10 % respectivamente (Albiges et al. 2020; Aries et al. 2020; Dai et al. 2020; Lee L. et al. 2020).

Fisiopatología y COVID-19

Los pacientes con cáncer generalmente son más susceptibles a infecciones que las personas sanas, debido a que presentan un estado de inmunosupresión sistémico. Además, al estar sometidos a tratamiento, ya sea quimioterapia o radioterapia, exacerban su susceptibilidad (Liang W. et al. 2020).

Esta susceptibilidad se explica porque el cáncer ha adquirido un conjunto de capacidades funcionales durante su desarrollo, a través de varios mecanismos estratégicos. Entre los más relevantes se encuentran la evasión de supresores de crecimiento, la evasión de la destrucción inmunológica, la resistencia a la muerte celular, la capacidad de invasión y metástasis, entre otros (Hanahan y Weinberg 2011).

Cáncer

Las células mieloides son los directores centrales de la inmunidad, capaces de inclinar el equilibrio entre tolerancia y autoinmunidad. Estas células son capaces de realizar una presentación eficaz del antígeno e iniciar la inmunidad específica, por medio de la expresión de una serie de moléculas que incluyen ligandos coestimuladores y citocinas (Shalapour y Karin 2015).

Los cánceres se asocian con la expansión de un grupo de células mieloides heterogéneas que presentan propiedades inmunosupresoras que favorecen la progresión del cáncer al inhibir la inmunidad antitumoral (Björkgren et al. 2015). Los diversos mecanismos que guían la expansión de estas poblaciones mieloides, representadas principalmente por los macrófagos asociados al tumor (TAM) y las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) aún no están del todo esclarecidas (Ugel et al. 2015).

Sin embargo, varios estudios indican que los TAM muestran un notable grado de plasticidad y heterogeneidad funcional, lo que sugiere que, durante la progresión tumoral, los macrófagos experimentan un «cambio» fenotípico que finalmente los lleva a exhibir el fenotipo alternativo activado por macrófagos tipo 2 (M2) asociado con inmunosupresión, promoción de angiogénesis tumoral y metástasis. A su vez, las MDSC muestran un cierto grado de plasticidad y pueden asumir un fenotipo activado de manera clásica (M1) o alternativamente (M2), con funciones antitumorales o promotoras de tumores, respectivamente. Esta última función está caracterizada por una producción deteriorada de IL-12 funcional, a través de un mecanismo dependiente del contacto celular. Por lo cual, el equilibrio antitumoral de IL-10 / IL-12 regulado por TAM y MDSC es fundamental para preparar la respuesta de los linfocitos T (Ugel et al. 2015).

Estudios más recientes sugieren que la maduración y función de los TAM y las MDSC está regulada por parámetros metabólicos e inflamatorios que controlan sus funciones promotoras y supresoras de tumores. Las células supresoras derivadas de mieloides fibrolíticas humanas expresan indolamina 2,3 dioxigenasa (IDO) y promueven la tolerancia a través de la expansión de células Treg, lo que indica su papel crítico en el equilibrio entre la autoinmunidad y la tolerancia (Zoso et al. 2014).

Se conoce que los tumores sólidos promueven la infiltración de las poblaciones de leucocitos, entre los cuales los TAM representan un paradigma para la inflamación que promueve el cáncer (A. Sica y Massarotti 2017). Además, en estos tumores se ha observado el aumento de células Treg, que pueden suprimir las respuestas inmunitarias antitumorales de las células T CD8 y T CD4 específicas de tumor mediante la liberación de citocinas inhibitorias como IL-10 y el factor de crecimiento transformante - β (TGF- β). Normalmente, el TGF- β sirve como un regulador pleiotrópico de funciones esenciales en las células inmunes cuya vía de señalización puede inhibir la proliferación de Tregs en el timo y promover la maduración de células T CD8 +, así como el desarrollo de células asesinas naturales (NK). Por otro lado, el TGF- β también es necesario para el desarrollo y la supervivencia de Tregs (Curiel 2007).

Las células T reguladoras (Treg) son una población heterogénea con al menos tres subconjuntos diferentes: células Treg no supresoras, en reposo y activadas. Se han investigado las diferencias de las citocinas y otros marcadores de superficie entre los tres subconjuntos para establecer los factores que contribuyen a la conversión en las células Treg que han sido estudiadas como posibles dianas terapéuticas, ya que, desde el punto de vista clínico, el mayor número de células Treg en tumores sólidos se asocia con una mayor tasa de progresión tumoral y menor supervivencia (Curiel 2007).

Además, se ha demostrado que los genes relacionados con la vía TGF- β tienen una desregulación entre diferentes subconjuntos de células Treg, lo que indica que la alta expresión de TGF- β en las células Treg activadas es importan-

te para la función de las células Treg. Así también, la alta expresión de TGF- β puede inducir una serie de regulación de eventos moleculares que contribuyen al ciclo celular, la apoptosis y otros (Schmitt et al. 2012).

La quimioterapia convencional produce citotoxicidad directa para inducir la muerte de las células tumorales mediante la modulación de componentes del sistema inmune, al interrumpir redes microtubulares intracelulares, además de la síntesis y replicación del ADN (Li J. et al. 2014). Se logran así en el sistema inmunológico innato varios efectos directos en las células dendríticas y NK, como su deterioro general de respuesta, dependiente del fármaco citotóxico. Por otro lado, en el sistema inmunológico adaptativo, estudios anteriores refieren el agotamiento de todas las poblaciones de linfocitos, especialmente de células B, como el caso de la gemcitabina que, además, induce una depleción amplia de las respuestas de anticuerpos IgG específicos de antígeno, causando aún más vulnerabilidad del sistema inmunológico del paciente (Bracci et al. 2014). Sin embargo, estudios recientes promueven el uso combinado de quimioterapia e inmunoterapia como una nueva modalidad prometedora para potenciar el efecto de inmunidad antitumoral y evitar la inmunosupresión (Harada 2016). Razón por la cual es imperativo investigar más a fondo el estado inmunológico del paciente y las características intrínsecas de las células tumorales, a fin de identificar los requisitos que predicen el beneficio total de los tratamientos anticancerosos únicos o combinados.

COVID-19 y cáncer

Se conoce que el SARS-CoV-2 se une a las células mediante los receptores ECA 2, gracias a la glicoproteína S presente en la superficie del virus. Una vez establecida la unión glicoproteína S-ECA2, comienza la fusión mediante la serin-proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2), fundamental para la fisiopatología de otros virus, como los de la influenza (Astuti e Ysrafil 2020; Stopsack et al. 2020).

La inflamación causada por la infección junto a la piroptosis podría explicar el daño celular y orgánico que se reporta en pacientes graves, y la famosa «tormenta de citocinas» que empeora el cuadro clínico (Conti et al. 2020). A su vez, la respuesta inmune humoral puede desencadenar o agravar la lesión pulmonar, debido a que puede exacerbar las respuestas inflamatorias, en especial dadas por células CD8+ (Citarella et al. 2020; Mehta et al. 2020). La infección por SARS-CoV-2 desencadena la activación de la respuesta innata inicial; sin embargo, es necesaria la activación de la respuesta adaptativa específica para la eliminación de este virus.

En pacientes oncológicos, se ha encontrado que durante el tratamiento activo, o incluso en el seguimiento, se presenta principalmente linfopenia, por lo cual la respuesta adaptativa requerida se encuentra alterada (McLane et al. 2015).

Los pacientes oncológicos con menor grado de inmunosupresión y/o sin linfopenia pueden tener una respuesta inmunológica adecuada, guiada principalmente por células T citotóxicas (CTC) y NK. Por otro lado, la literatura ha descrito una respuesta inmune adaptativa específica duradera en infecciones crónicas y tumorogénesis que puede llegar a producir un agotamiento de CTC y NK, aumentando marcadores como los inmunomoduladores que actúan como co-inhibidores de la respuesta de las células T, al bloquear la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1). Este agotamiento probablemente se correlacione con la progresión y descompensación rápida en los pacientes oncológicos (Gosain et al. 2020; L. Zhang et al. 2020; Zheng et al. 2020).

Estrategias de evasión al sistema inmune

Durante una infección viral, los sensores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) del huésped activan la producción de interferón de tipo I (IFN-1). Esta proteína desencadena una cascada de señalización antiviral que termina en la producción de citocinas proinflamatorias y otros derivados de los genes estimulados por interferón (ISG). Estas moléculas participan en varias fases, desde la inhibición directa de la replicación viral hasta el reclutamiento y activación de células inmunes. Por ende, la respuesta inducida por IFN-1 es imprescindible para la eliminación del virus, la reparación de tejidos y para la formación de una respuesta inmune adaptativa prolongada (Sa Ribero et al. 2020).

En estudios in vitro y en modelos animales, se ha visto que el SARS-CoV-2 genera una respuesta baja de IFN-1, menor a la de otros virus respiratorios e incluso menor a la de otros coronavirus. Esto sugiere que posee mejores mecanismos de evasión al sistema inmune (Sa Ribero et al. 2020). Las proteínas no estructurales nsp1 del SARS-CoV-2 podrían estar implicadas en la supresión de INF-1, al unirse a las subunidades ribosómicas 40S e inhibir la traducción del ARNm del huésped. Otras proteínas nsp se encargan de la formación (nsp 14) y modificación (nsp16) de la caperuza 5´ del RNAm viral; de forma que sea similar al RNAm del huésped y no sea reconocido (Astuti & Ysrafil 2020).

Se ha planteado que la respuesta retardada de IFN-1 permite una replicación elevada del virus y promueve la acumulación de monocitos-macrófagos patógenos; dos pasos que eventualmente conducen a la tormenta de citocinas (Sa Ribero et al. 2020) .

Diagnóstico

Presentación clínica

No se ha visto una diferencia en cuanto a las manifestaciones clínicas para los pacientes con cáncer (Dai et al. 2020). Los síntomas más frecuentes son fiebre y tos seca, seguidos de fatiga y disnea (Albiges et al. 2020; J. Tian et al. 2020).

De acuerdo con los reportes de caso, la presentación inicial cursa con fiebre sola, fiebre y tos o fatiga, malestar y falta de apetito (Song S. et al. 2020).

En pacientes pediátricos con cánceres hematológicos neutropénicos se han reportado inicialmente cuadros de fiebre que progresan a síntomas respiratorios, siendo posible el desarrollo de una dificultad respiratoria aguda, requiriendo ingreso a la Unidad de cuidados intensivos (UCI) (Song et al. 2020). También se ha reportado opresión en el pecho en estos pacientes como parte de los síntomas de COVID-19 (X. Zhang et al. 2020).

Pacientes oncológicos en tratamiento con inhibidores de la PD-1, como lo son aquellos con diagnóstico de Linfoma de Hodgkin pueden presentar neumonitis en el 2,5 % como efecto adverso, por lo cual se considera teóricamente que, al infectarse con SARS-CoV-2, podría existir una sinergia, llegando a empeorar el estado clínico del paciente (Bersanelli 2020; Choi y Lee 2020; O'Kelly et al. 2020).

Laboratorio e imagen

Un reporte de caso en un paciente con glioma difuso de la línea media reportó la ausencia de manifestaciones respiratorias y radiológicas de SARS-CoV-2; sin embargo, se encontró dímero D elevado (Pun et al. 2020).

En los resultados de laboratorio se ha encontrado linfopenia, elevación de proteína C reactiva, anemia e hipoproteinemia (L. Zhang et al. 2020). En un estudio con 308 pacientes, se encontró que la linfopenia en el momento del diagnóstico de COVID-19 se asoció con tasas más altas de enfermedad grave o crítica. De igual forma, los pacientes con neutropenia inicial tuvieron peores resultados (Jee et al. 2020). También se ha visto que pacientes con valores elevados de dímero D tienen mayor riesgo de muerte (Albiges et al. 2020).

En cuanto a estudios de imagen, el patrón característico de vidrio esmerilado y consolidaciones en parches es similar en pacientes con y sin cáncer (J. Tian et al. 2020; L. Zhang et al. 2020). Sin embargo, este patrón también se ha reportado en pacientes sometidos a inmunoterapia con nivolumab. Dado que el COVID-19 y la neumonitis inducida por fármacos producen opacidades intersticiales en forma de conglomerados, es importante hacer un diagnóstico diferencial entre ellas (Artigas et al. 2020).

Los estudios de imagen para la evaluación de pacientes con cáncer también han tenido otras utilidades, como el diagnóstico incidental de COVID-19 en pacientes sin síntomas. Por ejemplo, en pacientes con cáncer de mama, estudios específicos requeridos por su condición, como la tomografía por emisión de positrones (PET), en algunos casos han mostrado imágenes compatibles con el diagnóstico de COVID-19 sin la necesidad de síntomas (Pordány et al. 2020).

En pacientes con planificación de cirugía, como en el caso de neoplasias pulmonares con planificación de lobectomía pulmonar, existen reportes de casos

en los cuales se ha diagnosticado COVID-19 en el postoperatorio, llevando incluso a la muerte de los pacientes intervenidos (Çınar et al. 2020; Han et al. 2020; S. Tian et al. 2020). Parece ser necesaria una correcta anamnesis previa, enfocándose en la exposición a personas diagnosticadas de COVID-19, incluyendo un cribado preoperatorio más cuidadoso, donde se deben considerar pruebas diagnósticas de COVID-19.

Medidas de prevención en pacientes oncológicos

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, se han reportado a nivel mundial cambios en el manejo de pacientes oncológicos para prevenir la exposición y posible contagio de COVID-19. En general, consistió en aplazar las intervenciones y cancelar las visitas de control lo máximo posible.

En el Centro Oncológico MD Anderson de la Universidad de Texas, las consultas ambulatorias, la planificación de cirugía y la planificación de inicio de tratamiento se redujeron en un 46 %, 44 % y 21 % respectivamente, con respecto al período 2019-2020, como medida para precautelar la salud de sus pacientes y reducir el riesgo de infección de COVID-19 (Kiong et al. 2020). En otros centros sanitarios oncológicos de Estados Unidos, se forman comités para evaluar alternativas no quirúrgicas, logrando evitar cientos de intervenciones y, así, el riesgo de contagio (Civantos et al. 2020).

En el Hospital Universitario Tor Vergata de Roma, Italia, se implementaron protocolos de manejo en pacientes con neoplasias gastrointestinales que disminuyen la estancia hospitalaria, rebajando los riesgos implicados con una mayor estadía y el contagio de COVID-19 (G. S. Sica et al. 2020).

En India, se analizaron 16 instituciones sanitarias durante la pandemia que atienden pacientes con neoplasias de cuello y cabeza. De las cuales 11 habían paralizado sus actividades de planificación de cirugías, exceptuando aquellas de emergencias, mientras que dos instituciones atendieron solo por telemedicina. Todas ellas seguían pautas de manejo y bioseguridad, ya sean nacionales (5/16) o internacionales (11/16) (Gupta A. et al. 2020a).

Sin embargo, existe la preocupación de que aplazar la atención médica puede implicar un retraso en el diagnóstico de neoplasias agudas, aumentando el riesgo de complicaciones. Un reporte de casos de ocho pacientes con leucemia e hiperleucocitosis informa que el retraso en el diagnóstico puede implicar complicaciones, como insuficiencia renal aguda, suboclusión intestinal e infarto esplénico, así como coagulopatías y sintomatología pulmonar secundaria a infecciones (Molica et al. 2020).

Un estudio con 217 pacientes diagnosticadas de cáncer de cuello uterino invasivo en estadios IA-IIA reportó que el retraso del tratamiento de hasta ocho semanas luego del diagnóstico no aumenta el riesgo de recurrencias a corto plazo. Por ello se respalda la recomendación de aplazar de seis a ocho semanas el

tratamiento en neoplasias de cuello uterino en centros y lugares con alta prevalencia de COVID-19 (Matsuo et al. 2020).

En pacientes con cáncer de mama, se pueden planificar las intervenciones quirúrgicas durante la pandemia, siempre y cuando se realice un correcto y cuidadoso chequeo prequirúrgico que permita la selección adecuada de pacientes aptos para la intervención (Fregatti et al. 2020).

El abordaje quirúrgico y postquirúrgico en ciertas cirugías se ha visto afectado para evitar el riesgo de infección, especialmente en casos de brotes institucionales, como es el caso de un paciente diagnosticado con osteosarcoma de húmero proximal, en el cual no se pudo aplicar el manejo conservador de la cirugía de rescate de la extremidad, siendo necesaria la amputación de cuarto delantero humeral. Esto con el fin de disminuir la estancia hospitalaria (Gastón et al. 2020).

Se ha reportado que pacientes en tratamiento con quimioterapia tienen preocupación por contagiarse de COVID-19, lo cual se asocia con miedo a continuar con el tratamiento, especialmente en aquellos pacientes en los cuales la quimioterapia tenía fines paliativos. Se recomienda incluir las preferencias del paciente en las pautas de tratamiento (Ghosh R. et al. 2020).

En pacientes con cáncer y COVID-19 también se ha modificado el manejo para reducir la estancia hospitalaria. Por ejemplo, existen reportes de pacientes con leucemia linfocítica aguda, filadelfia positivos, quienes, al tener una baja probabilidad de presentar síntomas por COVID-19, reciben tratamiento con inhibidor de la tirosina quinasa más esteroides, en lugar de quimioterapia sistémica. Este manejo permite un tratamiento domiciliario y una reducción en la estancia hospitalaria (Foà et al. 2020).

Tratamiento

En pacientes con cáncer, el tratamiento para el COVID-19 ha cambiado con base en la evidencia disponible para cada momento. En general, se han usado antirretrovirales, anticoagulantes y corticoides con o sin medicación oncológica. En algunos casos, se ha agregado hidroxicloroquina (Çınar et al. 2020). Y en otros, solo se han usado antibióticos y antirretrovirales (Dai et al. 2020).

Se ha considerado que recibir quimioterapia previa a la infección por SARS-CoV-2 podría aumentar el riesgo de muerte. Sin embargo, esto es aún discutible. Un estudio multicéntrico realizado en una cohorte retrospectiva de 205 pacientes con COVID-19 y tumor maligno, encontró que recibir quimioterapia dentro de las cuatro semanas anteriores al inicio de los síntomas (OR 3,51; IC95 %: 1,16-10,59) y sexo masculino (OR 3,86; IC95 %: 1,57-9,50) elevaron más de tres veces el riesgo de muerte hospitalaria (Yang K. et al. 2020).

Por otro lado, un estudio con 800 pacientes, después de ajustar por edad, sexo y comorbilidades, encontró que la quimioterapia en las últimas cuatro semanas no tuvo un efecto significativo sobre la mortalidad por enfermedad COVID-19, en comparación con pacientes con cáncer que no habían recibido quimioterapia reciente (OR 1,18; IC 95 %: 0,81-1,72) (Lee L. et al. 2020). Otro investigador, Jee, et al., en su estudio, concuerda con estos resultados, enfatizando que la administración de quimioterapia citotóxica no se asoció significativamente con un evento de COVID-19 grave o crítico (HR 1,10; IC 95 %: 0,73-1,60) (Jee et al. 2020). De igual manera, en un estudio realizado en EEUU, Canadá y España, en el cual incluyeron a 928 pacientes, se encontró que los factores relacionados con una mayor mortalidad a los 30 días son la edad avanzada, sexo masculino, historial de tabaquismo, número de comorbilidades y recepción de azitromicina más hidroxicloroquina, además de las características propias del cáncer, como el estado activo y un puntaje moderado o bajo en la escala de estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Kuderer et al. 2020).

Se ha sugerido el tratamiento inmunosupresor como una opción de manejo para COVID-19. Esto con base en reportes de casos de pacientes con cáncer sometidos a trasplante y bajo tratamiento inmunosupresor, quienes superan con éxito la infección de SARS-CoV-2 (Zhong Z. et al. 2020). No obstante, el resultado varía según el tipo de neoplasia y el estadío del mismo. Existen reportes de pacientes con recuperación completa (Çınar et al. 2020; Spezzani et al. 2020; H. Zhang et al. 2020) y otros con desenlaces fatales (Huang J. et al. 2020).

Finalmente, pese a la pandemia, a nivel mundial se diagnosticaron alrededor de 4 millones de casos nuevos y se registraron 1,4 millones de muertes por cáncer. De estos pacientes, alrededor del 52 % se presentan en edades menores de 65 años (OPS 2021). Por otro lado, es importante destacar que en Ecuador, desde septiembre de 2020, se inició el proceso de restablecer la capacidad máxima adaptada en la mayoría de consultas externas de oncología. Referencias verbales de varios centros oncológicos ecuatorianos destacaron que, en algunos pacientes, el grado de avance de la enfermedad fue afectado no tanto por el virus, sino por la disminución de capacidad resolutiva en las unidades. Lo cual plantea un panorama desalentador que debería ser estudiado, con el fin de obtener cifras verdaderas del impacto indirecto de la pandemia en estos pacientes.

Pronóstico

Se conoce que los pacientes con cáncer y COVID-19 tienen mayor riesgo de muerte (OR 2,34; IC 95 %: 1,15–4,77; p=0,03) y de ingreso a UCI (OR 2.84; IC 95 %: 1,59–5,08; p< 0,01) comparados con pacientes sin cáncer (Dai et al. 2020). La mortalidad en pacientes oncológicos con COVID-19 se encuentra alrededor del 20 al 30 %, dependiendo del tipo de cáncer, el estadío y la edad (Lee L. et al.

2020; J. Tian et al. 2020; L. Zhang et al. 2020). La mortalidad en pacientes con neoplasias pulmonares parece ser ligeramente más alta (33 %), y en pacientes oncológicos con COVID-19 grave se ha reportado mortalidad mayor al 70 % (Garassino et al. 2020; J. Tian et al. 2020).

De acuerdo con el tipo de neoplasia, se reporta que las neoplasias malignas hematológicas, al igual que las neoplasias pulmonares, se asocian con un aumento de la gravedad de COVID-19 (OR 1,90; IC 95 %: 1,30-2,80) (Jee et al. 2020). Los pacientes con neoplasias hematológicas parece que tienen un peor pronóstico que los tumores sólidos, con muertes de 41 % vs. 17 %, respectivamente (HR 3,28; IC 95 %: 1,56-6,91) (Yang K. et al. 2020).

Pacientes con leucemia promielocítica aguda parecen tener un mal pronóstico, dado que el SARS-CoV-2 aumenta las condiciones pro-coagulativas, condición ya existente previamente en estos pacientes (Baldacini et al. 2020). En pacientes pediátricos con neoplasias hematológicas en tratamiento con quimioterapia y COVID-19, la fiebre asociada a neutropenia parece empeorar el pronóstico (Flores et al. 2020; Sieni et al. 2020).

Respecto a la mortalidad en pacientes oncológicos y su relación al sexo femenino, en modelos multivariados parece no existir una relación estadísticamente significativa (OR 0,69; IC 95 %: 0,33-1,44; $p<0,05$); análisis que es contradicho en otros estudios (Garassino et al. 2020; Lee L. et al. 2020). Así mismo, se manifiesta la relación con la presencia de comorbilidades como hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Garassino et al. 2020; J. Tian et al. 2020).

Se ha comprobado en análisis multivariados ajustados por la edad, tabaquismo y quimioterapia que las puntuaciones mayores o iguales a dos en el Eastern Cooperative Oncology Group son uno de los determinantes más fuertes para el aumento de más de cinco veces el riesgo de muerte en pacientes oncológicos (HR 5,83; IC 95 %: 2,60-13,1) (Albiges et al. 2020; Garassino et al. 2020). La inmunoterapia y la terapia hormonal no parecen tener una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de muerte (HR 2,22; 95 % IC: 0,75-6,58) (Albiges et al. 2020).

Marcadores bioquímicos elevados, como la proteína C reactiva (PCR) y lactato deshidrogenasa (LDH) se asocian con un mayor riesgo de empeoramiento clínico (PCR: HR 4,17; IC 95%: 2,15-8,09; LDH: HR 2,31; IC 95%: 1,09-4,88). Mientras que la elevación del PCR y el dímero D se asocian con mayor riesgo de muerte (PCR: HR 2,80; IC 95 %: 1,01-7,78; Dímero D: HR 2,63; IC 95 %: 1,15-6,01) (Albiges et al. 2020). La linfopenia en el momento del diagnóstico de COVID-19 se asocia a tasas más altas de gravedad (HR 2,10; IC 95 %: 1,50-3,10), aumentando el riesgo si los pacientes presentan neutropenia de 14 a 19 días previos al diagnóstico de COVID-19 (HR 4,20; IC 95%: 1,70-11,00) (Jee et al. 2020).

Conclusiones

Por todo lo dicho, proponemos tres estrategias principales para pacientes con cáncer en esta crisis de COVID-19 y en futuros ataques de enfermedades infecciosas graves. Primero, una posposición intencional de quimioterapia adyuvante o cirugía electiva para neoplasias estables debe considerarse en áreas endémicas. En segundo lugar, deben adoptarse disposiciones más estrictas de protección personal para pacientes con cáncer o sobrevivientes de cáncer. En tercer lugar, se debe considerar una vigilancia o tratamiento más intensivo cuando los pacientes con cáncer están infectados con SARS-CoV-2, especialmente en pacientes mayores o con otras comorbilidades.

A medida que avanza la lucha contra la pandemia, no se puede ignorar el estado psicológico de los pacientes con cáncer y la incertidumbre constante de la posibilidad de contraer COVID-19. Los estilos de vida han cambiado, la información en línea es mixta. Sea verdadera o falsa, causa diferentes niveles de ansiedad, depresión y otros problemas de salud mental. Considerando que más de la mitad de los sobrevivientes de tumores malignos tiene un miedo basal moderado a la recurrencia del tumor. Debemos precautelar no únicamente el implementar un manejo terapéutico adecuado e individualizado, sino un manejo integral con un grupo multidisciplinario, sin dejar de lado la salud mental de nuestros pacientes.

CAPÍTULO XXIV

VIH y COVID-19

Ana María Gómez[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana y COVID-19

Es de interés conocer si existe un mayor riesgo de adquirir la infección por SARS-CoV-2 siendo una persona que vive con VIH/Sida (PVVS). Hasta el momento, a pesar de la avalancha de información sobre COVID-19, existen descripciones aisladas de casos de PVVS y coronavirus. Se puede entonces decir que el impacto de la infección por VIH en la historia natural de COVID-19 es incierto. Sin embargo, una conclusión evidente es que las PVVS hoy en día viven mucho más y les aquejan enfermedades crónicas no transmisibles (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares concomitantes), las que claramente están asociadas con el COVID-19, y debe tomarse en cuenta en la estratificación del riesgo (Xiao et al. 2020).

Patogenia viral de SARS-CoV-2 versus del VIH

En la infección por SARS-CoV-2, la unión a las células se hace por los receptores ECA 2 a la glicoproteína S (espiga estructural); esto es determinante en la patogénesis viral y la respuesta inmune, siendo un proceso independiente al receptor CD4, y por tanto distinta al VIH. El ensamblaje de viriones es distinto entre estos dos virus, siendo que el SARS-CoV-2 lo hace en el retículo endoplásmico y el VIH lo realiza por gemación (Xiao et al. 2020).

El proceso fisiopatológico viral en el COVID-19 deja como resultado una tormenta de citocinas y alteraciones que conllevan, por ejemplo, el desarrollo de linfopenia, asociadas a riesgo de SDRA, en un contexto netamente agudo muy distinto a lo que ocurre en el VIH. Entonces se puede afirmar que, dados los distintos mecanismos de infección, no existe sinergia entre ambos virus, por lo que el COVID-19 no determinaría una expresión clínica peor o severa en los PVVS (Xiao et al. 2020).

Espectro clínico del COVID-19 en las personas que conviven con el VIH

Para comprender la vulnerabilidad de una infección en los PVVS, se deben establecer los escenarios clínicos de estos pacientes. Así podemos decir que un PVVS puede presentarse como:

1. Paciente con carga viral suprimida.
2. Paciente con carga viral suprimida y discordancia inmune (recuento de células CD4 + <350 células / mm^3 a pesar del ARN del VIH-1 suprimido).
3. Paciente indetectable y con conteo CD4 + en recuperación considerable (recuento de células CD4 +> 350 células / mm^3).

Tomando en cuenta que la pandemia de SARS-CoV-2 supera los 46 millones de personas, los reportes de casos de una co-infección de VIH y COVID-19 no han demostrado evidencia concluyente de que las personas con el VIH tengan un mayor riesgo de adquirir dicha infección o de sufrir complicaciones graves. Según los escenarios clínicos descritos, tampoco se ha visto un impacto de la carga viral o del recuento de células CD4 + sobre el riesgo de contraer COVID-19 y/o de desarrollar complicaciones graves (Richardson et al. 2020).

Por otro lado, las PVVS controladas, al tener una mayor expectativa de vida, pueden tener más comorbilidades, las cuales se han relacionado con un mayor riesgo de padecer COVID-19 (diabetes, hipertensión, etc.), sin que esto se relacione directamente con el VIH y algún tipo de sinergia con el SARS-CoV-2. Recientemente, investigadores de España y Estados Unidos han publicado varios reportes detallando las características de los pacientes con COVID-19 confirmados y que padecen de VIH. De estos reportes, en ninguno hay evidencia sobre un peor pronóstico de los PLWH, y además siguen siendo la minoría de los casos.

En España, menos del 1 % de casos de una cohorte corresponden a PVVS, los cuales han tenido una evolución satisfactoria, y menos de la mitad necesitaron una unidad de cuidados intensivos (Blanco et al. 2020). En Estados Unidos, de los 5 700 pacientes hospitalizados en el área de Nueva York, solo 47 tenían VIH, mientras que en San Francisco se publicaron datos de 1 233 personas que habían diagnosticado de infección por SARS-CoV-2, de las cuales menos del 3 % tenían el VIH y ninguna desarrolló COVID-19 grave (Richardson et al. 2020).

Implicaciones clínicas del COVID-19 en coinfección con el VIH

En este punto, se puede mencionar que no se cuenta con evidencia clara de una tasa de infección por COVID-19 más alta o de un curso diferente de dicha infección en los PVVS que en personas sin VIH. Hay que destacar que la mayoría de las series de casos de VIH informan una edad más joven en la población de estudio que en los pacientes con COVID-19 hospitalizados sin VIH, pero con tasas comparables de comorbilidades. En un estudio de cohorte del Reino Unido que informó los resultados de 16 749 pacientes hospitalizados con COVID-19, solo el 1 % involucró a PLWH, pero el VIH no tuvo un impacto adverso en la supervivencia (Docherty et al. 2020).

La evidencia actual indica que el riesgo de enfermedad grave aumenta con la edad, el sexo masculino y con enfermedades cardiovasculares, pulmonares crónicas, obesidad y diabetes. Aunque las personas con VIH que están en tratamiento con un recuento normal de células T CD4 y una carga viral suprimida pueden no tener un mayor riesgo de enfermedad grave, muchas personas con VIH tienen otras afecciones que aumentan su riesgo. De hecho, casi la mitad de las personas que viven con el VIH en Europa tienen más de 50 años y los problemas médicos crónicos, incluidas las enfermedades cardiovasculares y pulmonares crónicas, son más comunes en las personas que viven con el VIH (Wing 2016).

Por otro lado, debe asumirse que la inmunosupresión (células T CD4 < 200/µl) o no recibir tratamiento antirretroviral también se asociará con un mayor riesgo de una presentación de la enfermedad COVID-19 más grave. Sin embargo, los datos sobre estos pacientes son escasos, ya que la mayoría de los pacientes con COVID-19 coinfectados por el VIH hasta ahora han recibido terapia antirretroviral y se han tratado con éxito con niveles de ARN del VIH en su mayoría suprimidos (GmbH 2019).

Para los pacientes con recuentos bajos de CD4 (< 200/ml), o que experimentan una disminución de CD4 + durante una infección por COVID-19, se deben mantener las pautas de profilaxis de infecciones oportunistas (IO). Esto no tiene como objetivo prevenir un curso más severo de COVID-19, sino complicaciones por infecciones oportunistas adicionales (GmbH 2019).

Terapia antirretroviral y protección/acción contra SARS-CoV- 2

A pesar de existir estudios in vitro de la eficacia del uso de lopinavir/ritonavir, actualmente se conoce que su efecto en los casos de COVID-19 moderado y grave es nulo, y por lo tanto al momento no se puede dar una recomendación ni como tratamiento, mucho menos como profilaxis (Cao B. et al. 2020).

Esta aclaración es importante por la creencia de que los PVVS podrían estar protegidos si toman terapia antirretroviral. Por lo tanto, las recomendaciones actuales para los PVVS es que mantengan la terapia antirretroviral con el objetivo de controlar al VIH, así como seguir las mismas normas de cuidado que la población general para evitar adquirir una infección por SARS-CoV-2 (GmbH, 2019).

Aunque se ha planteado la hipótesis de que ciertos agentes antirretrovirales tienen eficacia contra el SARS-CoV-2, los regímenes antirretrovirales no deben ajustarse en función de la preocupación por el COVID-19. Un estudio observacional de pacientes con VIH en España sugirió que el uso basal de tenofovir, disoproxil, fumarato y emtricitabina (TDF-FTC) se asoció con una menor tasa de diagnóstico de COVID-19 y una menor tasa de mortalidad asociada a COVID-19

en comparación con otros inhibidores de la Transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (y no en el grupo de tenofovir, alafenamida y emtricitabina); sin embargo, los posibles factores de confusión (incluidas las comorbilidades subyacentes y las diferencias institucionales en la prescripción) no se tuvieron en cuenta en el análisis (Del Amo et al. 2020).

CAPÍTULO XXV

Odontología y COVID-19

Renato Silva[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

El nuevo virus SARS-CoV-2, causante etiológico de la enfermedad por coronavirus conocida como COVID-19, desencadenó rápidamente una propagación mundial, se convirtió en una pandemia y posteriormente en emergencia sanitaria, colapsando los sistemas de salud pública en todo el mundo. Por lo tanto, su transmisión se ha convertido en un reto importante para la odontología y medicina, así como a sus representantes en todo el mundo. Por ello es importante conocer las mejores medidas de prevención y protección para el personal sanitario, así como elaborar y ejecutar planes de prevención y atención efectivos para evitar la propagación entre el personal más expuesto al virus, como médicos, odontólogos y demás personal de salud (Sigua-Rodríguez et al. 2020).

Riesgo de propagación del virus en la consulta odontológica

Tanto personal como pacientes en la consulta odontológica están expuestos a microorganismos como virus y bacterias que forman parte de la microbiota habitual de cavidad oral, la cual por su propia anatomía brinda un entorno favorable para albergar especies patógenas. Los profesionales debemos ser conscientes de que es evidente que pacientes con síntomas no buscan atención odontológica por las características de la propia infección, y debemos tomar en cuenta la posibilidad de atención a pacientes asintomáticos que forman gran parte de la población infectada y que además se ha demostrado que tienen potencial infeccioso alto (Guiñez-Coelho 2020).

Una posible infección de SARS-CoV-2 se puede dar en un ambiente de atención odontológica debido a la misma práctica de sus procedimientos. La proximidad cara a cara de paciente y odontólogo y la exposición a secreciones que inevitablemente son vehículo de transporte del virus, como saliva, sangre y demás fluidos corporales, sumados a la manipulación de instrumental cortopunzante, aumentan el riesgo de que el nuevo virus SARS-CoV-2 y demás microorganismos puedan ingresar e infectar al personal odontológico (Bustillos et al. 2021).

Además de lo mencionado, el virus puede transmitirse por medio de la inhalación de microorganismos que se encuentran en el aire por largos períodos y permanecer en distintas superficies a temperatura ambiente hasta por aproximadamente 9 días, y a temperatura de 30 °C o más por menor cantidad de tiempo. Por ello es tan importante ahondar en la desinfección de superficies de ambientes sanitarios, en especial el odontológico (Bustillos et al. 2021).

Se ha demostrado que los virus se encuentran en la saliva de los infectados. Esto debido a que la saliva además contiene secreciones provenientes de la nasofaringe o que salen del pulmón mediante la acción de los cilios que tapizan las vías respiratorias (Campuzano et al. 2020).

Tomando en cuenta esto, debemos tener especial atención al uso de piezas de mano para la atención odontológica, como la turbina de alta velocidad, el micromotor, el cavitron dental y demás instrumentos que pueden generar aerosoles que van a tener un rango de alcance mucho mayor a los fómites producidos por el propio paciente y que, además de saliva, pueden contener otras secreciones, como sangre, pus. entre otros (Fuentes et al. 2021).

Aerosoles generados en la atención odontológica

La mayoría de las atenciones odontológicas necesitan del uso de piezas de mano de alta velocidad, las cuales generan aerosoles, lo que brinda una potencial vía para la transmisión del virus.

El manejo de instrumental especificado como de alta velocidad o pieza de mano lo conforman la turbina, el micromotor, la jeringa triple y el cavitron dental, siendo estos en la práctica odontológica los que implican más contaminación por aerosolización. Por lo tanto, estas prácticas necesitan un equipo de protección personal que sirva para este fin (Torres et al. 2021).

Después de este tipo de procedimientos que generan aerosoles, las partículas pueden permanecer hasta 30 minutos en el aire ambiente. En resumen, si el profesional se retira su equipo de protección personal durante este lapso, se expone a una potencial infección (Beltrán et al. 2020).

La recomendación para este tipo de instrumental es que deben tener válvulas anti-retracción u otro tipo de diseño anti-reflujo que minimicen al máximo el tránsito de microorganismos hacia los tubos de la pieza de mano y el instrumental manejado por el profesional, además de limpiar de residuos antes de ser esterilizada o autoclavada y así evitar la transmisión (Campuzano et al. 2020).

Equipo de protección del personal profesional

La práctica odontológica bajo ningún motivo debe realizarse sin su respectivo equipamiento de protección personal. De la misma manera, no se debe realizar ningún procedimiento odontológico a personas con infección comprobada o sintomatología sugerente de COVID-19. En emergencias odontológicas en este tipo de pacientes, se deberá optar por un tratamiento farmacológico paliativo hasta que la persona se encuentre libre de la infección por COVID-19 (Beltrán et al. 2020).

Para la protección corporal, se debe usar una bata larga, desechable, antifluidos, con cierre posterior y manga larga. No es obligatorio que esta sea estéril, a excepción de que su uso sea en quirófano (Beltrán et al. 2020)

Para la protección de las manos, se deben usar guantes de nitrilo o látex de la talla adecuada al profesional, ajustados a la bata de manga larga, sin que deje al descubierto la piel (Bustillos et al. 2021).

Para proteger la vía aérea se debe usar una mascarilla de protección de alta eficiencia del tipo N95 (o FFP2) respectivamente certificada para uso médico, sin válvulas de exhalación, con uso de hasta ocho horas, exceptuando si esta tiene contacto con fluidos del paciente (Falcón-Guerrero y Falcón-Pasapera 2020). Para la protección ocular, se debe usar una careta de protección facial larga y ancha que proteja la cara y de preferencia el cuello, además de cubrir la mascarilla. Adicionalmente, se deben usar gafas de uso médico; estas tienen que estar ajustadas de modo que se adhieran a los contornos faciales, brindando un selle hermético y que se ajuste con la mascarilla. Hay que tomar en cuenta que, si no se usa un protector facial, la mascarilla debe ser cambiada con cada paciente (Ordóñez et al. 2021).

Medidas de bioseguridad durante la práctica odontológica

Los insumos de protección y equipo odontológico deben cumplir las normas estándar para la prevención de infecciones. Como norma estándar, se debe atender a cada paciente como potencial infectado, independientemente del estado de infección sospechosa o confirmada. Además, los profesionales de la salud deberán demostrar el dominio del manejo de todos los elementos de protección personal (Falcón-Guerrero y Falcón-Pasapera 2020).

Entre las normas estándar se incluyen: lavado correcto de manos, uso correcto del equipo de protección personal, manejo seguro de objetos punzantes, lavar y esterilizar correctamente instrumentos y dispositivos, sin olvidar las fresas de la pieza de alta velocidad, las limas endodónticas, y limpiar y desinfectar constantemente todas las superficies (Falcón-Guerrero y Falcón-Pasapera 2020).

Con el ingreso de cada paciente, se debe implementar un protocolo de bioseguridad que incluya, al menos, lavado correcto de manos, con su respectivo protocolo publicado en el lavamanos a la vista del paciente. Además, higiene bucal: un adecuado cepillado y enjuague por un minuto con peróxido de hidrógeno al 1 %, cloruro de cetilpiridinio al 0,005 % - 0,1 % o yodo povidona entre el 0,2 % y 1 % previo a la atención odontológica (Beltrán et al. 2020).

Se recomienda que, al ingreso a la consulta, a cada paciente se le debe suministrar gafas de protección y babero. El babero debe ser desechable y las gafas desinfectadas entre cada paciente.

Medidas para minimizar la exposición en la atención odontológica

Aislamiento absoluto con dique de goma

El uso de estos dispositivos ayuda en gran parte a disminuir la producción de aerosoles con secreciones del paciente potencialmente peligrosas para el profesional, especialmente en procedimientos donde se requiere el uso de piezas de mano de alta velocidad, micromotores y ultrasonido, ya que estos procedimientos resultan en la producción de aerosoles, como por ejemplo: apertura de cavidad, restauraciones y procedimientos endodónticos. Incluso en procedimientos ortodónticos, al remover los mismos, pulido de restauraciones, etc. La evidencia muestra que el uso de diques de goma reduce significativamente los aerosoles con fluidos contaminantes provenientes del paciente en el aire en un 70 %. Todo esto, acompañado de un correcto uso de la succión, ayuda a tener un ambiente menos contaminado y con aerosoles con menos agentes contaminantes (Sigua-Rodríguez et al. 2020).

No obstante, un inconveniente de usar el dique de goma es que imposibilita la realización de procedimientos en los cuales se usan instrumentos subgingivales; pero para ello hay varias alternativas, como, por ejemplo: en restauraciones se puede remover caries con instrumentos manuales como los usados en la técnica de restauración atraumática (Sigua-Rodríguez et al. 2020)

En periodoncia, al existir instrumentación manual que puede sustituir la utilización de ultrasonido, se recomienda su uso para prevenir la producción de aerosoles, como la técnica de raspado y alisado radicular manual.

En rehabilitación oral, así como en prostodoncia, se recomienda usar con cuidado la succión de saliva, con el fin de evitar náuseas. Cuando se retiran modelos de impresión dentales de la boca del paciente o cualquier material empleado, se recomienda desinfectar inmediatamente con una solución de cloro (Sigua-Rodríguez et al. 2020).

Sistema de operación a cuatro manos

Para evitar generar abundantes aerosoles durante los procedimientos odontológicos, se recomienda el uso de una succión de alta velocidad, ya que esta, además de brindarnos un área de trabajo seca para el procedimiento a realizarse, ayuda a minimizar la contaminación generada por aerosoles producidos en los procedimientos odontológicos (Falcón-Guerrero y Falcón-Pasapera 2020).

Por estos motivos es que se recomienda la técnica a cuatro manos. Además, cuando esta se aplica correctamente, no permite que el profesional contaminado con fluidos del paciente pase a ser un vehículo de transmisión del virus en la consulta odontológica (Falcón-Guerrero y Falcón-Pasapera 2020).

Pieza de mano con sistema antirreflujo

La pieza de alta velocidad antirreflujo en odontología ayuda a evitar la contaminación cruzada, reduciendo en gran parte el tránsito de retorno de microorganismos orales en los tubos de la pieza de alta velocidad y en el ambiente de la consulta odontológica, en comparación con la pieza de alta velocidad sin esta función. Debido a ello, se recomienda que el uso de piezas de mano de alta velocidad en odontología que no tengan la función anti-reflujo deberían estar prohibidas al menos durante la pandemia de COVID-19. Cabe recalcar que, además de limpiar a profundidad la pieza de alta velocidad con soluciones antisépticas, se debe obligatoriamente esterilizarlas en autoclave después de la atención diaria, siguiendo la recomendación del fabricante (Mija Gómez 2020).

Control protocolo de bioseguridad hacia el laboratorio dental

Procedimientos de toma de impresiones dentales, pruebas de prótesis, registro de mordidas, modelos y demás material usado en prótesis odontológicas tienen gran potencial de transmitir enfermedades, por el simple hecho de tener contacto directo con fluidos corporales del paciente. Por ello es muy importante desinfectar todo este tipo de materiales apenas se deje de tomar contacto con el paciente para reducir al mínimo la posibilidad de infección cruzada entre el paciente, el equipo profesional odontológico y los técnicos de laboratorio. Varias asociaciones odontológicas en el mundo concuerdan con que es importante desinfectar el material de toma de impresiones dentales, además de que no recomiendan únicamente lavar este tipo de materiales con agua, ya que se ha demostrado que este procedimiento no disminuye significativamente la carga bacteriana (Díaz Guzmán y Castellanos Suárez 2020).

Se recomienda que el paciente tome un enjuague bucal previo al procedimiento, además de limpiar secreciones del material de impresión, como sangre, saliva y demás con agua antes de proceder a la desinfección (Díaz Guzmán y Castellanos Suárez 2020).

La limpieza del material de impresión se debe realizar inmediatamente después de tomada la misma, evitando en lo posible que secreciones del paciente, como sangre y saliva, se sequen. Tomando en cuenta estas recomendaciones, los materiales de impresión deben lavarse inmediatamente con agua y luego desinfectarse con soluciones, como hipoclorito de sodio o alcohol etílico al 70 %, etc. (Guiñez-Coelho 2020).

La elección de las soluciones desinfectantes debe quedar al criterio del profesional, tomando en cuenta la resistencia de los distintos materiales dentales a la solución usada, la toxicidad del material usado y si el material de impresión va a volver a tomar contacto con la boca del paciente. Por lo tanto, el material de impresión luego de su lavado y desinfección, debe volver a ser enjuagado antes de seguir trabajando en él o ser enviado al laboratorio (Guiñez-Coelho 2020).

Estudios de imagen en odontología

Los estudios de rayos X intraorales son la técnica radiográfica más usada en odontología; pero se debe tomar en cuenta que este procedimiento puede producir tos y secreción salival en exceso. Por eso, durante la pandemia por COVID-19, se recomiendan las radiografías dentales extraorales, como la tomografía y radiografía panorámica. Por último, se debe exigir que los materiales usados durante este procedimiento sean descartables en lo posible o, en su defecto, recubiertos con material aislante y descartable, como el film de plástico y desinfectados después de cada procedimiento (Beltrán et al. 2020).

Manejo de la atención en urgencias odontológicas

Antes de brindar atención odontológica, sea del tipo urgencia o emergencia, los profesionales de la salud oral deben estar capacitados en cuanto a las medidas de prevención de contagio durante la pandemia con un curso que aborde estos temas. Además, antes de brindar la atención, el paciente debe firmar un consentimiento informado donde se detalle el alto riesgo que existe de transmisión de esta enfermedad, además de informarse sobre las medidas de seguridad que el consultorio odontológico pone a su disposición e informar a los profesionales de la salud oral sobre sintomatología sugerente de COVID-19, como fiebre, tos, dificultad respiratoria, cefalea, mialgias, anosmia, entre otras, e informar sobre un posible contacto con personas infectadas (Sepúlveda-Verdugo et al. 2020).

Se recomienda al profesional tomar decisiones acertadas en cuanto al paciente que asistirá a consulta y, previo a ello, hacer una consulta vía digital, como videollamada, y en lo posible prescribir tratamiento farmacológico.

Entre los casos más comunes de atención en urgencias odontológicas están la urgencia endodóntica y la urgencia quirúrgica, respectivamente (Sepúlveda-Verdugo et al. 2020).

Urgencia endodóntica

Se debe recomendar el uso de enjuague bucal para lograr reducir la carga viral en la saliva en la medida de lo posible.

Por lo común que se vuelve en este tipo de atención, se recomienda un uso cuidadoso de los estudios de imagen, para evitar generar reflejo tusígeno o nauseoso, como lo expusimos anteriormente (Fuentes et al. 2021).

Urgencia quirúrgica

El profesional debe ser consciente de la pandemia y considerar en su práctica, en la medida de lo posible, usar tratamientos odontológicos lo más conservadores que pueda, siempre tomando en cuenta la relación entre el riesgo y el beneficio de realizar un acto quirúrgico invasivo (Sigua-Rodríguez et al. 2020).

La decisión debe ser tomada con el paciente o su tutor legal en caso de ser discapacitado o menor de edad. Además, se deben modificar los consentimientos informados y adaptarlos al reglamento local vigente; en caso de Ecuador, en las exigencias de cada Centro de Operaciones de Emergencias (COE) cantonal. Además de notificar en este documento los riesgos del procedimiento quirúrgico, se debe detallar el riesgo de contagio del COVID-19 por contaminación cruzada, teniendo en cuenta y aplicando todos los estrictos protocolos de bioseguridad preventivos. Por último, se debe aclarar que cada acto quirúrgico podría llevar a complicaciones que necesiten de atención médica de urgencias y, por la complicada situación sanitaria que vive el mundo, la atenciones en salas de emergencia se tornan más lentas y sujetas a disponibilidad, de acuerdo con la situación de cada localidad (Fuentes et al. 2021).

Se debe ser claros y clasificar a cada paciente por su grupo de riesgo. El profesional debe intentar todas las opciones posibles en un tratamiento restaurativo en piezas dentales consideradas para extracción. Para procedimientos en los cuales se necesite realizar una herida quirúrgica que posteriormente necesite síntesis, se deberán usar suturas reabsorbibles y realizar los debidos seguimientos postoperatorios mediante teleconsulta (Fuentes et al. 2021).

Manejo de desechos odontológicos

Se recomienda en cada consulta odontológica elaborar y estudiar un protocolo de desinfección y esterilización del instrumental odontológico reusable y una guía para el manejo de desechos.

El instrumental odontológico se debe pretratar primero, sumergiéndose en solución de glutaraldehído al 2 % durante 20 minutos. A continuación, se debe usar el baño de ultrasonido, en el caso de contar con este equipo, que es muy importante en la consulta odontológica. Luego se procede al lavado manual, donde el profesional debe estar debidamente protegido con bata de mangas largas, gorra, gafas protectoras y guantes, de preferencia de látex. Se deben lavar los instrumentos cuidadosamente con un cepillo, observando y retirando la suciedad que se haya quedado en los mismos. Por último, se puede secar el instrumental, almacenarlo en bolsas especiales y hacer este procedimiento siguiendo las instrucciones y tiempos establecidos para el equipo que se esté usando (Díaz Guzmán y Castellanos Suárez 2020).

Los desechos odontológicos y los equipos de protección personal desechables se deben transportar de manera inmediata a un área asignada para su almacenamiento temporal. Los desechos odontológicos, resultado del tratamiento de pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19, deberán almacenarse y transportase en bolsas de polietileno de alta densidad (1,6 milésimas de pulgada) de color rojo, rotuladas con el nombre del generador y, en letras grandes, las palabras RESIDUOS BIOLÓGICOS (COVID-19) (Sepúlveda-Verdugo et al. 2020).

CAPÍTULO XXVI

Anestesiología y COVID-19

Pablo Santillán Roldán[1]
María Arroyo Romero[2]
Jorge Eduardo Vásconez[3]
Xavier Mantilla Pinto[4]
Karla Andrade Ruiz[4]

1 Anestesiología, Universidad Central del Ecuador.

2 Anestesiología, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

3 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

4 Servicio de Anesteseología, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador.

El mundo se enfrenta actualmente a una crisis de atención médica sin precedentes causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 que ha llegado a todos los continentes, y con particular fuerza a Ecuador. Esto ha llevado a una reorganización de los servicios quirúrgicos y anestésicos debido a la existencia de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 que ameritan atención por parte de estos servicios (Mejía-Terrazas 2020; Odor et al. 2020).

La mayoría de las personas infectadas presentan una enfermedad leve, pero hay casos graves que pueden requerir cuidados intensivos, por lo que es necesario definir el tipo de ventilación mecánica que se va a proveer. Una mención particular respecto a esto son los casos en los cuales pacientes con infección por SARS-CoV-2 o COVID-19 de moderada o severa sintomatología requieren ser intervenidos quirúrgicamente (Rüddel et al. 2020).

Los anestesiólogos, debido a la naturaleza de su profesión, tienen contacto con la vía aérea del paciente. Por tanto, hay un alto riesgo de contagio por esta infección. Es por esto que el profesional debe tener conocimiento de los equipos de protección personal (EPP) que se usan para minimizar el riesgo de contagio y de las estrategias que se están usando para salvaguardar su salud (Yamakage 2020).

Protección del profesional

Todo anestesiólogo que vaya a estar en contacto con un paciente COVID-19 debe portar EPP de tercer nivel (Tabla XXVI-1), además deben recibir entrenamiento en el uso de equipo de protección personal sobre cómo limpiar, desinfectar, guardar e inspeccionar para detectar daños (Guerrero 2020). Zhong Q. y sus colaboradores reportaron que uno de 37 anestesiólogos que usaban EPP de nivel 3 desarrolló COVID-19 confirmado por PCR, en comparación con cuatro de siete anestesiólogos que tenían protección de nivel 1, con lo que podemos observar que el EPP nivel 3 es mucho más efectivo para prevenir el contagio de COVID-19 (Zhong Q. et al. 2020).

Tabla XXVI-1

Equipo de protección personal por niveles

Nivel de protección	Equipo de protección
NIVEL I	• Gorro quirúrgico desechable • Mascarilla quirúrgica desechable • Uniforme de trabajo • Guantes de látex desechables y ropa de aislamiento desechable, si fuera necesario
NIVEL II	• Gorro quirúrgico desechable • Mascarilla de protección médica (N95) • Uniforme de trabajo • Uniforme de protección médica desechable • Guantes de látex desechables • Gafas de protección
NIVEL III	• Gorro quirúrgico desechable • Mascarilla de protección médica (N95) • Uniforme de trabajo • Uniforme de protección médica desechable • Guantes de látex desechables • Dispositivos de protección respiratoria que cubra toda la cara, o respirador purificador de aire motorizado

Adapatado de (Liang 2020)

Tabla XXVI-2

Listas de chequeo de protección del personal

PASOS PREVIOS A COLOCACIÓN DE EPP		
ORDEN	**DESCRIPCIÓN**	**REALIZADO**
1	Retirar joyas	
2	Recoger el cabello	
3	Vaciar bolsillos	
4	Ajustar calzado	
5	Sujetar gafas personales	

COLOCACIÓN DEL EPP		
ORDEN	**DESCRIPCIÓN**	**REALIZADO**
1	Higiene de manos	
2	Colocación de botas desechables	
3	Colocar gorro de cabello	
4	Colocación de mascarilla N95	
5	Colocación de mascarilla quirúrgica	
6	Colocar gafas de protección	
7	Colocar guantes de manejo	

COLOCACIÓN DEL EPP		
ORDEN	**DESCRIPCIÓN**	**REALIZADO**
8	Colocar bata de protección impermeable	
9	Colocar guantes de manejo sobre el primer par por encima de la bata	
10	Colocación de gafas de seguridad por pantalla facial	
11	Verificación de la correcta colocación del EPP	

MANEJO DE VÍA AÉREA EN INDUCCIÓN		
ORDEN	**DESCRIPCIÓN**	**REALIZADO**
1	Ingreso de paciente a quirófano con mascarilla personal	
2	Limpieza facial con solución hidroalcohólica	
3	Paciente realizó asepsia orofaríngea y nasofaríngea con yodopovidona 0,5 %	
4	Monitorización no invasiva de paciente	
5	Revisión de lista de chequeo de material para intubación (mascarilla facial con filtro bacterial y viral, videolaringoscopio, TET taponado, pinza de clampeo, neumotaponador, succión, gasas húmedas, solución lubricante ocular)	
6	Colocación de Hodie	
7	Colocar circuito de anestesia (con filtro bacterial y viral en proximidad de mascarilla) dentro del Hodie	
8	Colocar sonda de succión dentro del Hodie	
9	Preoxigenar al paciente con mascarilla facial por encima de mascarilla quirúrgica personal	
10	Inducción de secuencia rápida	
11	Oxigenación apneica con sellado bimanual / considerar ventilar solo en caso necesario	
12	Intubación con videolaringoscopio con tubo previamente taponado o clampeado con pinza y conexión al circuito	
13	Neumotaponamiento del tubo endotraqueal con 20-30 cm de H2O	
14	Conexión del tubo endotraqueal al circuito de anestesia	
15	Verificación con inspección de insuflación de ambos campos pulmonares y capnografía	
16	Fijación de tubo endotraqueal	
17	Colocación de compresa que cubra nariz y boca	
18	Protección ocular	
19	Clampeo de TET y desconexión de circuito de anestesia	
20	Retiro de primer par de guantes de intubador	
21	Retiro de Hodie	
22	Colocación de material utilizado en funda de riesgo biológico	
23	Lavado de manos con alcohol gel	
24	Colocación de nuevo par de guantes por encima del primer par	

MANEJO DE VÍA AÉREA EXTUBACIÓN		
ORDEN	**DESCRIPCIÓN**	**REALIZADO**
1	Se verifica lista de chequeo de material para extubación (mascarilla facial, neumotaponador, pinza de clampeo, sonda de succión, videolaringoscopio, cánula nasal)	
2	Verificación del nivel de bloqueo neuromuscular del paciente	
3	Clampeo de TET y desconexión de circuito de anestesia	
4	Colocación de Hodie	
5	Retirar protección ocular	
6	Desinflar con el neumotaponador el TET	
7	Retirar tubo endotraqueal con compresas	
8	Colocar mascarilla quirúrgica del paciente	
9	Oxigenación con cánula nasal a no más de 2L por debajo de la mascarilla del paciente	
10	Retirar el Hodie	
11	Desechar inmediatamente TET, compresas, circuito de anestesia y guantes de intubador en funda de desechos biológicos.	
12	Lavado de manos con alcohol gel	
13	Colocación de nuevo par de guantes	
14	Recuperación de paciente en sitio de acto quirúrgico	

RETIRO DEL EPP		
ORDEN	**DESCRIPCIÓN**	**REALIZADO**
1	Higiene de manos con gel antibacterial	
2	Retirar gafas de seguridad por pantalla facial	
3	Higiene de manos con gel antibacterial	
4	Retirar gafas de protección	
5	Higiene de manos con gel antibacterial	
6	Retirar mascarilla quirúrgica	
7	Higiene de manos con gel antibacterial	
8	Retirar gorro quirúrgico	
9	Higiene de manos con gel antibacterial	
10	Retirar primer par de guantes	
11	Higiene de manos con gel antibacterial	
12	Retirar bata de protección impermeable	
13	Higiene de manos con gel antibacterial	
14	Retirar botas desechables	
15	Retirar último par de guantes	
16	Higiene de manos con gel antibacterial	
17	Salida de quirófano	

Fuente: (Velly et al. 2020).

Se recomienda que el profesional encargado del manejo de la vía aérea, ya sea en quirófano o sala de urgencias, use una mascarilla respiratoria aprobada, como las N95 o FFP2 estándar, además de un protector facial desechable o gafas de seguridad. También se debe utilizar bata de manga larga resistente a los fluidos y un delantal de plástico o una bata quirúrgica, un gorro desechable para la cabeza y guantes desechables no estériles (Velly et al. 2020).

Una vez finalizado el procedimiento, el profesional deberá retirarse el EPP de la siguiente manera: retirar la bata quirúrgica, meterla en una bolsa, posteriormente retirarse la bata de manga larga resistente a los fluidos, retirar y desechar los guantes, tras lo cual se aplicará un desinfectante para manos a base de alcohol y procederá a quitarse el protector facial o las gafas de seguridad; nuevamente aplicará desinfectante para manos a base de alcohol (Velly et al. 2020).

Selección del tipo de anestesia

Las indicaciones y contraindicaciones de la anestesia general y la anestesia regional no difieren en la mayoría de los pacientes con neumonía COVID-19. No obstante, el recuento plaquetario debe controlarse en pacientes con estados avanzados o sistémicos ocasionados por la infección de este virus debido a la posible complicación de la trombocitopenia, que puede excluir la anestesia regional (W. Li 2020).

Anestesia general

En los casos en los que se decida emplear anestesia general, se debe tomar en cuenta que este tipo de anestesia emplea dos procedimientos que generan aerosoles, la intubación orotraqueal y la extubación, los mismos que incrementan el riesgo de infección cruzada con un Odds ratio (OR) de hasta 6,6 (Tran 2012).

Se debe realizar inducción de secuencia rápida, con oxigenación apneica, para luego proceder a la intubación y minimizar la dispersión de aerosoles. En caso de que el paciente tenga una oxigenación baja, se podría considerar ventilación con mascarilla, pero con volumen pequeño y manteniendo un sello de mascarilla hermético (London 2020).

Anestesia regional

La anestesia regional, ya sea central o periférica, presenta menor riesgo de generar aerosoles debido a que no se manipula la vía aérea. Otra ventaja de este tipo de anestesia es que no altera la mecánica ventilatoria, lo que reduce las complicaciones postoperatorias. Además, no aumenta la necesidad de cuidados respiratorios postoperatorios, ya que algunos de estos pacientes, dependiendo del grado y severidad de infección, pueden presentar compromiso de su función pulmonar (He H. et al. 2020; Zhao S. et al. 2020).

Los procedimientos de anestesia regional deben ser realizados por el anestesiólogo con mayor experiencia, para evitar lo más posible la conversión de una técnica regional a anestesia general (Mejía-Terrazas 2020).

Anestesia espinal

No está clara la seguridad de realizar anestesia espinal tanto para los pacientes como para el anestesiólogo. En un estudio realizado por Zhong y sus colaboradores en el que se aplicó este tipo de anestesia a 49 personas, la anestesia espinal fue bien tolerada y los pacientes no mostraron alteración en la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la saturación de oxígeno después de la cirugía. Además se administraron antieméticos para evitar el riesgo de vómitos y, por ende, la propagación viral. No obstante, y pese a esta medida, tres pacientes presentaron vómitos (Zhong Q. et al. 2020).

Bloqueo de nervios periféricos

El bloque de nervios periféricos es una alternativa para disminuir la exposición a aerosoles si las condiciones respiratorias basales del paciente son buenas y estas se mantienen sin cambios durante la cirugía. Esto debe ser realizado por quien tenga más experiencia y en el menor tiempo posible, preservando los estándares de seguridad del procedimiento. Se recomiendan los bloqueos infraclavicular y axilar en cirugías de extremidad superior, para disminuir el riesgo de bloqueo del nervio frénico y parálisis diafragmática en un paciente que tiene compromiso de su parte respiratoria (González 2020).

Anestesia para el parto por cesárea

Un estudio realizado por Zhong y sus colaboradores en Wuhan, con 17 mujeres embarazadas que fueron sometidas a cesárea y eran positivas para COVID-19, mostró que el uso de anestesia epidural produjo hipotensión excesiva en 12 de las 14 pacientes en que se utilizó esta técnica, en comparación a las 3 mujeres en las que se utilizó anestesia general. No obstante, una serie de casos que contó con una muestra más grande, 49 mujeres embarazadas, reveló que la presión se mantuvo estable en todas las pacientes (Zhong Q. et al. 2020; Chen R. 2020). Bauer y sus colaboradores reportan que no observaron hipotensión materna durante el parto por cesárea con anestesia epidural o espinal, muy probablemente por la prevención de la hipotensión con fenilefrina (Bauer et al. 2020).

La anestesia neuraxial está recomendada como la técnica anestésica de elección para la cesárea en una madre con sospecha o confirmación de infección por COVID-19. En este tipo de pacientes, el Comité de Anestesia Obstétrica de la Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación recomienda un recuento de plaquetas normal de las últimas seis horas previo a la administración de la anestesia neuroaxial (Serna et al. 2020). Se puede emplear morfina intratecal para el manejo de analgesia y, en caso de no disponer de esta medicación, se pueden realizar bloqueos de pared abdominal (Serna et al. 2020).

Anestesia en parto vaginal

La analgesia neuroaxial durante el trabajo de parto sigue siendo un pilar de la atención obstétrica, incluso en pacientes positivos COVID-19. La colocación temprana de la epidural es deseable para evitar la exacerbación de los síntomas respiratorios con dolor de parto y para reducir la probabilidad de anestesia general si se necesita una cesárea intraparto (Bauer et al. 2020).

Hay dos beneficios de la analgesia neuroaxial. El primero es que ayuda a las pacientes a evitar exacerbaciones o alteraciones de la mecánica ventilatoria mediante procesos como intubación, extubación y ventilación mecánica. El segundo beneficio es la reducción a la exposición a aerosoles, lo que reduce el riesgo de transmisión de COVID-19 entre el personal médico y de enfermería que está atendiendo el parto. Esto debido a que se evitan la intubación y extubación, procesos generadores de aerosoles (Bauer et al. 2020).

El riesgo de exposición al COVID-19 para el anestesiólogo durante la colocación de analgesia neuroaxial para el trabajo de parto se cree que es bajo, debido a que este es un procedimiento que no genera aerosoles (Bauer et al. 2020).

Manejo de vía aérea

Aproximadamente 3,2 % de los pacientes con COVID-19 requieren intubación y ventilación invasiva en algún momento del curso de la enfermedad, particularmente cuando se incrementa la hipoxemia a pesar de la terapia con oxígeno de flujo alto y del uso de ventilación con presión positiva, es decir cuando estas medidas no son suficientes para mantener la oxigenación del paciente (Mejía-Terrazas 2020). La intubación oportuna, pero no prematura, es crucial para contrarrestar una deuda de oxígeno que aumenta progresivamente, a pesar de la terapia de oxígeno de alto flujo y la ventilación con presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias (Meng et al. 2020). Otro caso en el que los pacientes van a requerir intubación es en las cirugías en las que se utilice anestesia general (Mejía-Terrazas 2020).

Es sumamente importante la evaluación de la vía aérea antes de su manipulación. En pacientes con vías respiratorias normales, se recomienda la inducción de secuencia rápida (Zuo et al. 2019; Fernández-Soto 2020). Para aquellos pacientes con vías respiratorias difíciles, se debe asegurar una cantidad suficiente de relajante muscular antes de la intubación (Zuo et al. 2019).

La técnica recomendada para el abordaje e instrumentación de la vía aérea en estos escenarios es aquella que cumple con los siguientes objetivos en orden prioritario (Cabello-Aguilera 2020):

1. La seguridad del equipo de salud.
2. El aislamiento de manera efectiva del paciente infectado.
3. El establecimiento de las técnicas más efectivas al momento de abordar e instrumentar la vía aérea.

4. La resolución de la insuficiencia respiratoria.
5. El evitar el contagio a los demás miembros del equipo de salud y a los pacientes.

Intubación traqueal

Se trata de un procedimiento de riesgo con dificultad fisiológica. Cerca del 10 % de los pacientes en este entorno desarrollan hipoxemia grave, y alrededor del 2 % experimenta un paro cardíaco (Cook 2020). Esta técnica es considerada el estándar de oro para asegurar una vía aérea permeable. Los avances han permitido que la intubación orotraqueal sea uno de los procedimientos más utilizados. Son diversas las razones por las cuales un paciente puede necesitar ser intubado, como en la parada cardiorrespiratoria; para la protección de la vía aérea; en pacientes con traumatismo craneoencefálico o aquellos con Glasgow menor de 8 puntos; pacientes que tengan insuficiencia respiratoria o en aquellos pacientes que son sometidos a intervenciones quirúrgicas con anestesia general (Ostabal Artigas 2002).

La tasa de éxito en el primer paso de la intubación traqueal en pacientes críticamente enfermos es a menudo < 80 % y hasta el 20 % de intubaciones traqueales toman más de dos intentos (Nolan y Kelly 2011).

Se debe de considerar intubación traqueal si el paciente presenta (Vera 2020):

- Aumento del trabajo respiratorio.
- Taquipnea > 30 rpm persistente.
- Hipoxemia refractaria: saturación de O_2 < 90 % pese a oxígeno suplementario (FiO_2 ≥ 50 %)
- Insuficiencia respiratoria aguda y criterios de shock.
- Si se considera como opción la intubación, debe realizarse lo antes posible ante el riesgo de deterioro rápido del paciente.

La intubación traqueal en pacientes con enfermedad por coronavirus crea un riesgo para los pacientes fisiológicamente comprometidos. De acuerdo con un estudio realizado en dos hospitales en Wuhan en el que participaron 202 pacientes con enfermedad por coronavirus sometidos a intubación traqueal, se utilizó la inducción de secuencia rápida (RSI) o RSI modificado con una tasa de éxito de intubación del 89,1 % en el primer intento y del 100 % en general (Yao W. et al. 2020). Dentro de las complicaciones asociadas a este procedimiento, se encontraron hipoxemia en el 73,3 %, hipotensión arterial en el 17,5 %, paro cardíaco (2 %), neumotórax (6 %) (Yao W. et al. 2020).

Saito y sus colaboradores recomiendan el uso de videolaringoscopio, ya que presentan una alta tasa de éxito de la intubación traqueal. Incluso en pacientes con una vía aérea difícil y tiempo de intubación corto no se requiere un introductor, además de que no es necesario insertar un estilete de tubo traqueal, de

modo que se puede conectar un filtro del sistema respiratorio al tubo traqueal antes de la intubación (Saito et al. 2020).

Técnica de intubación

Según las guías de Cook y un estudio realizado por Yao, ambos elaborados en 2020, la técnica de intubación recomendada consta de los siguientes pasos:

1. Antes de la inducción de la anestesia general, se realiza preoxigenación durante cinco minutos, ya sea utilizando una mascarilla que suministre oxígeno al 100 % o continuando la oxigenoterapia previa (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).
2. Coloque un filtro de intercambio de calor y humedad (HME) entre el soporte del catéter y el circuito (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).
3. Adoptar la posición del paciente, incluida la rampa en la posición obesa e inversa de Trendelenburg (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).
4. La inducción de secuencia rápida modificada con ventilación con máscara antes de la intubación, en combinación con la videolaringoscopia, logró altas tasas de éxito de intubación en el primer paso y en general (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).
5. En pacientes agitados, se sugiere el empleo de una técnica de intubación traqueal de secuencia retardada (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).
6. Si existe riesgo de inestabilidad cardiovascular, se recomienda ketamina 1-2 mg/kg. Para la inducción de la anestesia, se recomienda rocuronio 1,2 mg/kg. Para el bloqueo neuromuscular y en caso de suxametonio, la dosis debe ser de 1,5 mg/kg. También se recomienda una combinación de etomidato 0,2 a 0,6 mg/kg o ketamina 1-2 mg/kg con dosis bajas de midazolam. El uso de propofol debe minimizarse (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).
7. Asegure el bloqueo neuromuscular completo antes de intentar la intubación traqueal y que haya un vasopresor para bolo o infusión disponible de inmediato para controlar la hipotensión (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).
8. Una vez el paciente se encuentre bajo los efectos de la anestesia, se puede realizar presión positiva continua (CPAP) con el objetivo de evitar la tos. La ventilación con bolsa-mascarilla se puede utilizar para ayudar a la ventilación y prevenir la hipoxia si está indicado (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).
9. La laringoscopia debe realizarse con el dispositivo con más probabilidades de lograr una intubación traqueal de primer paso rápida en todas las circunstancias (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).
10. Intube con un tubo traqueal de 7,0 a 8,0 mm de diámetro interno en las mujeres o de 8,0 a 9,0 mm en los hombres. Se debe utilizar un tubo traqueal con un puerto de succión subglótico cuando sea posible (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).

11. Infle el manguito con aire a una presión medida de 20-30 cm H_2O inmediatamente después de la intubación traqueal y asegure el tubo traqueal (Cook et al. 2020; Yao W. et al., 2020).

12. Verificar la intubación traqueal con capnografía de forma de onda continua; la auscultación del tórax puede ser difícil cuando se usa EPP, por lo que se recomienda vigilar la expansión bilateral de la pared torácica con la ventilación (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).

13. Pasar una sonda nasogástrica después de que se complete la intubación traqueal y se establezca la ventilación para minimizar la necesidad de intervenciones posteriores (Cook et al. 2020; Yao W. et al. 2020).

Manejo ventilatorio

Una vez superada la inducción con intubación exitosa, se requiere tener claro cómo se debe mantener la mecánica respiratoria, no solo por la alteración fisiopatológica de la infección, sino por los efectos propios de los anestésicos y medicamentos a usar durante todo el procedimiento quirúrgico.

El panel de Surviving Sepsis Campaign recomendó recientemente que los pacientes con ventilación mecánica con COVID-19 deben ser tratados de manera similar a otros pacientes con insuficiencia respiratoria aguda en la UCI (Greenland 2020). Sin embargo, un estudio italiano describe que la neumonía COVID-19, a pesar de caer en la mayoría de las circunstancias bajo la definición de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), es una enfermedad específica, cuyas características distintivas son hipoxemia severa, a menudo asociada con una distensibilidad pulmonar normal (Gattinoni 2020; Alhazzani 2019).

Este mismo estudio, que fue elaborado por Gattinoni y colaboradores, señala que los pacientes con hipoxemia severa, a pesar de compartir una sola etiología (SARS-CoV-2), pueden presentarse de manera muy diferente: respiración normal (hipoxemia «silenciosa») o notablemente disneica; bastante sensible al óxido nítrico o no; profundamente hipo, normo o hipercápnico; y sea sensible a la posición prono o no. Por lo tanto, la misma enfermedad en realidad se presenta con una impresionante no uniformidad (Gattinoni 2020).

Se ha generado una hipótesis que se basa en la interacción de tres factores:

1. La gravedad de la infección, la respuesta del huésped, reserva fisiológica y comorbilidades.

2. La capacidad de respuesta ventilatoria del paciente a la hipoxemia.

3. El tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y la observación en el hospital.

La interacción entre estos factores conduce al desarrollo de un espectro de enfermedades relacionadas con el tiempo dentro de dos fenotipos primarios: tipo L (Low), caracterizado por baja elastancia (es decir, alta *compliance*), baja

relación ventilación-perfusión, bajo peso pulmonar y baja reclutabilidad. Las tipo H (High), caracterizadas por una alta elastancia, alta derivación derecha a izquierda, alto peso pulmonar y alta reclutabilidad (Gattinoni 2020).

No existe tratamiento específico para SARS-CoV-2, por lo que las medidas de soporte y manejo de las complicaciones son fundamentales (Montero Feijoo et al. 2020).

Un estudio que recoge las recomendaciones de una guía de práctica clínica de las sociedades de cuidado intensivo de la Unión Europea y EEUU, recientemente publicado, exhorta al uso de ventilación de bajo volumen corriente 4 a 8 ml/kg de peso corporal previsto o ideal (Greenland 2020). Este estudio también recoge los lineamientos de Reino Unido que, junto a un estudio elaborado por Wax y colaboradores y un consenso de expertos, propone menos de 6 ml/kg para mantener presiones meseta menores de 30 cm H_2O con hipercapnia permisiva (Greenland 2020; Wax y Christian 2020; Tinku y Ashkan Moslehi 2020).

Según Gattinoni en su estudio, la PEEP debe reducirse a 8-10 cm H_2O, dado que la capacidad de reclutamiento es baja y el riesgo de falla hemodinámica aumenta a niveles más altos. Los pacientes de tipo H deben ser tratados como SDRA grave, incluida una PEEP más alta. Si es compatible con apoyo hemodinámico, se puede adoptar el posicionamiento prono (Gattinoni 2020).

Extubación

La extubación, después de la anestesia general o cuando el estado clínico del paciente lo amerita, debe efectuarse de forma similar a la intubación. Esto significa, por anestesiólogos expertos y con el personal mínimo necesario en la sala, además del uso de equipo de protección personal (Mejía-Terrazas 2020). Al extubar al paciente dentro del quirófano es necesario valorar el adecuado cumplimiento de los criterios clínicos de mecánica ventilatoria, criterios gasométricos de extubación y recuperación completa de la relajación neuromuscular; dos capas de gasas húmedas pueden ser empleadas para cubrir la boca y nariz del paciente para disminuir la exposición a las secreciones propias del proceso de extubación (Serna et al. 2020).

Además, se recomienda sobreponer un plástico transparente sobre la cabeza del paciente, para evitar la aerosolización de partículas. Se recomienda también el empleo de medicamentos para reducir la probabilidad de tos y así la generación de aerosoles. Estos medicamentos pueden ser dexmedetomidina, remifentanilo, fentanilo o lidocaína. Inmediatamente finalizada la extubación, se debe valorar el riesgo/beneficio de iniciar oxigenoterapia (Serna et al. 2020). El uso de un catéter intercambiador de vía aérea está relativamente contraindicado en un paciente con COVID-19, debido al potencial de desencadenar tos (Cook 2020).

Inmediatamente después de la manipulación de la vía aérea, se debe proceder al retiro del guante externo. Si se considera que aún se requieren intervenciones dentro del quirófano, se debe proceder a la aplicación de alcohol glicerinado y de un nuevo par de guantes externos, según el caso. Todo material empleado en la vía aérea debe de ser desechado una vez terminado su uso (Serna et al. 2020; Cabello-Aguilera et al. 2020).

CAPÍTULO XXVII

Emergencias quirúrgicas, protocolo de cirugía y COVID-19

Denisse Meza[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La pandemia por el SARS-CoV-2 representa un desafío importante para los sistemas de salud, inclusive llevándolos a un grado de inestabilidad donde el manejo del COVID-19 y el manejo de las enfermedades ya existentes se vuelven muy complicados. Esto resulta en una priorización de material, recursos humanos y atención a las emergencias en todos los servicios quirúrgicos.

Desde el comienzo de la pandemia, la demanda en aumento de camas, servicios de unidades de cuidados intensivos y la redistribución del personal de la salud desataron un desafío en el manejo administrativo y de los recursos en el área de salud (Di Martino et al. 2020).

En los servicios de cirugía, las consecuencias sanitarias debido a la pandemia han afectado como a todos los servicios de salud, reduciendo considerablemente la actividad quirúrgica. Aunque el personal de esta área no es el primero en afrontar un paciente con COVID-19, se ha generado una incertidumbre en cuanto al proceder en distintos escenarios (García-Novoa y Casal-Beloy 2020), lo que resulta en una priorización de material, recursos humanos y atención a las emergencias y procedimientos oncológicos no diferibles en todos los servicios quirúrgicos (The CLOUD-19 Collaborative Group et al. 2021).

Durante las primeras 12 semanas, se estimó que en todo el globo se cancelaron o pospusieron 28 millones de procedimientos, sin poder hasta el día de hoy retomar la actividad quirúrgica a ritmo normal (Carr et al. 2021)

En la bibliografía revisada dentro del panorama quirúrgico, los tres puntos críticos que se detectan en la atención y manejo de pacientes son las cirugías electivas, las cirugías en pacientes oncológicos y las cirugías de emergencia. Todas representan nudos críticos en la atención, distribución de personal, protocolos de atención y prevención de infecciones nosocomiales por COVID-19.

Cirugía electiva

Desde el mes de marzo, con la cuarentena hubo una redistribución del personal. Médicos y enfermeras del área de cirugía fueron llamados a brindar atención en los servicios de emergencias. La disponibilidad de camas en UCI para pacientes posoperatorios disminuyó y las camas en los servicios de cirugía se llenaban con pacientes COVID-19. Debido a la gran cantidad de contagiados, prácticamente el servicio de cirugía y las cirugías electivas se redujeron a casi inexistentes (Guerci et al. 2020).

Además de la reducción del recurso humano, un nuevo reto se avista en los servicios de cirugía en cuanto a las personas que tenían programadas intervenciones. Primero, retrasan sus fechas; segundo, realizar las operaciones significaba tener el riesgo de que los pacientes obtuvieron una infección nosocomial por COVID-19 y la exposición al personal quirúrgico. Además que se debía decidir cuál era el mejor abordaje para los pacientes en el momento en el que se reactivan los servicios (Nepogodiev et al. 2020).

Poco a poco, se han ido reactivando los servicios de cirugía. Como se menciona en el anterior párrafo, el abordaje más apropiado es algo que todavía se discute entre los facultativos. Algunos, si no son la mayoría, orientan a realizar abordajes por medio laparoscópico contemplando el riesgo por la producción de aerosoles. Un abordaje con mayor exposición de tejidos sugiere mayor contacto con líquidos y secreciones del paciente que pueden incrementar el riesgo de contagio posoperatorio de otros pacientes, así como del equipo médico (Urbach y Martin 2020).

Por esta razón, se debe continuar con la evaluación prequirúrgica que, además de evaluar el riesgo de complicaciones durante los procedimientos, debe determinar la presencia del virus del COVID-19 previo a la cirugía mediante la realización de una prueba PCR. Así el equipo de salud puede determinar si se procederá a realizar o no el procedimiento (Di Martino et al. 2020).

De igual manera, al realizar el chequeo posquirúrgico, un punto crítico en el manejo de de pacientes quirúrgicos, es imperativo realizar un examen que determine si el paciente fue expuesto al virus y contrajo la enfermedad, para evaluar el riesgo de complicaciones y su manejo apropiado. Al ser procedimientos de tipo electivo, los pacientes aparentemente tienen un buen sistema inmunitario; por lo tanto, su riesgo de complicación es bajo (Di Martino et al. 2020).

En un estudio realizado en España se comenta que de los 97 pacientes que se sometieron a cirugías electivas durante el período de cuarentena, tan solo uno salió positivo para COVID-19, el mismo que fue detectado al haber sido dado de alta y posteriormente tuvo un manejo con aislamiento domiciliario. La presentación clínica de la enfermedad se caracterizó por sintomatología leve. Ante este caso se puede deducir que, con las medidas de protección adecuadas, es decir uso idóneo del EPP (Equipo de protección personal) y con un screening previo a la cirugía para detectar pacientes con la enfermedad, la cirugías electivas podrían realizarse con protocolos adaptados a la nueva normalidad (Di Martino et al. 2020).

Cirugía por emergencia

Las emergencias siempre van a estar presentes en el día a día de un hospital. El personal de salud quirúrgico debe estar preparado para afrontar la

enfermedad por SARS-CoV-2 en tres diferentes escenarios: pacientes ingresados por emergencias quirúrgicas que puedan tener una coinfección con COVID-19, pacientes en tratamiento en los servicios de UCI con complicaciones y postoperatorio de estos pacientes. Todas estas situaciones sugieren que el equipo de salud debe estar preparado no solo para el tratamiento de su área, sino para el manejo de la enfermedad y manipulación para evitar la infección de otros pacientes y el personal (Nepogodiev et al. 2020).

Las enfermedades que se consideran una emergencia quirúrgica, de atención inmediata, son: apendicitis aguda, abdomen agudo, colecistitis aguda y úlcera gástrica perforada. La prioridad del equipo de salud con estos pacientes es evaluar la presencia concomitante de síntomas sugestivos de COVID-19 para el aislamiento, manejo prioritario y sintomático del mismo (Di Martino et al. 2020).

El segundo tema en el que también se debe presentar un manejo y precauciones adecuadas son pacientes que ya estén ingresados en tratamiento en los servicios de UCI para COVID-19 y que sufran complicaciones quirúrgicas, como isquemia de miembros, isquemias mesentéricas, entre otras. La valoración de estos pacientes debe ser multidisciplinaria, es decir, entre varios especialistas que decidan en conjunto la mejor opción para el paciente, si continuar con una cirugía o realizar un manejo no invasivo (Nepogodiev et al. 2020).

El tercer escenario que se presenta para los cirujanos y su equipo de trabajo es el cuidado postoperatorio de estos mismos pacientes, monitorear constantemente síntomas como manifestaciones respiratorias, realizar oportunamente una TAC de control e identificar a tiempo pacientes sospechosos de la infección para darle el manejo adecuado. Así mismo, al evaluar el alta en estos pacientes, valorar todo su entorno y darles las directrices adecuadas para evitar el contagio de la enfermedad (Aminian et al. 2020).

En la bibliografía revisada, un estudio muestra que de 57 pacientes en los que se realizó cirugía de emergencia, el 7 % resultó positivo para COVID-19. Un paciente presentó complicaciones graves. Tres presentaron un diagnóstico previo al procedimiento y uno de ellos en el posoperatorio, por lo cual fue reingresado. Finalmente, dos pacientes fallecieron (Di Martino et al. 2020).

En definitiva, el equipo de salud en el departamento quirúrgico debe evaluar al paciente antes, durante y después de un procedimiento, para detectar oportunamente alguna complicación. El simple estrés al que el cuerpo se somete durante una cirugía y el estado inmune de cada paciente son factores que lo podrían hacer más propenso a una infección nosocomial por COVID-19, por lo que se deben mantener estrictos protocolos de desinfección, uso y retiro de EPP para evitar la contaminación cruzada de todo el personal que convive en un mismo lugar (Aminian et al. 2020).

Cirugía en pacientes oncológicos

Los pacientes con una patología oncológica, a diferencia de los otros dos grupos expuestos, son pacientes prioritarios en atención y que además tienen de base ya una patología como es el cáncer. Como se sabe, estos pacientes reciben quimioterapia, un tratamiento que inmuno compromete al cuerpo (baja las defensas), lo cual los hace más propensos a sufrir una infección por SARS-CoV-2 y complicarse. Además, se debe tener en cuenta que la cirugía en estos pacientes es necesaria para la resolución de su sintomatología (García-Novoa y Casal-Beloy 2020).

Desde el mes de marzo que comenzó la cuarentena, prácticamente el servicio de cirugía cesó sus actividades casi por completo. Esto incluía el reagendamiento para la realización de cirugías en pacientes oncológicos, lo cual supone un riesgo. En estos pacientes no realizarlas conjetura el avance de la enfermedad que resulta en intervenciones quirúrgicas, ya no electivas, sino más bien de emergencia, complicando aún más su exposición nosocomial al virus por la estancia prolongada en el hospital y la necesidad de cuidados en UCI, y sus respectivas complicaciones postoperatorias (Aminian et al. 2020).

Diferentes estudios realizados en varios países concluyen que los pacientes oncológicos tienen una mayor probabilidad de requerir una estancia prolongada en los servicios de salud, al igual que contraer de manera nosocomial COVID-19 y requerir atención en la UCI. Por ejemplo, en España, de un grupo de 59 pacientes sometidos a cirugías electivas, 10 tuvieron una infección por SARS-CoV-2, 4 se contagiaron durante el ingreso, y 6 al ser dados de alta, por lo cual es difícil definir si su contagio fue dentro del tiempo de estancia hospitalaria o al ser trasladados a sus viviendas. La edad mediana era de 65 años, 3 presentaron una neumonía grave, de los cuales uno murió (Di Martino et al. 2020).

Un estudio realizado en Wuhan evaluaba la prognosis del postoperatorio de diferentes pacientes. Se dividieron las categorías de la dificultad de las cirugías hechas en tres niveles. El nivel 3 es donde se incluían las cirugías más comunes realizadas en el área oncológica. De los 15 pacientes ingresados en UCI, 7 fallecieron, los cuales habían sido pacientes oncológicos con comorbilidades como hipertensión (42.9 %) (Lei et al. 2020).

Como consecuencia de lo expuesto, cada paciente oncológico deberá ser evaluado individualmente. Se debe analizar su entorno, debe tener un abordaje multidisciplinario, los equipos quirúrgico y clínico deben tomar las decisiones de lo que más le conviene al paciente desde el período perioperatorio hasta el posoperatorio (Lei et al. 2020).

Protocolos de bioseguridad en el ámbito quirúrgico

Para Ecuador, la llegada del SARS-CoV-2 ha impactado todos los servicios de salud, al igual que alrededor del globo. De la misma manera que en países como España, Italia y China, se paralizó la actividad quirúrgica durante los meses de cuarentena; sin embargo, era necesario empezar a activar estos servicios. Siendo el COVID-19 una enfermedad altamente contagiosa, es necesario dar el cuidado adecuado perioperatorio, para proteger al paciente y a los servidores de la salud. Es así que muchos procedimientos que se iban a realizar de manera electiva fueron cancelados para preservar recursos y destinarlos a la alta demanda por los pacientes COVID-19 positivos.

Sin embargo, el personal de salud debe estar preparado porque, a medida que disminuyan los pacientes con COVID-19, el servicio quirúrgico se reactivará, siendo necesario tener un protocolo estandarizado, flexible a modificaciones a lo largo del tiempo, adaptándose a diferentes situaciones que se vayan dando con el mejor entendimiento de la patología y de su transmisión. También es importante el hecho de la introducción de una vacuna, garantizando las medidas de protección del paciente y del personal. A continuación, se expone el protocolo con el que se está trabajando al momento en los hospitales del país (Consenso Cirugía MSP Ecuador 2021).

Pacientes que requieren una cirugía de emergencia

No se podrá negar la atención y el manejo de estos pacientes. Si se dispone del recurso humano y los recursos físicos, se deberá proceder con la cirugía, asumiendo que el paciente es COVID-19 positivo, ya que no se realizó una RT-PCR, con el posterior aislamiento de este. En cuanto al equipo de salud, deberá usar el EPP, que consiste en una mascarilla N95, lentes, bata y protectores faciales. Si el hospital no tiene el espacio físico (es decir disponibilidad de camas), será referido (Consenso Cirugía MSP Ecuador 2021).

Pacientes que requieren una cirugía electiva

Se evaluará al paciente, tomando en cuenta factores de riesgo, como mayores de 75 años, obesidad, diabetes, hipertensión arterial sin buen control, apnea del sueño, ICC (insuficiencia cardíaca congestiva), estados de inmunosupresión (oncológicos, VIH, tuberculosis). Estos pacientes deben ser evaluados individualmente y, como se mencionó, toda revisión deberá realizarse por un equipo multidisciplinario (Tabla XXVII-1).

Si no tiene estos factores de riesgo, será dividido en diferentes categorías: pacientes sin sospecha, sospecha leve y sospecha alta para COVID-19. Se realizará aislamiento 24 horas previas a la cirugía, una prueba RT-PCR y un examen de anticuerpos. Si ambas pruebas son negativas, se procederá a programar el procedimiento. Si el paciente da positivo, se tendrá que diferir la cirugía y se seguirá el protocolo para COVID-19.

Durante la cirugía, las medidas de protección serán las mismas: el uso obligatorio de todo el equipo de salud, mascarilla n95, bata, gafas y protector facial. En el cuidado postoperatorio se observará al paciente para ver si aparecen síntomas de índole respiratorio. Además se realizará un hisopado nasal cada semana hasta el alta, donde se enviará un último examen de PCR (a) (Consenso Cirugía MSP Ecuador 2021).

Tabla XXVII-1

Tipos de cirugía y necesidad de atención

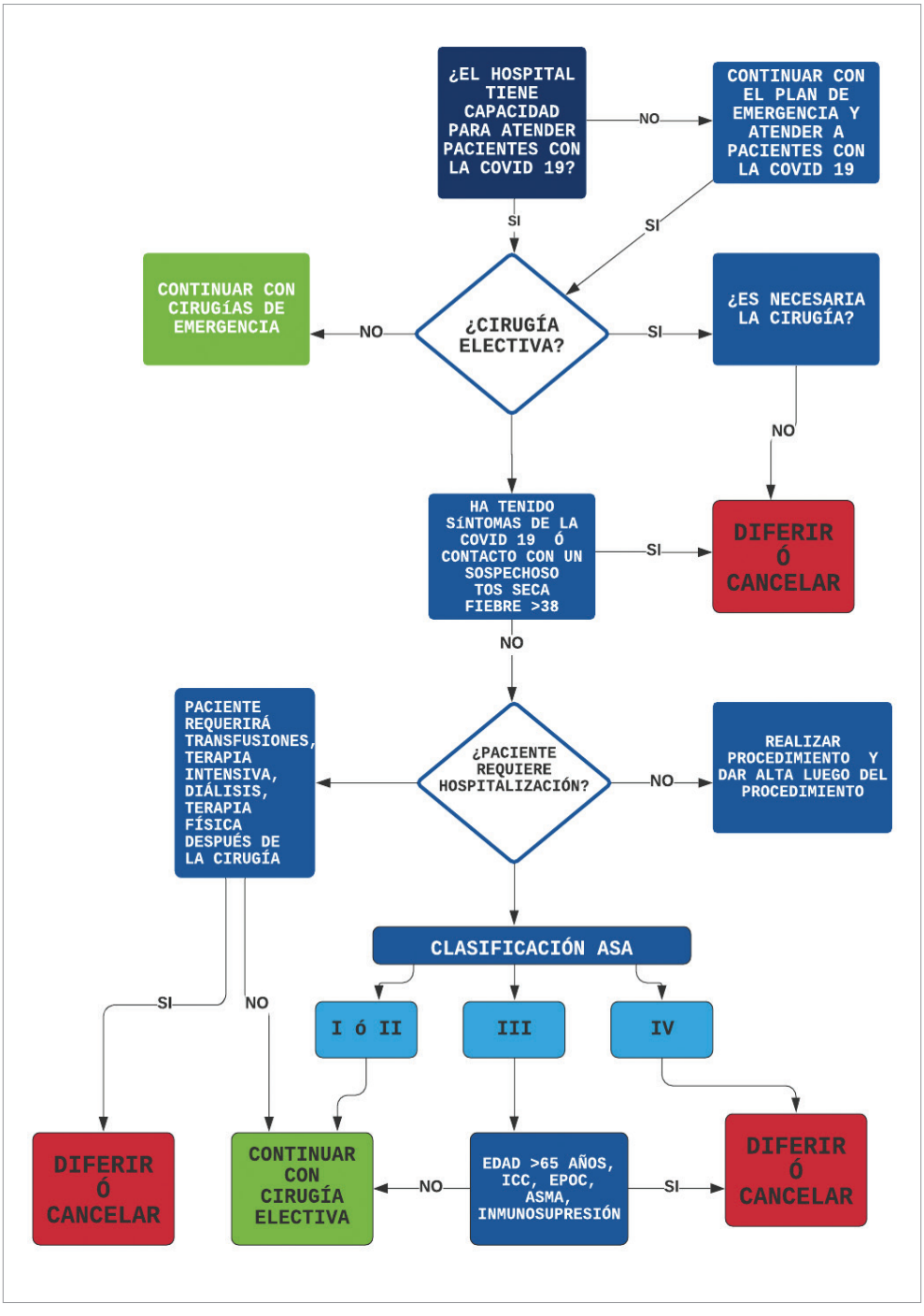
Tipo de cirugía	Descripción y tiempo para su realización	Ejemplos
Emergente	Emergencias vitales. Atención en menos de una hora.	Sangrado agudo, choque hemorrágico, lesión vascular u oclusión vascular aguda, disección aórtica, cesárea de emergencia, síndrome compartimental, fascitis necrotizante, peritonitis, perforación intestinal, obstrucción intestinal con perforación, hematoma epidural, endoscopia o colonoscopia por sangrado digestivo.
Urgente	Potencialmente mortales. Atención en menos de 24 horas.	Apendicitis aguda, colecistitis aguda, artritis séptica, fracturas expuestas, fracturas fémur y cadera, lesión nerviosa aguda, lesiones de la columna espinal y médula, infecciones del sitio quirúrgico, hematoma subdural, CPRE.
Urgente diferible	Bajo riesgo para la vida del paciente a corto plazo. Atención en menos de dos semanas.	Procedimientos cardiotorácicos, cardiovasculares, reparo de aneurisma cerebral no accidentado, dispositivos de acceso vascular, flaps y colgajos para cierre de heridas, cesáreas programadas y fracturas cerradas.
Electiva esencial	Puede comprometer el pronóstico del paciente. Atención en 1 a 3 meses.	Cirugía oncológica programada, biopsias, procedimientos cardíacos valvulares, cirugía de hernia, histerectomía, cirugía reconstructiva, endoscopia y colonoscopia diagnóstica.
Electiva no esencial	Puede diferirse con seguridad. No compromete el pronóstico del paciente.	Cirugía cosmética, cirugía bariátrica, prótesis articulares, artroscopias por lesiones deportivas, vasectomías, ligaduras, procedimientos de infertilidad.

Fuente: Stahel (2020).

Flujograma de estratificación y atención a pacientes en procedimientos electivos

Figura XXVII-1

Flujograma de atención

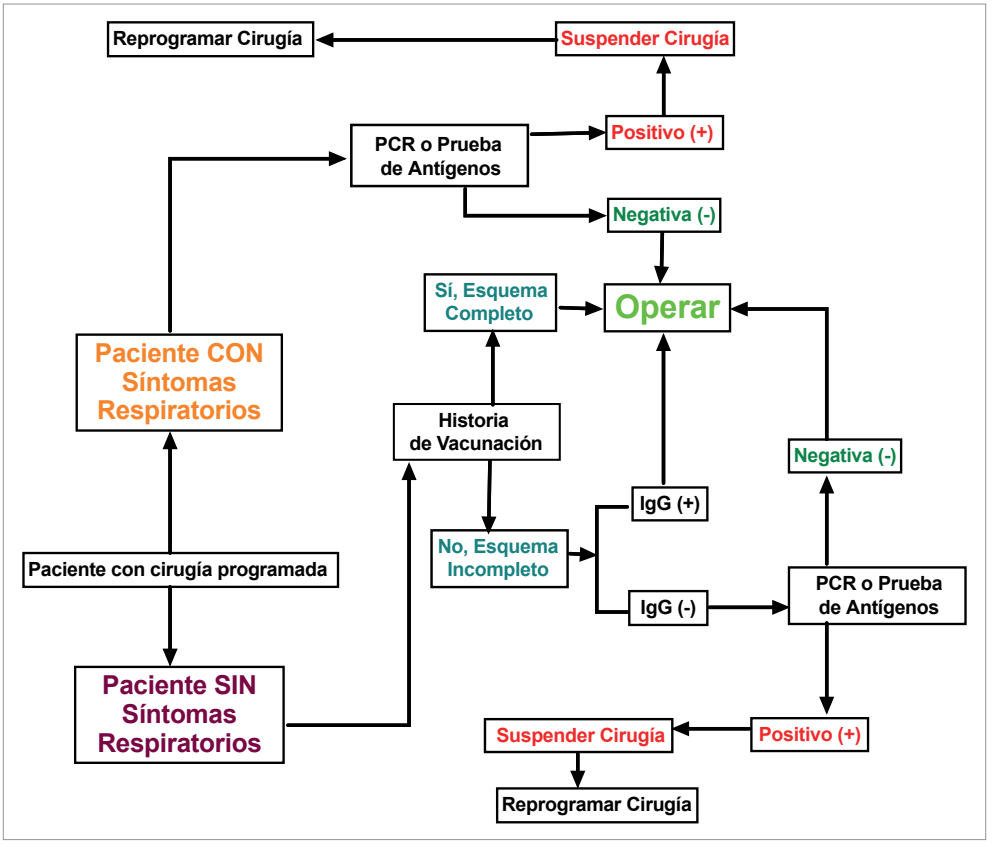


Fuente: Stahel (2020).

Screening para la COVID - 19 en procedimientos electivos

Figura XXVII-2

Exámenes de laboratorio previo a cirugía



Fuente: Zizzo, Bollino y Annessi (2020).

Un sistema de salud completo y eficiente siempre debe velar por el cuidado de los usuarios. en ambos casos, cirugías electivas o cirugías de emergencia. Sin embargo, al momento los servicios quirúrgicos pueden ser un sitio de alto riesgo para el contagio de la enfermedad tanto de los usuarios del servicio como del personal, por el rápido manejo que se necesita al recibir una emergencia, la cantidad de personal de salud que se ve involucrada en la atención y por la generación de contaminantes al momento de la cirugía (Brindle y Gawande 2020).

No obstante, la redistribución de recursos financieros, de personal y el aumento de demanda de camas para la atención de pacientes COVID-19 han atrasado la organización de los servicios de salud para poder dar una respuesta adecuada a los pacientes que necesitan cirugía y, a su vez, cuidar el bienestar del equipo de salud para no provocar un exceso de trabajo y un síndrome de Burnout en médicos, enfermeras y auxiliares por activar rápido el servicio (Brindle y Gawande 2020).

A pesar de no tener un protocolo estandarizado para su uso global, en todas las revisiones se llega a la conclusión de que los pacientes deben ser evaluados antes de la cirugía. Se debe detectar si un paciente tiene sintomatología respiratoria y, si es de sospecha alta de COVID-19, realizar un examen de RT-PCR, así como evaluar factores de riesgo que puedan comprometer la salud del paciente y de su entorno (Balibrea et al. 2020).

Asimismo los pacientes, al estar más informados sobre esta enfermedad, demandan mayor información sobre los protocolos a seguir para garantizar el cuidado de su salud durante el preoperatorio, sus procedimientos y los cuidados posoperatorios, y así aceptar o declinar la realización de los mismos (Carr et al. 2021).

Los pacientes oncológicos son un nudo crítico, debido a que su evaluación debe ser multidisciplinaria e individualizada. Al ser inmunocomprometidos tienen mayor riesgo de complicarse durante el posoperatorio, requiriendo más días de hospitalización y de cuidados en UCI y, en consecuencia, mayor riesgo de infecciones nosocomiales por COVID-19. Por otro lado, el diferimiento de su cirugía puede complicar o agravar el cuadro de su patología de base, por lo que se concluye siempre hacer una decisión individualizada (Balibrea et al. 2020).

La pandemia por coronavirus cambió la manera en la que se desempeñaban los servicios de cirugía, pues supone un nuevo reto para todo el personal de salud. Las nuevas generaciones no son las únicas en enfrentar esta situación, ya que, por la falta de personal, médicos jubilados y estudiantes de medicina han tenido que ser parte de la fuerza laboral que ayuda en el manejo de todos los pacientes. Al final, todos deben tener en claro el manejo sintomático y la valoración de COVID-19, para prestar el mejor servicio posible con el cuidado tanto del paciente como del personal mismo. Todavía hay mucho por hacer (García-Novoa y Casal-Beloy 2020).

Recomendaciones

Se recomienda estandarizar un protocolo general para que lo puedan seguir en todos los servicios de cirugía de los diferentes hospitales del país, siempre priorizando la salud tanto del personal como de los pacientes. Es necesario también concientizar y promocionar en el primer nivel de salud que la población acuda a las valoraciones y opte por realizarse los procedimientos quirúrgicos, y siempre mencionar el riesgo/beneficio y la valoración individualizada que cada persona debe tener.

Se recomienda realizar estudios más a fondo sobre cómo afecta la redistribución de recursos en los hospitales y analizar maneras de hacerlo eficazmente para que los servicios, que tal vez no sean los primeros en abordar un paciente COVID-19, estén totalmente abastecidos para brindar atención al resto de la población.

Se recomienda socializar con los pacientes y usuarios que atienden diariamente los servicios de salud sobre la necesidad de tomar una prueba RT-PCR previa a una cirugía electiva, para que estén al tanto de que una de las prioridades siempre será preservar su buen estado de salud.

Finalmente, para un protocolo de atención definitivo en pacientes oncológicos, se recomienda que se realice con médicos especialistas en cirugía, como oncólogos, nutricionistas y médicos internos, para tener un enfoque globalizado en la atención de posible enfermedad concomitante con COVID-19, y de esa manera darle un tratamiento generalizado e individualizado.

CAPÍTULO XXVIII

Enfermedades tropicales desatendidas por la pandemia causada por el COVID-19

Manuel Calvopiña Hinojosa
Paola Abedrabbo
Camila Schiavi
Esteban Ortiz-Prado[1]

1 Todos los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Las enfermedades tropicales comprenden un grupo importante de patologías, tanto infecciosas como no infecciosas, que son únicas o prevalecen en las regiones con clima tropical y subtropical del planeta Tierra. Entre las infecciosas están las causadas por bacterias, protozoarios, helmintos, hongos y virus, muchas de las cuales son de naturaleza zoonótica. De estas, 20 patologías son consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como desatendidas u olvidadas (ETD) y están distribuidas en 149 países.

Afectan a 1,4 billones de personas que viven en estas regiones que, generalmente, son de países en vías de desarrollo, y cuestan billones de dólares cada año a sus empobrecidas economías (De Souza et al. 2020).

Se consideran desatendidas precisamente porque afectan a los más pobres, quienes viven en zonas tropicales rurales con poca accesibilidad a atención de salud, lo que causa alta morbilidad y mortalidad, no siendo tomadas en cuenta por los gobiernos en sus políticas de salud de saneamiento básico y atención médica, por los políticos ni por la industria farmacéutica para la investigación y desarrollo de medicamentos para estas enfermedades. Entre las principales patologías desatendidas se encuentran malaria, dengue, lepra, oncocercosis, enfermedad de Chagas, rabia, parasitosis intestinales y extraintestinales, y leishmaniasis (De Souza et al. 2020). Las cuales siguen siendo ignoradas por la mayoría de los ministerios de salud de los países afectados. En todo el mundo, las poblaciones empobrecidas están muy afectadas por las ETD y, a menudo, carecen de acceso a los servicios de salud primarios (De Souza et al. 2020).

Antes de la pandemia de COVID-19, la situación sanitaria en muchos países tropicales ya era insatisfactoria. Gran parte de las patologías tropicales se conocen como enfermedades desatendidas debido al bajo interés de los países desarrollados por las enfermedades que se propagan en las zonas de clima cálido (De Souza et al. 2020). La pandemia actual de COVID-19 ha amenazado en gran medida la sostenibilidad para elaborar un esquema para mejorar la situación epidemiológica ligada a algunas enfermedades tropicales (De Souza et al. 2020).

Debido al impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la lucha contra las enfermedades tropicales, se han producido numerosas consecuencias negativas: interrupción de los programas humanitarios, suspensión del apoyo material y humano, sobrecarga de los servicios sanitarios por la afluencia de pacientes contagiados con SARS-CoV-2, reducción de recursos materiales y camas disponibles, e interrupción de los tratamientos de pacientes individuales. Por consiguiente, se limita en gran medida que los servicios sanitarios sigan funcionando adecuadamente (Ehrenberg et al. 2020).

Se ha registrado un aumento en el número de muertes por malaria en Zimbabue y Camerún, ya que el aislamiento y el cierre de fronteras a causa de la pandemia de COVID-19 han provocado un desabastecimiento de fármacos antimaláricos y una falta de acceso a la atención médica (Ehrenberg et al. 2020).

En América del Sur, la aparición y el rápido aumento del número de infecciones por SARS-CoV-2 han coincidido con la epidemia de dengue en curso desde octubre de 2019, lo cual ha sobrecargado considerablemente los sistemas sanitarios en esta parte del mundo (Ehrenberg et al. 2020).

¿Qué tienen en común el COVID-19 y las enfermedades tropicales desatendidas?

El COVID-19 y la mayoría de las enfermedades tropicales desatendidas se caracterizan por ciclos de vida complejos con base en los agentes etiológicos, que pueden involucrar a uno o más huéspedes, así como vectores (Ehrenberg et al. 2020). Muchas de las enfermedades tropicales se consideran zoonosis porque afectan principalmente a huéspedes animales, pero pueden saltar de especies y afectar a los humanos, a menudo con mayor virulencia y patogenicidad. Este salto casi siempre está relacionado con las actividades humanas y su impacto en el medio ambiente (Ehrenberg et al. 2020). La lista de enfermedades tropicales desatendidas es larga. De las 20 enumeradas actualmente por la Organización Mundial de la Salud, destacan cuatro zoonóticas: esquistosomiasis, equinococosis quística, leishmaniasis y tripanosomiasis africana humana, con el fin de prevenir y controlarlas para evitar el aumento de su incidencia mientras la pandemia de COVID-19 sigue en desarrollo. Causan una morbilidad considerable y todas tienen un impacto económico significativo en las poblaciones vulnerables (Ehrenberg et al. 2020).

El COVID-19 y las enfermedades tropicales desatendidas no solo comparten procesos biológicos, interacciones médicas y de transmisión, sino que ambas están afectando a las poblaciones más vulnerables que viven en comunidades localizadas en áreas remotas y poco o nada accesibles, como son las de la Amazonía. Esto implica la urgente necesidad de estudios y medidas para buscar alternativas en la provisión de salud para COVID-19 y las ETD. En este papel deberían estar las autoridades de salud nacional, regional y locales, así como otras de agricultura, ingeniería, sociales, la academia y organizaciones no-gubernamentales. Además, se debe estimular la investigación sobre la interacción entre la COVID-19 y las 20 enfermedades olvidadas (Zaidel et al. 2020).

Impacto del COVID-19 en las ETD

El impacto ha sido negativo en las actividades que se venían implementando para prevenir, controlar, eliminar y erradicar las ETD. Entre estas tenemos:

1. En varios países se han suspendido parcial o totalmente las ruedas de tratamiento masivo para las helmintiasis, tracoma y para la elefantiasis por filarias que se realizaba con los profesores escolares.
2. Retrasos en la búsqueda activa de casos, diagnóstico, tratamiento, manejo de la morbilidad por grupos que no han salido al campo por el confinamiento, las restricciones de los gobiernos para evitar los contagios y la paralización de servicios en los hospitales públicos para dedicarse a la atención de pacientes con COVID-19.
3. Paralización de las actividades de investigación, encuestas, evaluación y vigilancia de las ETD.
4. Demoras en la fabricación, envío y entrega de medicamentos y consumibles para las ETD. Así como su distribución dentro de los países por caducidad de los medicamentos en stock, debido a las restricciones de la movilidad y la reasignación de personal sanitario a los servicios hospitalarios y de contención de COVID-19 (Weekly Epidemiological Record 2020).

Las principales secuelas para los pobladores que viven en áreas con ETD serán:

1. Retraso por ahora, y en el futuro cercano falta de datos epidemiológicos y conocimientos generados de investigaciones de campo y de laboratorio, paralizados por la pandemia COVID-19.
2. Aumento en términos de mortalidad y morbilidad de las 20 ETD y otras enfermedades en estas regiones marginalizadas, por lo anteriormente mencionado.
3. Falta y retrasos en cumplimiento de los objetivos de la eliminación como problema de salud pública, la eliminación de la transmisión y la erradicación de varias ETD establecidas para este año 2021.
4. Disminución de financiamiento local y mundial para investigación e implementación de medidas de contención de las ETD, debido a la crisis económica que devendrá de la pandemia COVID-19.

Dengue

La transmisión y la enfermedad son endémicas en más de 100 países de las regiones del África, Américas, Mediterráneo, Asia y del Pacífico, en donde también la pandemia del COVID-19 está presente (OMS 2021).

En países latinoamericanos, existen reportes de incremento sustancial de casos de dengue en las primeras semanas epidemiológicas (SE) del año 2020, pero luego hay un decrecimiento desde la SE-7 en ciertos países, y entre estos Ecuador, mientras aumentan los casos de COVID-19 (Figura XXVIII-1) (Epidemiological Alert Dengue in the context of COVID-19 2020).

Estos datos coinciden con el antes y el comienzo del confinamiento y las restricciones de movilidad para contener la transmisión del SARS-CoV-2. El confinamiento, el toque de queda militar y el estado de emergencia sanitaria

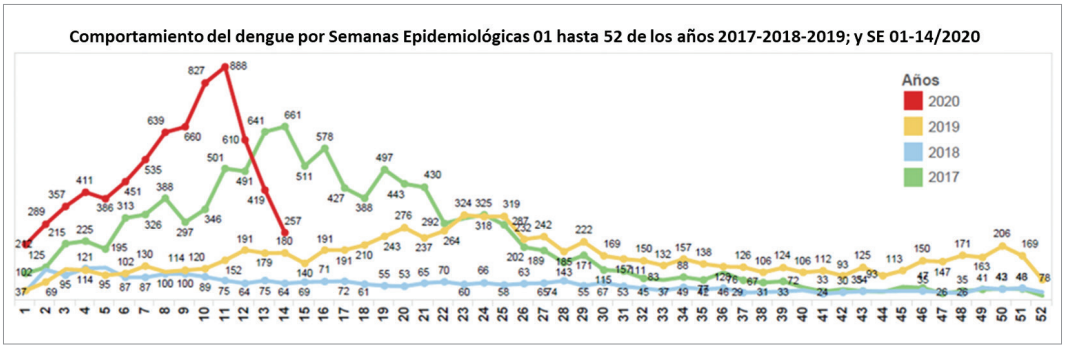
decretado por los gobiernos reduce la movilidad de las personas, tanto de los enfermos a los centros de salud como de los equipos de respuesta de brotes de enfermedades vectoriales. Además, los pacientes no acuden por el miedo a contagiarse de SARS-CoV-2, la falta de dinero o medio de transporte o porque los centros de salud y hospitales modificaron horarios de atención o cerraron ciertos servicios para dedicar la atención a pacientes con sospecha de COVID-19.

Aparte de los mencionados, existen otros factores como el no diagnóstico de dengue por falta o retraso en la llegada de reactivos a los centros de salud para la realización de las pruebas, incluso la falta de personal de salud (médicos, enfermeras, laboratoristas) que se contagiaron con COVID-19 y estuvieron en aislamiento. Muchos de los casos de dengue son asintomáticos o leves y, con el conocimiento de la población, no asisten para ser diagnosticados y entrar en las estadísticas. Nuestra opinión es que existen muchos más casos de dengue que los reportados en las últimas semanas epidemiológicas del MSP.

Es importante mencionar, además, que se detuvieron ciertos programas y proyectos de intervención e investigación que acudían a las comunidades endémicas y realizaban fumigación para control vectorial y promoción de salud, motivando a la población a tomar las medidas de prevención e incluso tomar muestras en el sitio y diagnosticar, vigilancia epidemiológica y estudios entomológicos, resistencia de los mosquitos a los insecticidas y de los serotipos virales circulantes en los vectores (Figura XXVI-2). Otra limitante para acudir a las comunidades tanto de investigadores como de personal de control de vectores son las regulaciones del gobierno de tener pruebas de PCR negativas y los equipos de protección personal. La OPS, la OMS y otras organizaciones han enfatizado en la importancia de mantener y apoyar los programas de prevención y control vectorial e integrar en los comunicados de prevención de COVID-19 las medidas de prevención, control, diagnóstico y manejo para dengue, malaria y otras enfermedades sindémicas (Wilder-Smith et al. 2020).

Figura XXVIII-1

Casos de dengue reportados en Ecuador.



Fuente: Subsistema de vigilancia SIVE ALERTA, Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Se observa la caída brusca de casos desde la SE-11, coincidiendo con el confinamiento por el COVID-19. Antes del confinamiento, los casos de dengue estaban aumentando 3 y 4 veces en relación con los años anteriores.

Figura XXVIII-2

Reservorios de aedes aegypti en comunidades del río Cayapas-Esmeraldas



Josefina Coloma de la University of California, EE.UU., examinando reservorios de aedes aegypti en comunidades del Río Cayapas-Esmeraldas, durante la investigación en el proyecto «Zika y dengue bajo cambio ambiental y gradiente de urbanicidad. Esmeraldas-Ecuador».

Esquistosomiasis

El control de los caracoles es un componente importante de la estrategia de control general; sin embargo, se ha descubierto que plantea desafíos considerables debido a que persiste la transmisión de la esquistosomiasis como zoonosis. A pesar de los esfuerzos del Ministerio de Salud, la transmisión focal persiste en la región de los lagos como resultado de la infección en el ganado y la resiliencia del caracol huésped intermedio que representa un riesgo (Ehrenberg et al. 2020).

Equinococosis quística

África, las Américas y Asia son las principales zonas endémicas, donde se suma la situación precaria de agricultores y pastores de bajos recursos económicos (De Souza 2020). La escasez de herramientas efectivas para tratar y prevenir estas infecciones representa un obstáculo persistente que ilustra la falta de interés de los sectores en el desarrollo de fármacos nuevos y eficaces para muchas enfermedades tropicales (Ehrenberg et al. 2020).

Leishmaniasis

La leishmaniasis se encuentra entre las diez principales enfermedades tropicales desatendidas, con más de 12 millones de personas infectadas en América, África, Asia y Oriente Medio. Un desafío adicional es la leishmaniasis visceral canina, donde los perros actúan como reservorio y preceden a los casos humanos de la enfermedad. Constituye un problema de salud pública en algunos de los países endémicos (Ehrenberg et al. 2020).

Tripanosomiasis africana humana

Los programas establecidos en África para el control de la tripanosomiasis africana humana han tenido éxito, registrando una disminución de casos. Sin embargo, según artículos científicos, el diagnóstico tardío de la tripanosomiasis africana humana ha provocado que el 93 % de los hogares afectados experimentaran un aumento en el gasto financiero para buscar tratamiento (Ehrenberg et al. 2020).

Enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana

La enfermedad de Chagas causada por el protozoario trypanosoma cruzi es endémica en 21 países de América del Sur y Central, donde hay 70 millones de personas en riesgo de contraer la infección, y al menos 7 millones viviendo con el parásito cerca. Antes de la pandemia de COVID-19, la enfermedad de Chagas ya era considerada una de las ETD por la OMS. Ahora, la recolocación de los recursos tanto económicos como humanos para controlar y tratar la pandemia, además del miedo de los pacientes para acudir a los centros de salud por el posible contagio del SARS-CoV-2 y el conocimiento del personal de salud de la probable afectación cardíaca del SARS-CoV-2 han limitado el acceso, el diagnóstico, las medidas de control y la distribución de los tratamientos a los pacientes que viven en zonas endémicas tropicales.

Conocemos además que, en la fase crónica de la enfermedad de Chagas, la miocardiopatía es importante y puede ser fatal en pacientes adultos jóvenes. Con la asociación de COVID-19 que afecta directamente y con la respuesta inmune inflamatoria, incrementa el factor de riesgo de severidad y muerte por esta comorbilidad, requiriendo consideraciones especiales los casos con coinfección. Lo anterior implica cambios para enfrentar la enfermedad de Chagas ahora, durante y en la pos-pandemia para el diagnóstico oportuno, inicio y re-tratamiento de los pacientes infectados, lo que plantea nuevos desafíos a la salud pública.

Cobertura sanitaria universal

La pandemia de COVID-19 también ha provocado interrupciones en la cobertura sanitaria universal. Recientemente, la OMS publicó una guía provisional sobre los defectos del tubo neural que recomienda la suspensión de la

búsqueda activa de casos, la detección masiva y las actividades de tratamiento hasta el momento en que la pandemia esté bajo control. La implicación de esta guía es que, en muchos países, los componentes clave de las estrategias actuales de control y eliminación de las ETD, la detección activa de tripanosomiasis africana humana y las actividades de administración masiva de fármacos para la filariasis linfática, helmintiasis transmitida por el suelo, esquistosomiasis y muchas otras ETD están en espera, lo que dificulta el control y la eliminación de las mismas (De Souza et al. 2020).

Actualmente nos enfrentamos a una de las crisis de salud pública más graves en décadas: la pandemia de COVID-19 (De Souza et al. 2020). Las enfermedades tropicales están sujetas al impacto de algunas de las mismas actividades relacionadas con los seres humanos que desencadenan otras enfermedades emergentes y reemergentes, como COVID-19, SARS, gripe aviar y gripe porcina. Debemos comprender que el COVID-19 podría durar meses, quizás años (de Souza et al. 2020). Mientras que la población humana está muy sensibilizada ante una crisis de salud pública como la del COVID-19, es posible que no se tome mayor conciencia sobre las enfermedades zoonóticas emergentes y reemergentes (Ehrenberg et al. 2020) (Alvaré y Álvarez 2020).

Los servicios de salud y la vigilancia de enfermedades deberán experimentar cambios profundos para encontrar formas más efectivas para hacer frente a las enfermedades emergentes y reemergentes en el futuro, entre ellas la zoonosis (Ehrenberg et al. 2020). La transformación significativa de los sistemas de salud en la mayoría de países proporciona una mejor respuesta contra el COVID-19, y la integración de los servicios de salud y atención produciría un cambio (Ehrenberg et al. 2020).

Oportunidades para el fortalecimiento de las estrategias de las ETD y el COVID-19

La crisis que estamos viviendo puede representar oportunidades para fortalecer estrategias específicas para controlar las enfermedades tropicales, como mejorar la capacidad de detección pasiva utilizando pruebas diagnósticas rápidas, como se hace para la tripanosomiasis africana humana y la leishmaniasis visceral (De Souza et al. 2020).

Se están utilizando aplicaciones para teléfonos inteligentes y otras tecnologías por el estilo para rastrear casos e identificar a las personas en riesgo de infección por SARS-CoV-2. Es posible que el uso de estas tecnologías no sea posible en áreas endémicas de enfermedades tropicales, debido a la debilidad de la red de Internet y al uso limitado de teléfonos inteligentes (Alvaré y Álvarez 2020). Sin embargo, se han utilizado sistemas basados en el servicio de mensajes cortos para mejorar la vigilancia de las enfermedades tropicales en países como África y Asia (De Souza et al. 2020).

La interrupción de las campañas de tratamiento masivo para las enfermedades tropicales en muchos países como resultado de la pandemia de COVID-19 podría brindar oportunidades de investigación, es decir, al haber interrupciones podrían usarse para reevaluar los niveles de infección por enfermedades tropicales antes de reanudar las actividades de tratamiento masivo (De Souza et al. 2020).

Conclusiones

La pandemia de COVID-19 ya ha afectado, está afectando y afectará en el futuro cercano y lejano la salud de los más de 1,4 billones de personas que conviven con una o varias de las ETD por la falta de atención de sus necesidades de salud y de los medicamentos que estaban recibiendo. Además, estas enfermedades se incrementarán en términos de morbilidad, cronicidad, secuelas y mortalidad por la falta de prevención, diagnóstico y manejo oportuno.

La pandemia COVID-19 merece atención, debido a su alto impacto en la salud pública. No obstante, las necesidades de diagnóstico y tratamiento de las ETD no deben ignorarse en estos tiempos, ya que es probable que muchas más vidas se pierdan y se vean afectadas por la negligencia.

Los servicios de salud y la vigilancia de enfermedades deberán experimentar cambios profundos para encontrar formas más efectivas de hacer frente a las enfermedades emergentes y reemergentes, entre ellas la zoonosis.

Se cree que el COVID-19 exacerbó la situación de las ETD, ya que desvía los recursos humanos y financieros que tanto se necesitan.

Los servicios de salud pública están siendo llevados al límite por el COVID-19. Esto obligará a los establecimientos médicos y políticos a tomar decisiones extremadamente difíciles, empujando a una gran proporción de la población humana a la pobreza, incluso a la pobreza extrema, lo que aumenta la prevalencia en la comunidad de las enfermedades tropicales.

CAPÍTULO XXIX

Enfermedad por COVID-19 y coinfecciones

Carlos Nieto
Alejandra Barreto
Jorge Eduardo Vásconez[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de las Américas.

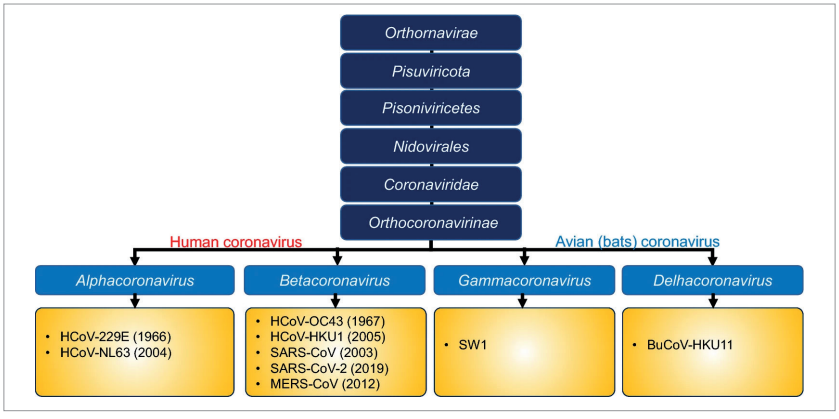
Fisiopatología de la infección como justificación de susceptibilidad

La familia coronaviridae no es algo nuevo. Ya tenemos registros en nuestra historia, como el síndrome respiratorio agudo severo o SARS en 2003 y el síndrome respiratorio de medio oriente o MERS en 2012. Este último en especial con una alta tasa de mortalidad, pero bajo nivel de infectividad. Comparado con el nuevo SARS-CoV-2, este tiene un alto nivel de infectividad. Tanto así, que en cuestión de meses encerró a todo el mundo en sus casas (Kumar y Al Khodor 2020).

Aunque los mecanismos exactos aún no se comprenden del todo, existen dos vías principales de contagio por contacto directo o contacto con fómites. El virus posee cuatro proteínas identificadas que son las puntas, proteína E que se encuentra en la envoltura, proteína M que está en la membrana y proteína N que se ubica en la nucleocápside (Kumar y Al Khodor 2020). La proteína S es la que facilita la unión a los receptores ECA 2 de los neumocitos, en especial los neumocitos tipo II. Cuando se fusiona con el neumocito, utiliza proteínas transmembrana serina 2. Al infectar a estas células, se produce una liberación de citocinas que atraen células de defensa como neutrófilos y macrófagos que, a su vez, liberan sustancias proinflamatorias, entre las principales IL-6, IL-1, FNT-A. Cabe recalcar que la expresión de los receptores de ace2 aumenta de manera sustancial en pacientes diabéticos e hipertensos tratados con IECA o ARA II, lo que agrava la presentación en estos casos (Kumar y Al Khodor 2020).

Figura XXIX-1

Clasificación de la familia Coronaviridae



Adaptado de Kumar y Al Khodor (2020)

Epidemiología

Langford, en su artículo «Coinfección bacteriana e infección secundaria en pacientes con COVID-19: una revisión rápida y un metaanálisis en vivo», expone que existe coinfección bacteriana en aproximadamente el 3,5 % de los casos e infección secundaria bacteriana en el 15,5 % de pacientes con COVID-19 positivo (Langford et al. 2020).

Richardson menciona en su estudio «Presentación de características, comorbilidades y resultados entre 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York» que la coinfección viral por virus respiratorios fue del 2,1 %. La infección fúngica está presente en el 10,9 % de pacientes inmunodeprimidos y con presentación grave de la enfermedad (Richardson et al. 2020). Por último, con respecto a la mortalidad se demostró que tener una coinfección bacteriana y fúngica con SARS-CoV-2 aumenta la mortalidad en 2,5 veces (Martins-Filho et al. 2020).

Infecciones en los diferentes sistemas

Ahora, adentrándonos en las infecciones propiamente, estas pueden ser virales, bacterianas o fúngicas, e identificarlas es un paso importante para el posterior manejo que se le dará al paciente. Pero, ¿qué sistemas son los más afectados por estas coinfecciones? Claramente, el primer puesto se lo lleva el sistema respiratorio, y después el resto de sistemas, que también expresan receptores de la ECA 2.

Infecciones pulmonares sobreañadidas

Teniendo en cuenta que el SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio, es susceptible a neumonías por gérmenes típicos de una neumonía adquirida en la comunidad o gérmenes oportunistas, si el sistema inmune está lo suficientemente debilitado.

La coinfección viral incluye, principalmente, virus respiratorios, tales como entero/rinovirus (HRV), metapneumovirus humano (HMPV), virus sincitial respiratorio (RSV), entre otros. La coinfección viral es más común que la bacteriana y diversos autores han presentado evidencia de detección simultánea con el SARS-CoV-2 (Richardson et al. 2020).

Según Nickbakhsh, la probabilidad de infección puede oscilar entre el 10 y el 68 %, teniendo en cuenta que no es muy probable la coinfección porque existe una combinación entre competencia entre los diferentes virus, el daño causado al epitelio y por último el compromiso inmunitario que conlleva (Nickbakhsh et al. 2020).

Langford, en su metaanálisis llamado «Coinfección bacteriana e infección secundaria en pacientes con COVID-19: una revisión rápida y un metaanálisis

en vivo. Microbiología clínica e infección», obtuvo como resultados que las coinfecciones bacterianas se presentan en el 3,5 % y las infecciones secundarias en el 15,5 %. Por el uso de antibioticoterapia empírica de primera línea, los patógenos más frecuentes identificados fueron Mycoplasma, Haemophilus Influenzae y Pseudomona Aeruginosa (Langford et al. 2020).

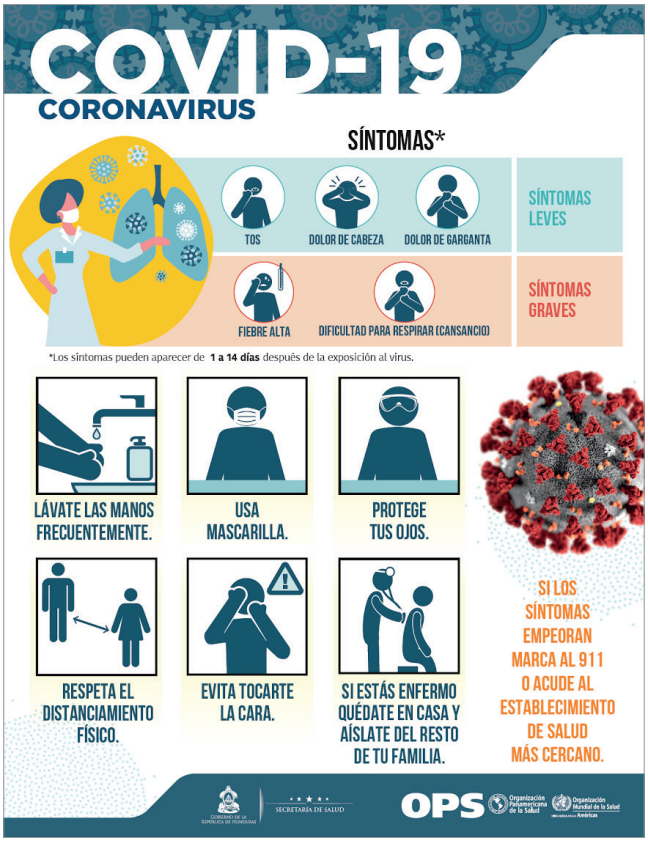
La coinfección fúngica, presente en la mayoría de los casos en pacientes que tienen comprometido su sistema inmune, el organismo más frecuente hallado fue *Cándida Albicans* en un 70 % de los estudiados. El porcentaje restante fue otras especies de Cándida (Salehi et al. 2020).

Características clínicas y radiológicas

El SARS-CoV-2 al principio se parece a un resfriado común y después presenta disnea, dolor torácico, anosmia, ageusia, cefalea, mialgia, odinofagia y toda la gama de sintomatología que conocemos. Pero en pacientes que presentan coinfección, fiebre y la toma del estado general es mucho mayor. Por otra parte, hay que considerar los reactantes de fase aguda y la alteración de la biometría hemática.

Figura XXIX-2

Sintomatología de infección por SARS-CoV-2



Fuente: Organización Panamericana de la Salud (2020).

Un estudio realizado en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) informa los hallazgos en la biometría hemática de pacientes con SARS-CoV-2, los cuales fueron: linfopenia (70,3 %), tiempo de protrombina prolongado (58 %) y lactato deshidrogenasa (LD

H) elevada (39,9 %) (Armijos y Salazar 2020). Un estudio realizado en New York mostró los siguientes hallazgos:

Tabla XXIX-1

Resultados de analítica sanguínea en pacientes con SARS-CoV-2

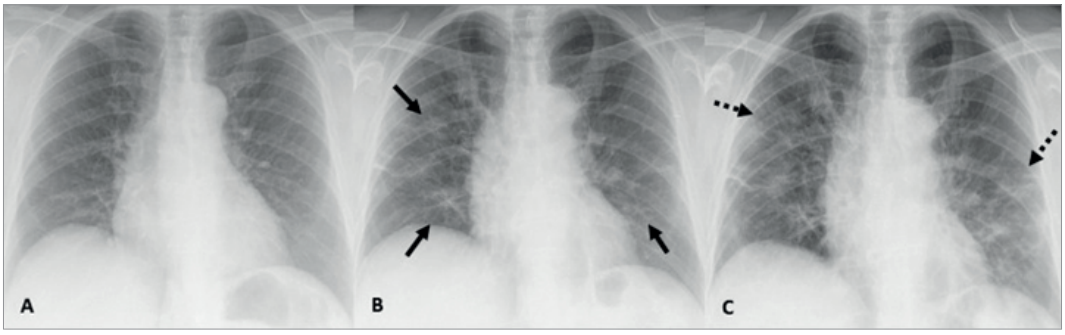
Presentación de datos vitales y resultados de laboratorio de pacientes hospitalizados con COVID-19		
Medidas iniciales de laboratorio, mediana (IQR)a		
Recuento de glóbulos blancos, x/L	7,0 (5,2 – 9,5)	5 680 3,8 – 10,5
Recuento absoluto, x 109/L		
Neutrófilos	5,3 (3,7 – 7,7)	5 645 1,8 – 7,4
Linfocitos	0,8 (0,6 – 1,2)	5 645 1,0 – 3,3
Linfocitos, <1000 x 109/L	3 387 (60)	
Sodio, mmol/L	136 (133 – 138)	5 645 135 – 145
Aspartato aminotransferasa, U/L	46 (31 – 51)	5 586 10 – 40
Aspartato aminotransferasa > 40 U/L	3 263 (58,4)	
Alanina aminotransferasa, U/L	33 (21 – 25)	5 587 10 – 45
Alanina aminotransferasa, > 60 U/L	2 176 (39,0)	
Creatinina quinasa, U/L	171 (84 – 397)	2 527 25 – 200
Lactato venoso, mmol/ L	1,5 (1,1 – 2,1)	2 508 0,7 – 2,0
Troponina por encima del límite superior normal b normal específico de la prueba	801 (22,6)	3 533
Péptido natriurético de tipo cerebral, pg/mL	385,5 (106 – 1 996,8)	1 818 0 – 99
Procalcitonina, pg/mL	0,2 (0,1 – 0,6)	4 138 0,02 – 0,10
Dimero D, ng/mL	438 (262 – 872)	3 169 0 – 229
Ferritina, ng/mL	798 (411 – 1 515)	4 344 15 – 400
Proteína C reactiva, mg/dL	13 (6.4 – 26.9)	4517 0.0 – 0.40
Lactato Deshidorgenasa, U/L	404 (300 – 5 51,5)	4 003 50 – 242

Fuente: Richardson et. al. 2020.

Los exámenes de imagen también nos pueden orientar a una sobreinfección. En la siguiente figura se puede observar una imagen típica de radiografía anteroposterior de tórax con presencia de infiltrados en vidrio deslustrado, indicativo de enfermedad por COVID-19.

Figura XXIX-3

Imagen típica en vidrio deslustrado, indicativo de COVID-19



Adaptado de: Sánchez-Oro et. al. 2020

Obviamente, la presentación en vidrio deslustrado no está presente en todos los casos. Según Song F., en pacientes menores de 50 años, el 70 % presenta la imagen antes vista, y el resto, consolidaciones pulmonares. Por otra parte, en mayores de 50 años, solo el 55 % presentaba la imagen en vidrio deslustrado y el 45 % consolidaciones pulmonares (Song F. et al. 2020).

Tratamiento

El tratamiento de las coinfecciones va a depender del agente infeccioso, su resistencia a la medicación y las complicaciones que podría presentar (Bengoechea y Bamford 2020).

Pronóstico

Claramente, depende del estado del paciente. Si tiene alguna comorbilidad, su mortalidad aumenta. Si, además de esto, presenta una coinfección o una infección secundaria, su riesgo de mortalidad puede aumentar hasta cinco veces (Bengoechea y Bamford 2020).

Lesiones dermatológicas

Las manifestaciones cutáneas en el SARS-CoV-2 se observan cuando hay una disrupción sistémica debido a la infección, en la que se alteran vías inflamatorias y cardiovasculares principalmente, causando exantemas, lesiones y erupciones (Carrascosa et al. 2020).

La atracción de citocinas inflamatorias causa una desregularización sistémica, que provoca aumento de la permeabilidad vascular y alteraciones en la cascada de coagulación, en especial de la activación complemento que promueve estados protrombóticos y daño microvascular (Carrascosa et al. 2020).

En la actualidad, se han definido cinco grupos principales de manifestaciones cutáneas asociadas al COVID-19: lesiones acrales, exantemas vesiculares, erupciones urticariales, exantemas maculopapulares y lesiones livedoides/necróticas (Carrascosa et al. 2020). (Véase capítulo XVI)

Infecciones gastrointestinales

Como los receptores ECA 2 también se expresan en el intestino, el SARS-CoV-2 también afecta al mismo. Otro mecanismo de acción es la bomba de antibióticos que se suele administrar para tratar esta infección viral. Silan Gu menciona que, debido al daño del epitelio intestinal, hay una destrucción de la microbiota intestinal que predispone a que gérmenes oportunistas causen una infección secundaria. Los más frecuentes encontrados son Streptococcus, Rothia, Veillonella y Actinomyce (Gu et al. 2020).

Infecciones atípicas

Aspergilosis pulmonar:

El aspergillus spp. puede causar coinfecciones en pacientes con COVID-19, especialmente en enfermedades graves. Zhu X. y colaboradores, en un estudio con 243 pacientes positivos para COVID-19, observaron que el 23,3 % de estos pacientes tenían coinfección con aspergillus, e incluso si eran pacientes asintomáticos podían llegar a desarrollar esta infección (Zhu X. et al. 2020).

Distintos estudios mostraron coinfección por este hongo en pacientes que ingresaron a UCI y necesitaron ventilación mecánica. Por ejemplo, en Bélgica, de 34 pacientes que ingresaron a UCI debido a la infección por COVID-19, 20 requirieron ventilación mecánica invasiva, de los cuales siete tuvieron sospecha de coinfección por aspergillus. En Holanda, de 135 pacientes confirmados COVID-19, 31 requirieron ventilación mecánica en UCI y, de estos, seis desarrollaron una infección secundaria por aspergillus. En Francia, Alanio y colaboradores reportaron un estudio en el que, de 27 pacientes en UCI con ventilación mecánica, nueve tenían coinfección por aspergillus (Alanio et al. 2020; Rutsaert et al. 2020; Van Arkel et al. 2020).

Se ha mostrado que los hallazgos radiológicos de la aspergilosis pulmonar asociada a COVID-19 incluyen nódulos con cavidades y signos dendríticos en las fases tempranas. Otros signos incluyen nódulo periférico, media luna de aire, signo del halo inverso, consolidación nodular, opacidades en vidrio deslustrado, patrón de pavimentación loco, derrame pleural y quistes pulmonares (Lai y Yu 2020).

Candidiasis

Los pacientes con COVID-19 grave tienen un alto riesgo de desarrollar infecciones por especies de Cándida. Esto puede deberse a que estos pacientes pue-

den ser tratados con antibióticos de amplio espectro para tratar otras coinfecciones o recibir nutrición parenteral. Además, varios de estos pacientes pueden presentar neutropenia prolongada u otros factores de deterioro inmunológico (Song F. et al. 2020). Se demostró que *C. Albicans* (19/43; 44,1 %) es la especie de levadura más prevalente, seguida de *C. Auris* (10/43; 23,2 %); *C. Glabrata, C. Parapsilosis, C. Tropicalis* y *S. Cerevisiae* (2/43; 4,6 % cada uno); y *C. Krusei* y *Rhodotorula spp.* (1/43; 2,3 % cada uno) (Arastehfar et al. 2020).

El cultivo sigue siendo el estándar de oro. Aproximadamente el 50 % de las candidiasis invasivas no se identifican mediante hemocultivos. La aplicación de diagnósticos sin cultivo, es decir, prueba de antígeno de β-D-glucano (BDG) y manano, y plataformas moleculares como Panel de PCR y T2 Cándida, se recomiendan para mejorar el diagnóstico (Clancy y Nguyen 2018).

Las equinocandinas son el tratamiento de elección para las infecciones invasivas por Cándida, siendo Fluconazol, Anfotericina B liposomal, Voriconazol, Posaconazol e Isavuconazol las alternativas de segunda línea (Arastehfar et al. 2020).

Mucormicosis

Los pacientes con COVID-19 con traumatismo, diabetes mellitus, neutropenia prolongada o en tratamiento con glucocorticoides pueden desarrollar mucormicosis. No existen muchos estudios ni información acerca de la incidencia de esta infección en pacientes COVID-19. En la India se reportó el caso de un paciente masculino de 60 años, diabético, con diagnóstico confirmado de COVID-19 que desarrolló una coinfección mucormicosis rino-orbitaria, el cual falleció a los seis días de su ingreso hospitalario (Mehta y Pandey 2020; Song F. et al. 2020).

La guía global para el diagnóstico y manejo de la mucormicosis en 2019 por la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) y el Consorcio de Educación e Investigación del Grupo de Estudio de Micosis recomiendan tratamiento quirúrgico completo temprano para la mucormicosis, siempre que sea posible. Además del tratamiento antimicótico sistémico con Anfotericina B, Anfotericina B liposomal y la suspensión oral de Posaconazol (Song F. et al. 2020).

Tuberculosis

La tuberculosis es una de las diez principales causas de mortalidad. Tiene una presentación notablemente similar a la infección actual por SARS-CoV-2. Coinfecciones de tuberculosis con coronavirus en pasadas epidemias de virus, como el SARS y el MERS-CoV, habían planteado una importante amenaza en la propagación de la enfermedad (Bandyopadhyay et al. 2020).

Yousaf y colaboradores, en una serie de casos en la que hubo seis pacientes coinfectados por dengue y COVID-19, evidenciaron que los síntomas más frecuentes fueron tos (83,3 %), seguido de fiebre (50 %), mialgias (33,3 %), dolor de cabeza (16,6 %) y fatiga (16,6 %) (Yousaf et al. 2020).

Un estudio realizado por Tadolini y colaboradores con 49 pacientes evidenció que el 53,0 % de los pacientes tenían antecedentes de tuberculosis, el 28,5 % desarrolló COVID-19 y el 18,3 % fueron diagnosticados con TB y COVID-19 simultáneamente. En el 38,8 % de los pacientes COVID-19, se desarrolló durante tratamiento para la tuberculosis, mostrando el riesgo potencial de transmisión a cuidadores (Tadolini et al. 2020). Por otro lado, Yu Ch. y colaboradores realizaron un estudio en el que se mostró que aquellos pacientes con tuberculosis activa o pasiva son más susceptibles de contraer COVID-19, además de que presentan una progresión más rápida y severa (Liu Y. et al. 2020).

Coinfección COVID-19 y dengue

El dengue y el COVID- 19 presentan una gran similitud con relación a los eventos fisiopatológicos, así como signos y síntomas, incluyendo a la erupción maculopapular característica del dengue. Otros síntomas similares son la fiebre, mialgias, artralgias y cefalea. Además, se informa trombocitopenia y enzimas hepáticas elevadas en ambas enfermedades. Según informan Guan y colaboradores, la trombocitopenia se presenta en el 36,2 % de los pacientes con COVID-19 (Guan et al. 2020; Verduyn et al. 2020). Algunos estudios informan que el 25 % de los pacientes con dengue confirmado tienen tos y el 20 %, síntomas del tracto respiratorio superior (Nacher et al. 2020).

Dadas las similitudes en el cuadro clínico entre estas dos enfermedades víricas, su diagnóstico diferencial es complejo. Además, la infección por COVID-19 puede ocasionar falsos positivos en las pruebas de cribado para dengue. Algunos autores describen casos que fueron diagnosticados como dengue y posteriormente confirmados como COVID-19, lo cual resulta en un retraso en el diagnóstico de la infección por COVID-19 y una mayor diseminación del virus (Benavídez et al. 2020; Yan G. et al. 2020).

En el contexto de la co-circulación de dos virus potencialmente fatales, es clave permitir un diagnóstico combinado (COVID-19-dengue) para pacientes ambulatorios, y al menos un hemograma completo, enzimas hepáticas, proteína C reactiva, proteína sérica, creatinina y electrolitos deberían ser realizados (Nacher et al. 2020). Debido a esto, se recomienda educar a la población para que conozca bien tanto al dengue como el COVID- 19, para que se tomen medidas de prevención. En cuanto al control de vectores, se debe educar en cuanto a la detección de criaderos de mosquitos, además de medidas de protección contra las picaduras, como el uso de repelentes o ropa que cubra áreas extensas de cuerpo (Nacher et al. 2020). (Véase también capítulo XXVIII: Enfermedades tropicales)

CAPÍTULO XXX

Terapéutica del COVID-19: entre la urgencia y la evidencia

Diego Añazco
Mariam Mushtaq
Bryan Nicolalde
Ana Aguilar
Enrique Terán [1]

1 Todos los autores pertenecen al Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito.

La crisis de salud pública causada por la expansión global del coronavirus SARS-CoV-2, y que ha sido analizada a profundidad en otros capítulos de este libro, ha exigido que clínicos y científicos en todo el mundo dediquen sus mayores esfuerzos en la búsqueda de alternativas terapéuticas que puedan mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes con COVID-19.

Desafortunadamente, todavía no existe un tratamiento específico que permita prevenir o curar la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, para tratar de facilitar este objetivo, se ha optado por la utilización de moléculas desarrolladas para otros tipos de patología, pero que ya cuentan con aprobación para uso en humanos. Muchas de estas alternativas han demostrado efectividad contra coronavirus similares o efectos in vitro contra el SARS-CoV-2. De ahí su especial interés, así como el mejor entendimiento sobre la respuesta inmune al virus y su potencial modulación o uso han sido parte de las opciones estudiadas en estos pacientes.

Hacia fines del mes de marzo de 2021, se han encontrado en distintas etapas de desarrollo a nivel mundial más de 5000 ensayos clínicos para evaluar diferentes alternativas para el tratamiento de COVID-19, y seguramente sus resultados permitirán disponer de mejores alternativas (US National Library of Medicine 2021).

En el presente capítulo, se revisa la evidencia científica disponible hasta finales del mes de marzo de 2021 sobre las diferentes alternativas para el tratamiento de COVID-19.

Terapias específicas dirigidas contra el SARS-CoV-2

Cloroquina/Hidroxicloroquina

La cloroquina e hidroxicloroquina (HQ) son fármacos antiparasitarios con efectos inmunomoduladores que han demostrado eficacia antiviral en contra del SARS-CoV-2 en experimentos in vitro e in vivo. La HQ ha demostrado tener una mayor eficacia antiviral in vitro que la cloroquina (m. Wang et al. 2020; T. Yao et al. 2020).

Se ha propuesto que la acción antiviral de ambas moléculas consiste en: 1) bloqueo de la entrada viral por medio de la glicosilación de los receptores de las células huéspedes; 2) bloqueo del procesamiento proteolítico; y 3) cambios en el pH de los endosomas, previniendo su conversión a fagolisosomas maduros

(Nicolalde et al. 2020; Sanders et al. 2020). Sin embargo, se ha demostrado que el número y forma de los fagolisosomas cambia cuando se emplea HQ, pero no con el uso de cloroquina, lo que podría explicar la mayor efectividad antiviral in vitro de esta última (J. Liu et al. 2020). Adicionalmente, su efecto inmunomodulador podría ser beneficioso frente a las complicaciones que se asocian a la tormenta de citocinas inflamatorias producida por COVID-19 (J. Liu et al. 2020). Experimentos in vitro, se ha demostrado también una regulación negativa de estos fármacos sobre las vías de señalización asociadas a receptores tipo Toll (Toll-Like Receptor, TLR)-9, TLR-7 y cGAS-STING; así como inhibición de la producción de IL-1, IL-6 y TNF-α (J. Liu et al. 2020; Schrezenmeier y Dörner 2020; Soy et al. 2020).

Es así como inicialmente, en un ensayo clínico, no aleatorizado, se comparó HQ sola, HQ más azitromicina y un grupo control. En este estudio, con una muestra pequeña (n=36), se evidenció que, al sexto día de tratamiento con HQ sola o HQ con azitromicina, el 70 % de pacientes se encontraban virológicamente curados en comparación con el 12,5 % de los controles (p=0,001) (Gautret et al. 2020).

Sin embargo, en un estudio posterior, multicéntrico y aleatorizado, se puso en evidencia que HQ no produjo mayor aclaramiento viral a los 28 días (85,4 %), al ser comparada con la terapia estándar (81,3 %) (W. Tang, et al. 2020). Adicionalmente, un segundo estudio, de cohorte retrospectivo en pacientes con enfermedad severa, tampoco demostró diferencias significativas en mortalidad entre los que recibieron HQ sola, HQ con azitromicina o el grupo control (Rosenberg et al. 2020). En un tercer estudio observacional, el uso de HQ tampoco se asoció a reducción significativa en la mortalidad o la necesidad de intubación endotraqueal (Geleris et al. 2020). Interesantemente, en un cuarto estudio, observacional y multinacional, Mehra y colegas reportaron que el uso de cloroquina o HQ, con o sin macrólidos, no era efectivo en pacientes con COVID-19 (Mehra et al. 2020). Sin embargo, debido a importantes inconsistencias en los datos primarios que se utilizaron, y por la presión de investigadores de todo el mundo, incluidos nosotros (Watson 2020), el estudio fue retractado por sus autores. Días después de esta desafortunada pero sonada situación, los investigadores principales del ensayo clínico Recovery, llevado a cabo en el Reino Unido, reportaron que no hubo diferencias significativas en el desenlace primario de mortalidad a los 28 días, ni hubo evidencia de efectos beneficiosos sobre la duración de la estancia hospitalaria u otros parámetros; por lo que dejaron de reclutar participantes para el brazo de HQ (Horby y Landray 2020).

En cuanto a su potencial uso como profilaxis, un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego demostró que el uso de HQ no redujo la incidencia de infecciones por SARS-CoV-2 en personas con exposición de riesgo moderado (menos de dos metros de un caso confirmado por más de 10 minutos, usando mascarilla sin protector facial) o de riesgo alto (la misma exposición, pero sin utilizar mascarilla), en un ámbito ocupacional o por contacto en el hogar (Boulware et al. 2020).

Sin embargo, para determinar si es que la HQ puede servir para prevención en personas que tienen exposición de riesgo de COVID-19, hay varios estudios en marcha, como el ÉPICOS, dirigido a profesionales de salud que se encuentran en primera línea en España, Argentina, Uruguay y Ecuador (Edición Médica 2020).

Entre los efectos adversos asociados a cloroquina e HQ, se han descrito arritmias cardíacas (taquicardia ventricular), potencialmente letales, en particular cuando se asocian a otros medicamentos que prolongan el intervalo QT, como los macrólidos (azitromicina). Otros efectos adversos relacionados con uso prolongado, incluyen retinopatía (10%) y, menos frecuentes, los trastornos neuropsiquiátricos, hematológicos, digestivos y cutáneos (Center for Drug Evaluation and Research 2020; Pastick et al. 2020).

Interesantemente, un análisis denota que los estudios observacionales estuvieron asociados con conflictos de interés, falta de información sobre dosis de tratamiento o duración, y ausencia de resultados favorables (Million et al. 2020). De los estudios clínicos, tres de los cuatro estuvieron asociados con resultados favorables sobre duración de la tos (OR 0,19, p=0,00003), duración de la fiebre (OR 0,11, p=0,039), cura clínica (OR 0,21, p=0,0495), mortalidad (OR 0,32, p=4,1x10-6) y carga viral (OR 0,43, p=0,031). En este mismo sentido, otro análisis, que incluye cinco estudios, dos de los cuales fueron estudios clínicos controlados, demuestra una mayor eficacia de la HQ como tratamiento ambulatorio en adultos con comorbilidad y sintomáticos para COVID-19 (Risch 2020).

En un ensayo clínico aleatorizado, con una muestra de 667 pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de COVID-19, se buscó comparar el efecto de la hidroxicloroquina sola, hidroxicloroquina junto a azitromicina, en relación con una terapia estándar. En este estudio se pudo evidenciar que ni la hidroxicloroquina sola (OR: 1,21; IC95 %: 0,69-2,11) ni la combinación de hidroxicloroquina con azitromicina (OR: 0,99; IC 95%: 0,57-1,73) lograron una diferencia significativa en la mejoría clínica a los 15 días, al ser comparadas con la terapia médica estándar. Adicionalmente, efectos adversos potencialmente peligrosos, como la prolongación del intervalo QT y la elevación de enzimas hepáticas, fueron más frecuentes en los grupos de intervención (Cavalcanti et al. 2020).

Quizás debido a toda esta información, contradictoria en algunos casos, y que sugiere que el uso de cloroquina o HQ no es beneficiosa en el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19 severo, a pesar de que su uso fue aprobado inicialmente bajo programas de ensayo clínico y para uso de emergencia por la FDA, en junio, esta entidad decidió retirar la aprobación de estos medicamentos en pacientes con COVID-19 (FDA 2020b).

Algo semejante sucedió con el estudio Solidarity, encabezado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y en el que participaron 35 países, donde uno de los cuatro brazos de tratamiento incluía HQ (Kupferschmidt y Cohen 2020). La OMS decidió suspender el mismo prematuramente cuando apareció el estudio de Mehra (Mehra

et al. 2020), y lo reactivó cuando el mismo fue retractado. Sin embargo, y de forma inusual, posterior al anuncio del estudio Recovery, la OMS suspendió definitivamente el brazo de HQ (OMS 2020a).

Recientemente, una base de datos sobre HQ en COVID-19 recopiló 307 estudios, de los cuales 226 fueron revisados por pares y 257 compararon el grupo tratamiento y grupo control. Se concluye que la HQ no es efectiva cuando se utiliza muy tarde con dosis altas y por largos períodos de tiempo (Recovery/Solidarity). La efectividad de la HQ mejora con el uso temprano y con la dosificación adecuada. El tratamiento temprano consistentemente muestra resultados positivos (66 % de mejora). Las evaluaciones negativas de la HQ típicamente ignoraron el momento del tratamiento y se enfocaron en un subgrupo de estudios en estadios avanzados de la enfermedad (OMS 2020a).

Remdesivir

El remdesivir es un análogo de la adenosina que, al unirse a las cadenas de ARN virales durante la transcripción, causa una terminación prematura, impidiendo la replicación viral. Este agente ha demostrado tener una potente actividad de amplio espectro in vitro contra múltiples virus de ARN, incluyendo al virus del Ébola, y a los beta-coronavirus causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés) y del síndrome respiratorio de oriente medio (MERS, por sus siglas en inglés) (Sheahan et al. 2020).

El uso de remdesivir en modelos de primates infectados con el virus del MERS demostró una reducción significativa en la replicación viral, presencia de lesiones en tejido pulmonar y severidad de características clínicas (De Wit et al. 2020). Estudios in vitro han demostrado que el remdesivir tiene un potente efecto antiviral contra el SARS-CoV-2 y que las concentraciones necesarias se las puede lograr con el uso de sus dosis terapéuticas (M. Wang et al. 2020).

En un estudio clínico aleatorizado en pacientes hospitalizados por COVID-19, para determinar el tiempo de recuperación, definido por el tiempo hasta el alta hospitalaria o la hospitalización con fines de control de infección únicamente, un grupo recibió remdesivir intravenoso (n=538) y fue comparado con placebo (n=521) durante 10 días (Beigel et al. 2020). El grupo que recibió remdesivir tuvo una reducción significativa (RR=1,32; p<0,001) en el tiempo de recuperación (mediana=11 días; IC95=9-12 días) comparado con el placebo (mediana=15 días, IC95=13-19 días). Sin embargo, no se pudo apreciar una reducción significativa en la mortalidad a 14 días entre remdesivir (7,1 %) y el grupo control (11,9 %).

Adicionalmente, un estudio clínico aleatorizado de fase 3 en el que se comparó un régimen de remdesivir por cinco días (n=200) o por diez días (n=197), encontró que el 65 % de los pacientes que recibieron un régimen corto tuvieron una mejoría clínica en el día 14, comparado con el 54 % de los pacientes que recibieron un régimen largo. Sin embargo, al ajustar los resultados según el estado clínico basal, la mejoría clínica observada no fue estadísticamente

diferente entre los grupos. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos fueron similares, aun cuando frecuentes, en ambos grupos (70 % en cinco días vs. 74 % en diez días). Estos resultados sugieren que una duración mayor del tratamiento con remdesivir no brinda mejores resultados, pero desafortunadamente en este estudio no existió un grupo control (Goldman et al. 2020).

En otro ensayo clínico aleatorizado de fase 3, que incluyó a 584 pacientes con enfermedad moderada, también se compararon tratamientos con remdesivir por cinco o diez días, con la terapia médica estándar (Spinner et al. 2020). Los pacientes que recibieron remdesivir por cinco días tuvieron una probabilidad significativamente mayor de tener una mejoría en el estado clínico hacía los 11 días, en comparación con los pacientes del grupo control (OR:1,65; IC95 %: 1,09-2,48). Sin embargo, esta diferencia no fue significativa para el grupo que recibió la terapia por diez días (p=0,18). Adicionalmente, se pudo evidenciar que los pacientes que recibieron la terapia por cinco días no tuvieron un mayor riesgo de efectos adversos al ser comparados con el grupo de control; sin embargo, el grupo de pacientes que recibió la terapia por diez días sí tuvo un riesgo incrementado de efectos adversos.

El remdesivir es ciertamente el agente antiviral más prometedor; sin embargo, su eficacia, seguridad y posología no han sido establecidas por completo en pacientes con COVID-19, y varios ensayos clínicos se encuentran en proceso. De todas formas, la empresa farmacéutica que desarrolló este medicamento ha mencionado sus esfuerzos por incrementar su producción y disponibilidad en más países (Gilead Sciences Inc. 2020).

A la fecha, no existe mayor número de estudios con remdesivir; sin embargo, un metaanálisis recientemente publicado muestra con un diseño de síntesis Bayesiana y análisis multiestado de los resultados con remdesivir un 31 % [18-44 %] de menor riesgo de muerte y un 10 % [1-18 %] de más alta recuperación (Liao et al. 2021).

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir es un inhibidor de proteasa que fue diseñado inicialmente para el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1), mientras que el ritonavir mejora la biodisponibilidad de lopinavir al inhibir su degradación mediada por la fracción 3A del citocromo P450 (Nicolalde et al. 2020).

Estudios in vitro han demostrado que la combinación de lopinavir/ritonavir tiene efecto antiviral contra el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV, betacoronavirus responsables de las epidemias de SARS y MERS, respectivamente. Adicionalmente, lopinavir/ritonavir se utilizó en los brotes de SARS y MERS, obteniendo resultados clínicos variados (T. Yao et al. 2020). Dada la similitud de estos betacoronavirus con el SARS-CoV-2, se propuso el uso de lopinavir/ritonavir como un potencial agente terapéutico.

Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado en pacientes hospitalizados con enfermedad severa por COVID-19, los sujetos fueron asignados a lopinavir/ritonavir junto al manejo médico estándar (n=99) o al grupo control que solo recibió el manejo médico estándar (n=100). La adición de lopinavir/ritonavir no logró una reducción significativa en el tiempo para mejoría clínica (HR=1,31) ni en la mortalidad a 28 días (19,2 % vs. 25,0 %), comparado con el manejo estándar únicamente. Interesantemente, el uso de lopinavir/ritonavir no disminuyó la carga viral detectable en los pacientes que recibieron la terapia. Adicionalmente, es importante destacar que el 13,8% de los pacientes (n=13) que recibieron lopinavir/ritonavir tuvieron que interrumpir el tratamiento antes de lo estipulado por la presencia de efectos adversos, principalmente gastrointestinales (náusea/vómito, diarrea, anorexia, dolor abdominal y episodios de gastritis aguda). Otros potenciales efectos adversos asociados a esta terapia incluyen lesión hepática, pancreatitis, erupciones cutáneas y prolongación del intervalo QT, además de múltiples interacciones medicamentosas por inhibición del citocromo CYP3A (Cao et al. 2020).

En otro estudio clínico aleatorizado de fase 2, los pacientes recibieron una terapia triple por 14 días, que consistía en lopinavir/ritonavir, ribavirina y tres dosis de interferón beta-1 en días alternados, que fue comparada con un grupo que solo recibió lopinavir/ritonavir por 14 días (Hung et al. 2020). La terapia triple se asoció a un tiempo significativamente menor (p=0,001) para la negativización viral de los hisopados nasofaríngeos (HR=4,37) y a una menor duración de síntomas (cuatro vs ocho días; p<0,0001). Es importante mencionar que se optó por dar medicación en el estadio temprano de la enfermedad (menos de siete días desde el inicio de los síntomas). Adicionalmente, no hubo diferencias en eventos adversos entre los dos grupos. Las limitaciones de este estudio incluyen la falta de un grupo placebo, que no fue doble ciego, y el hecho de que un subgrupo no recibió las inyecciones de interferón beta-1. Sin embargo, este estudio indica que la terapia de combinación en estadios tempranos podría ser más efectiva que utilizar lopinavir/ritonavir por sí solo, sin incrementar significativamente el riesgo de efectos adversos (Hung et al. 2020).

Se requieren más estudios para establecer la utilidad de lopinavir/ritonavir como tratamiento en pacientes con COVID-19 en etapa temprana. Sin embargo, la OMS ha decidido interrumpir el brazo de lopinavir/ritonavir en el estudio Solidarity por efectos mínimos sobre la mortalidad de los pacientes con COVID-19 y el riesgo potencial de efectos adversos (OMS 2020a).

Mesilato de camostat

Se ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 utiliza a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA 2) como receptor, y a la proteasa transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés) para realizar modificaciones a la proteína S (spike protein), las cuales son necesarias para permitir la entrada del virus a la célula (Hoffmann et al. 2020).

El mesilato de camostat es un inhibidor de TMPRSS2 que se ha usado por muchos años en Japón para esofagitis por reflujo postoperatorio y para exacerbaciones agudas de pancreatitis crónica, con un perfil de seguridad bien documentado y además de bajo costo (Uno 2020). Adicionalmente, ha demostrado bloquear la infección por SARS-CoV-2 de células del pulmón en experimentos in vitro (Hoffmann et al. 2020).

Al momento, no existe evidencia clínica que demuestre su efectividad para el tratamiento de pacientes con COVID-19; sin embargo, varios estudios clínicos se encuentran en progreso para determinar su potencial uso. La actividad in vitro de este medicamento y su perfil de seguridad bien conocido resultan prometedores.

Favipiravir/avifavir

El favipiravir es un análogo de las purinas que actúa como un inhibidor competitivo de la ARN polimerasa viral. Ha demostrado actividad antiviral contra influenza A y B, inclusive en casos de resistencia a oseltamivir y zanamivir (Coomes y Haghbayan 2020). Este medicamento ha demostrado además tener efectividad in vitro contra SARS-CoV-2 (Wang M. et al. 2020).

En un estudio quasi-experimental, no aleatorizado, se comparó a un grupo de pacientes (n=35) que recibieron favipiravir más interferón-α contra un grupo control (n=45) que recibió lopinavir/ritonavir más interferón-α. En aquellos que recibieron favipiravir se pudo evidenciar un tiempo más corto para aclaramiento viral ($p<0,001$) y una mejoría más evidente en la progresión de imágenes radiológicas ($p=0,004$), al compararlo con el grupo control (Cai et al. 2020).

En un metaanálisis que incluyó cuatro estudios clínicos, se comparó la seguridad y eficacia del favipiravir con otros antivirales y el cuidado estándar de pacientes con COVID-19. No se pudo evidenciar diferencias significativas en pacientes que recibieron favipiravir en cuanto al aclaramiento viral, riesgo de deterioro clínico ni en el riesgo de efectos adversos (Shrestha et al. 2020).

Un análisis sobre la seguridad del favipiravir mostró que tiene un perfil favorable, siendo los potenciales efectos adversos hiperuricemia y prolongación del intervalo QT, además de teratogenicidad, pero el uso a corto plazo parece seguro (Pilkington et al. 2020).

Favipiravir bajo el nombre comercial de Avifavir fue re-sintetizado y desarrollado en Rusia por una alianza entre el Fondo Ruso de Inversión Directa y el Grupo ChemRar. Al momento, la evidencia clínica para el uso de favipiravir en pacientes con COVID-19 es muy limitada, y no se conoce la dosificación adecuada para el tratamiento de infección por SARS-CoV-2 (Du y Chen 2020; Eloy et al. 2020).

Umifenovir (Arbidol)

El umifenovir interactúa en varias etapas del ciclo de infección viral, incluyendo la entrada viral (acople e internalización) y durante la replicación (Blaising et al. 2014). Ha demostrado tener una actividad antiviral de amplio espectro in vitro contra múltiples virus, incluido el SARS-CoV-2 (Dong L. et al. 2020). Este medicamento ha sido aprobado en Rusia y China para el tratamiento de influenza y otros virus respiratorios.

En un estudio de cohorte retrospectivo, el uso de umifenovir fue superior a lopinavir/ritonavir para lograr aclaramiento viral al día 14 de tratamiento ($p<0,01$) (Z. Zhu et al. 2020). Mientras que los resultados preliminares de un estudio clínico aleatorizado, en el que se comparó el uso de umifenovir (n=35), lopinavir/ritonavir (n=34) y un grupo control (n=17), no se encontró ninguna diferencia en el aclaramiento viral ni en los desenlaces clínicos en los pacientes tratados con umifenovir o lopinavir/ritonavir, comparados con el grupo control (Y. Li et al. 2020).

Aun cuando los resultados clínicos iniciales del umifenovir no son prometedores, se encuentran en marcha estudios para determinar su efectividad clínica en pacientes con COVID-19.

Ribavirina

La ribavirina es un análogo de la guanosina que impide la síntesis del ARN viral (Nicolalde et al. 2020). Su efectividad antiviral in vitro contra SARS-CoV-2 ha demostrado ser baja, cuando se la compara a remdesivir y cloroquina (M. Wang et al. 2020). La dosis que podría ser requerida para obtener un efecto antiviral es peligrosa por los potenciales efectos adversos y la toxicidad asociados (McCreary et al. 2020), por lo cual su uso como un agente único no se ha recomendado. Sin embargo, es importante mencionar que actualmente se encuentra en estudio como un tratamiento de combinación, junto a lopinavir/ritonavir e interferón (Hung et al. 2020; Kupferschmidt y Cohen 2020).

Oseltamivir

El oseltamivir actúa mediante la inhibición de la neuraminidasa, una enzima que no es usada por los coronavirus. Es un agente que fue diseñado para el tratamiento de la influenza y no hay evidencia que sugiera efectividad antiviral in vitro contra SARS-CoV-2. Su uso puede ser considerado en casos de sospecha de neumonía viral antes de que se pueda determinar una etiología específica. En caso de que se identifique que se trata de un caso de COVID-19, y no de influenza, este medicamento debería descontinuarse (McCreary et al. 2020).

Molnupiravir

El molnupiravir (MK-4482/ EIDD-2801) es un agente antiviral con actividad frente a múltiples virus de ARN. Es una prodroga de un análogo de un ribonucléosido

que se incorpora a las cadenas de ARN producto de la replicación viral, resultando en un incremento de la tasa de mutaciones virales por encima del rango biológicamente aceptable (Painter et al. 2021). Estudios en animales han evidenciado su eficacia en la reducción de carga viral de SARS-CoV-2 a nivel del tracto respiratorio superior y en la prevención de contagios a otros animales no tratados (Cox et al. 2021). Un estudio reciente en fase 1 en adultos saludables demostró una absorción adecuada y buena tolerancia (Painter et al. 2021). Al momento, este medicamento se encuentra en estudios clínicos de fase 2 y 3 (NCT04575584).

Recientemente, los datos preliminares de este antiviral han demostrado que en pacientes sintomáticos leves y moderados, la administración de 800 mg de molnupiravir en presentación solido oral (píldoras) con una frecuencia de dos veces al día durante cinco días pudieron reducir el riesgo de hospitalización en 50 % y el de muerte el 100 %.

Ivermectina

La ivermectina es un antiparasitario clásico, aprobado por la FDA para uso humano en el tratamiento de la oncocercosis, estrongiloidiasis y filariasis (Chhaiya et al. 2017). Adicionalmente, la ivermectina in vitro puede inhibir la importación de subunidades asociadas a la ADN polimerasa o proteínas de la cápside (Sharun et al. 2020). En cuanto a su acción contra virus de ARN, incluyendo al SARS-CoV-2, se ha postulado una posible inhibición en la importación de la integrasa mediada por el heterodímero de importinas α/β1 (Choudhary y Sharma 2020).

En un estudio *in vitro* se infectaron células humanas con el virus SARS-CoV-2, y se pudo determinar que la ivermectina en una concentración de 2μM redujo casi por completo el ARN viral en 48 horas (Caly et al. 2020). De inmediato se propuso que la ivermectina podía ser un potencial candidato para enfrentar la pandemia de COVID-19, pero la FDA advirtió no utilizar formulaciones preparadas para animales en humanos (FDA 2020). Es importante mencionar que las dosis in vitro son 35 veces mayores a la concentración plasmática máxima que puede lograrse con la dosificación de ivermectina aprobada por vía oral (Schmith et al. 2020). Consecuentemente, la concentración necesaria para lograr un efecto antiviral contra el SARS-CoV-2 no se puede lograr con los regímenes de tratamiento conocidos para ivermectina (Momekov y Momekova 2020).

Previamente, la ivermectina también había demostrado actividad *in vitro* contra el virus del Zika; sin embargo, al realizar experimentos *in vivo*, tuvo poca efectividad (Sharun et al. 2020). Debido a esto, es importante destacar que los medicamentos deben superar distintas fases antes de considerarse como una medida terapéutica efectiva para pacientes con COVID-19 (Bray et al. 2020) y, por tal motivo, se encuentran en marcha varios estudios clínicos para determinar la eficacia de la ivermectina en pacientes con COVID-19 (Chaccour et al. 2020a; Chaccour et al. 2020b; Shaffer 2020). Al momento, no existe evidencia clínica de alta calidad sobre la eficacia de la ivermectina ante el SARS-CoV-2.

Nitazoxanida

La nitazoxanida es un antiparasitario que ha demostrado también un importante efecto antiviral contra el virus de la influenza al bloquear la maduración de la hemaglutinina y estimular la producción de interferones de tipo 1 (Rossignol 2014). En un ensayo clínico aleatorizado, el tratamiento con nitazoxanida por 5 días redujo la duración de síntomas en pacientes con influenza no complicada (Haffizulla et al. 2014).

En estudios in vitro, se ha demostrado un efecto antiviral importante de la nitazoxanida ante el SARS-CoV-2, inclusive a concentraciones bajas (M. Wang et al. 2020). Sin embargo, no existe evidencia clínica del uso de la nitazoxanida en COVID-19, aun cuando hay varios ensayos clínicos aleatorizados en marcha para determinar su eficacia y seguridad, sea sola o junto a otros medicamentos. También se está evaluando su uso como profilaxis pre o post-exposición.

Bamlanivimab y Casirivimab-Imdevimab

A finales de 2020, dos terapias que están en investigación fueron autorizadas por la FDA para su uso de emergencia. La primera es un anticuerpo monoclonal neutralizante IgG1κ humano recombinante llamado bamlanivimab. Este se enlaza al dominio de unión de la proteína spike del SARS-CoV-2. De esta forma, previene que el virus se una al receptor ECA 2 (Jiang et al. 2020). La segunda terapia es una combinación de los anticuerpos monoclonales IgG1, Casirivimab e Imdevimab. Cuando se usan juntos, tienen el mismo efecto que el bamlanivimab (National Institutes of Health 2020). Ambas terapias están indicadas para pacientes positivos SARS-CoV-2 mayores de 12 años con un peso mayor a 40 kg y con presentación leve a moderada, que puedan progresar a severa o que tengan riesgo de hospitalización. No están autorizadas para pacientes hospitalizados o que requieran oxígeno por COVID-19, ya que no se ha visto un beneficio e incluso podrían ser asociadas a peores resultados clínicos (Jiang et al. 2020; US Food and Drug Administration 2020).

Dentro de los ensayos clínicos, se pudo determinar que tanto el bamlanivimab como la combinación de casirivimab e imdevimab reducen la tasa de hospitalización y de visitas a emergencia luego de 28 días de uso. A su vez, en un ensayo clínico aleatorio doble ciego, se evidenció que la terapia con bamlanivimab reduce la carga viral del paciente. En el mismo estudio también se determinó que el 3 % de los pacientes tratados con Bamlanivimab llegaban a ser hospitalizados en comparación con el 10 % de los que tomaban placebo, evidenciando así su efectividad (US Food and Drug Administration 2020).

En cuanto a efectos adversos, se deben vigilar respuestas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis. Se han reportado reacciones relacionadas a la administración por infusión, las cuales incluyen fiebre, náusea, cefalea, hipotensión, broncoespasmo, angioedema, urticaria, prurito, mialgia y mareo. Otros efectos inespecíficos presentados son neumonía, hiperglucemia, obstrucción intestinal

y disnea. Como su metabolismo no requiere de las enzimas del CYP450, ni de una excreción renal, las interacciones con otros medicamentos son poco probables. No se tiene información hasta el momento sobre sus efectos en el embarazo o la lactancia. Cabe recalcar que estas terapias siguen siendo investigadas. Se requiere indagar más sobre su efectividad y seguridad, así como también posibles efectos adversos a largo plazo. Por ello, no son recomendadas como tratamiento de primera línea (US Food and Drug Administration 2020).

Agentes inmunomoduladores en COVID-19

En pacientes con COVID-19 avanzado o severo puede presentarse una tormenta de citocinas, que se caracteriza por la liberación excesiva de citocinas pro-inflamatorias, que pueden agravar el cuadro clínico y empeorar las lesiones pulmonares (Zhang R. et al. 2020). Adicionalmente, esta liberación anormal de citocinas se ha asociado a fibrosis pulmonar y a la falla multiorgánica (Zhou Q. et al. 2020). La activación anormal del sistema inmune contra el SARS-CoV-2 se ha propuesto como una de las principales causas de progresión de la enfermedad y mortalidad (J. Zhong et al. 2020). Entre las citocinas predominantemente liberadas en el estado inflamatorio causado por COVID-19 están el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la interleucina 6 (IL-6) (X. Xu et al. 2020). Debido al importante papel de la activación inmune exagerada en pacientes con COVID-19, se ha propuesto el uso de múltiples fármacos inmunomoduladores para mejorar el curso clínico y el pronóstico de los pacientes con esta infección.

Glucocorticoides

El uso de los glucocorticoides en condiciones caracterizadas por hiper-inflamación es bien conocido. En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS, por sus siglas en inglés), el uso de glucocorticoides ha demostrado mejorar la saturación de oxígeno, normalizar los marcadores inflamatorios, disminuir los días con requerimiento de ventilación mecánica y el tiempo de estadía en las unidades de cuidados intensivos, pero los efectos sobre la mortalidad han sido variados en diferentes estudios (Zhong J. et al. 2020).

Se ha demostrado que el uso de dexametasona, un glucocorticoide de bajo costo y alta disponibilidad mundial, fue efectivo en pacientes con COVID-19 grave. En el estudio clínico aleatorizado Recovery, un total de 2104 pacientes recibieron dexametasona y fueron comparados a 4 321 pacientes del grupo control que solo recibieron manejo médico estándar. El grupo de intervención recibió 6 mg de dexametasona diarios, hasta por 10 días. El uso de dexametasona se asoció a una reducción de la mortalidad en pacientes con ventilación mecánica (RR: 0,64; IC95 %: 0,51-0,81) y en los pacientes con requerimiento de oxígeno (RR: 0,82; IC95 %: 0,72-0,94). Sin embargo, es importante destacar que los pacientes que no requerían soporte de oxígeno no tuvieron ningún beneficio en cuanto a mortalidad (RR: 1,19; IC95 %: 0,91-1,55) (The Recovery Collaborative Group 2020).

A pesar de que los glucocorticoides se asocian a múltiples efectos adversos, potencialmente graves, es importante mencionar que los efectos adversos suelen asociarse más al uso de dosis altas y tratamiento prolongado, y en este estudio se emplearon dosis bajas y por corto tiempo. Durante el inicio de la pandemia, varias guías clínicas establecieron que el uso de glucocorticoides sistémicos no era recomendado (Nicolalde et al. 2020; The Recovery Collaborative Group 2020). Sin embargo, los resultados con glucocorticoides han sido muy prometedores, y su fácil disponibilidad y bajo costo pueden favorecer a que la dexametasona en dosis bajas sea aplicable para el tratamiento de pacientes con COVID-19 severo, que requieran soporte de oxígeno y ventilación mecánica (The Recovery Collaborative Group 2020). Actualmente, tanto la Organización Mundial de la Salud como la IDSA han sugerido el uso de glucocorticoides sistémicos en pacientes con COVID-19 severo (IDSA 2020; OMS 2020).

Tocilizumab

Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a los receptores ligados a la membrana o solubles de IL-6, impidiendo la transmisión de la señal inflamatoria mediada por IL-6 (Zhou Q. et al. 2020). Ha sido utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil (Zhang R. et al. 2020).

Debido al importante papel de la IL-6 en el proceso inflamatorio de pacientes con COVID-19, se ha sugerido que el tratamiento con tocilizumab debe comenzarse tan pronto como sea posible cuando se identifique alguna de las siguientes condiciones, relacionadas con la tormenta de citocinas: fiebre persistente, cambio de estado clínico de leve a severo, presencia de opacidades en tomografía computada o niveles elevados de IL-6, y así evitar las complicaciones de la enfermedad (X. Xu et al. 2020).

En una serie de 21 pacientes con COVID-19 severo se reportó que el uso de tocilizumab en la mayoría de ellos logró una mejoría del estado clínico, menor requerimiento de soporte de oxígeno, resolución de lesiones pulmonares observadas por tomografía y una normalización de los valores de proteína C reactiva y del conteo de linfocitos (X. Xu et al. 2020). Sin embargo, los pacientes se encontraban recibiendo varias terapias como parte del protocolo estándar del hospital, incluyendo lopinavir/ritonavir, ribavirina, interferón y glucocorticoides, por lo cual, no se puede valorar el efecto del tocilizumab por sí solo en este estudio.

En un estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico, en donde participaron 13 hospitales, se evidenció una menor mortalidad en pacientes que requerían ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos que recibieron tocilizumab (Biran et al. 2020).

En una revisión sistemática, en la que se incluyeron seis estudios (dos análisis retrospectivos y cuatro reportes de casos), se establece que los resultados preliminares han sido en general prometedores; sin embargo, se requiere de los resultados de los estudios clínicos aleatorizados en marcha para determinar el rol del tocilizumab en pacientes con COVID-19 (Alzghari & Acuña 2020).

Los resultados preliminares de un ensayo clínico aleatorizado, CORIMUNO-TOCI, parecen ser positivos, evidenciando una mejoría significativa clínica en pacientes con neumonía moderada a severa por COVID-19; sin embargo, esta información todavía no ha sido validada por pares (AP-HP press service 2020). Con todo, los resultados preliminares del ensayo clínico en fase 3 COVACTA sugieren que el uso de tocilizumab no reduce la mortalidad ni ofrece una mejoría clínica en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 (Furlow 2020). Es así que los beneficios clínicos del tocilizumab para lidiar con la tormenta de citocinas asociada a COVID-19 son cuestionables.

Adicionalmente, es importante mencionar que usualmente los pacientes que van a recibir tocilizumab deberían tener una prueba para detectar infección latente de tuberculosis antes de iniciar el tratamiento y, de ser necesario, recibir tratamiento para tuberculosis. Sin embargo, en pacientes con COVID-19, debido al deterioro clínico rápido, puede ser difícil realizar estas pruebas. También es importante monitorizar en estos pacientes la biometría hemática completa (para detectar neutropenia y trombocitopenia), enzimas hepáticas, perfil lipídico y los niveles de IL-6, que podrían reflejar la respuesta al tratamiento (Alzghari y Acuña 2020).

Un reciente meta-análisis realizado por Cochrane indica que el tocilizumab, en promedio, reduce todas las causas de mortalidad al día 28, en comparación al tratamiento estándar solo o al placebo, y probablemente produce ligeramente menos eventos adversos serios que estos dos últimos. Sin embargo, el tocilizumab probablemente resulta en un pequeño o ningún incremento en la aparición de mejoras clínicas (definidas como alta hospitalaria o mejora en las escalas definidas en los estudios) al día 28. El impacto del tocilizumab sobre otros resultados es incierto o muy incierto (Ghosn et al 2021).

Interferones

Los interferones tipo 1 tienen un rol determinante en la inmunidad contra los virus, y se ha demostrado que tienen un efecto antiviral de amplio espectro in vitro. Impiden la replicación viral mediante varios mecanismos, como enlentecimiento del metabolismo celular o el incremento de citocinas necesarias para promover la respuesta inmune adaptativa. En múltiples experimentos in vitro se ha demostrado una actividad antiviral contra el SARS-CoV-2 (Sallard et al. 2020).

En un estudio exploratorio con 77 pacientes hospitalizados por COVID-19, que recibieron interferón alfa-2 nebulizado, arbidol o una combinación de ambos, se pudo demostrar que el uso del interferón alfa-2, con o sin arbidol, mejoró el aclaramiento viral y también disminuyó los niveles de IL-6 y proteína C reactiva, sugiriendo un potencial efecto del uso de interferón en pacientes con COVID-19 (Zhou et al. 2020).

Se ha demostrado en un ensayo clínico aleatorizado la efectividad de una terapia triple con interferón beta 1, junto a lopinavir/ritonavir y ribavirina en pacientes con COVID-19 (I. Hung et al. 2020). En este grupo de pacientes, solo se administró interferón a aquellos con una evolución menor a siete días desde el inicio de síntomas, con un máximo de tres dosis, y la última dosis se dio hasta máximo el final de la primera semana desde el inicio de los síntomas (Shalhoub 2020).

Anakinra

Anakinra es un antagonista del receptor de IL-1, que ha sido ampliamente utilizado para artritis reumatoide y otras condiciones híper-inflamatorias. Se ha propuesto como una potencial intervención en pacientes con COVID-19, debido a que los niveles de IL-1 se encontraban elevados en varios de ellos. Hasta el momento, se han reportado series de casos y pequeños estudios de cohorte que han obtenido resultados positivos (Aouba et al. 2020; Cavalli et al. 2020; Huet et al. 2020). Actualmente, ensayos clínicos se encuentran en marcha con anakinra, junto a emapalumab (un inhibidor de interferón gamma), para determinar la eficacia en reducir el estado inflamatorio y el distrés respiratorio en pacientes con COVID-19 (Zhong J. et al. 2020).

Baricitinib y ruxolitinib

Baricitinib y ruxolitinib son inhibidores selectivos de la actividad de las Janus quinasas (JAK1 y JAK2). Baricitinib se utiliza para el tratamiento de artritis reumatoide y de artritis psoriásica, mientras que ruxolitinib ha sido aprobado para el tratamiento de la mielofibrosis, pero ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH, por sus siglas en inglés). Debido a que la tormenta de citocinas desencadenada por el COVID-19 es similar al estado híper-inflamatorio asociado a sHLH, se ha sugerido el uso de estos medicamentos para COVID-19, y varios ensayos clínicos se encuentran en marcha (Zhong J. et al. 2020).

Leflunomida

La leflunomida es un agente inmunosupresor oral que se ha utilizado ampliamente en artritis reumatoide y trasplantes de órganos. Tiene actividad antiproliferativa al inhibir la enzima dihidroorotato deshidrogenasa, bloqueando así la síntesis de pirimidinas. Adicionalmente, se ha demostrado que tiene la capacidad de inhibir la replicación viral. Sin embargo, es importante destacar el riesgo de neumopatía intersticial en pacientes recibiendo leflunomida, que

usualmente ocurre durante las primeras 20 semanas de tratamiento. Debido a esto, existe la preocupación de que podría empeorar las lesiones pulmonares causadas por COVID-19, y un estudio clínico se encuentra en marcha actualmente para evaluar la eficacia y seguridad de leflunomida en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (Zhong J. et al. 2020).

Talidomida

La talidomida cuenta con actividades antiinflamatorias y antiproliferativas, que también están siendo estudiadas en el contexto del COVID-19. Se ha demostrado que la talidomida ha disminuido las lesiones pulmonares y ha mejorado la supervivencia en modelos murinos de infección por influenza H1N1. Estudios adicionales han demostrado que la talidomida tiene efectos importantes sobre el TNF-α, una citoquina importante en pacientes con COVID-19, y puede ser efectiva en la tormenta de citocinas. Actualmente, se están realizando dos estudios clínicos para determinar la efectividad de la talidomida en pacientes con COVID-19 moderado o severo (Zhong J. et al. 2020).

Colchicina

Evidencia anecdótica y ensayos clínicos limitados han propuesto el uso de la colchicina, un fármaco antiinflamatorio que ha sido usado ampliamente durante la historia de la medicina, para el tratamiento de COVID-19. La colchicina ejerce su efecto antiinflamatorio mediante múltiples mecanismos, incluyendo el bloqueo de la polimerización de microtúbulos, modulando la liberación de varias citocinas y suprimiendo la activación del inflamosoma NLRP3 (Slobodnick et al. 2018). Se ha propuesto que el inflamosoma NLRP3 juega un rol determinante en la lesión pulmonar aguda asociada a COVID-19 (Deftereos et al. 2020a; Deftereos et al. 2020b: Grailer et al. 2014). Adicionalmente, debido a que el virus entra a la célula mediante un proceso de endocitosis, que es parcialmente regulado por remodelación de microtúbulos (Stebbing et al. 2020), la colchicina podría potencialmente disminuir la infección viral de las células.

En el estudio GRECCO-19, un ensayo clínico aleatorizado que buscaba evaluar el impacto del uso de colchicina en parámetros clínicos y biomarcadores inflamatorios y de lesión cardíaca, los resultados fueron favorables (Deftereos et al. 2020b). Los pacientes asignados a la intervención (n=55) recibieron 1,5 mg de dosis de carga de colchicina, seguida de 0,5 mg dos veces hasta el alta hospitalaria o por un máximo de 21 días; mientras que el grupo control (n=50) recibió tratamiento médico estándar. En este estudio, no se pudo evidenciar una diferencia significativa en los biomarcadores de inflamación y de lesión cardíaca; sin embargo, los pacientes que recibieron colchicina tuvieron una menor probabilidad de deterioro clínico (n=1; 1 %) que el grupo control (n=7; 14 %) (p=0.02). La frecuencia de efectos adversos fue similar entre ambos grupos; sin embargo, los pacientes que recibieron colchicina tuvieron diarrea más frecuentemente, que en general fue autolimitada y no causó trastornos electrolíticos.

El estudio tiene varias limitaciones, principalmente por su reducido tamaño de muestra y bajo nivel de eventos clínicos, que disminuyen el poder estadístico para detectar diferencias. Adicionalmente, es importante mencionar que una proporción importante de los participantes también recibieron cloroquina o hidroxicloroquina (98,1 %) y azitromicina (92,4 %) durante su hospitalización.

En cuanto a su potencial uso como profilaxis, en un estudio retrospectivo se pudo evidenciar que no existió una diferencia significativa en cuanto a las tasas de infección por SARS-CoV-2 para los pacientes que tomaban colchicina crónicamente antes de la pandemia en comparación a el porcentaje de pacientes que no recibían colchicina (Gendelman et al. 2020). Actualmente, varios ensayos clínicos se encuentran en curso, que permitirán definir de mejor manera el rol de la colchicina en pacientes con COVID-19.

Fluvoxamina

Un mecanismo potencial para la modulación inmune es el agonismo del receptor σ-1 (S1R). El S1R es una proteína chaperona del retículo endoplásmico con diversas funciones que incluyen la regulación de la producción de citocinas a través de su interacción con la enzima 1α del sensor de estrés del retículo endoplasmático (IRE1). Estudios anteriores han demostrado que la fluvoxamina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) con alta afinidad por el S1R, redujo el daño secundario a la respuesta inflamatoria durante la sepsis a través de la vía S1R-IRE1 y disminuyó el shock en los modelos de sepsis murina (Rosen et al. 2019). Un ensayo randomizado buscó comparar la efectividad de la fluvoxamina versus un placebo en prevenir el deterioro clínico en pacientes con COVID-19. Este estudio incluyó 152 pacientes con COVID-19 confirmado y aparición de síntomas a los siete días. Se observó que 0 pacientes tratados con Fluvoxamina vs. 8,3 % de pacientes tratados con el placebo tuvieron deterioro clínico a los 15 días (definido por disnea, hospitalización o saturación menos del 92 %) (P=0.009; IC95= 1,8-16,4)(Lenze et al. 2020). Aunque este estudio muestra resultados alentadores en el uso de dicho fármaco, tiene una muestra pequeña, y son necesarios aún estudios multicéntricos y con un mayor número de pacientes para llegar a conclusiones más significativas.

Coagulopatía mediada por COVID-19

La coagulopatía en pacientes con COVID-19 se ha asociado al desarrollo de múltiples complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales (Levi et al. 2020), y se ha asociado a una mayor mortalidad (N .Tang et al. 2020). Una proporción significativa de los pacientes con COVID-19 severo presentan trastornos de coagulación importantes, que se asemejan a otras coagulopatías asociadas a infecciones severas, como la coagulación intravascular diseminada o a la microangiopatía trombótica, pero la coagulopatía por COVID-19 tiene características distintivas (Levi et al. 2020).

El patrón más frecuente de coagulopatía en pacientes con COVID-19 es un incremento del dímero-D, con una disminución relativa del número de plaquetas y un incremento del tiempo de protrombina (N. Tang et al. 2020). A diferencia de la coagulación intravascular diseminada secundaria a sepsis, en casos de COVID-19 la trombocitopenia suele ser menos evidente y los niveles de dímero-D se encuentran más elevados (N. Tang et al. 2020). Se ha demostrado que el incremento en el tiempo de protrombina, la trombocitopenia y la elevación del dímero-D se asocian a mayor mortalidad en pacientes con COVID-19 (Atallah et al. 2020; Guan et al. 2020; Huang C. et al. 2020; N. Tang et al. 2020).

En un estudio retrospectivo que incluyó a 2773 pacientes con COVID-19, se identificó que entre los pacientes que requirieron ventilación mecánica, aquellos que recibieron terapia de anticoagulación presentaron una menor mortalidad (29,1 %, mediana de supervivencia: 21 días) que los pacientes que no recibieron anticoagulación (mortalidad: 62,7 %, mediana de supervivencia: nueve días). En este estudio se identificó que una mayor duración de terapia anticoagulante se asociaba a una menor mortalidad (HR: 0,86; p<0,001). Adicionalmente, se pudo evidenciar que los eventos de hemorragia no fueron más frecuentes entre el grupo que recibía terapia anticoagulante (3 %) y los que no recibieron anticoagulación (1,9 %) (Paranjpe et al. 2020).

En otro estudio retrospectivo se evaluó la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con COVID-19 que recibieron o no recibieron terapia anticoagulante. En este estudio, la mayoría de los pacientes recibieron heparina (principalmente heparina de bajo peso molecular), durante siete días o más. Se encontró que los factores que se asociaban a una mayor mortalidad a los 28 días incluían la elevación del dímero-D, prolongación del tiempo de protrombina, mayor edad y menor recuento de plaquetas. En este estudio no se encontraron diferencias en la mortalidad a los 28 días entre pacientes que recibieron heparina (30,3 %) y aquellos que no la recibieron (29,7 %). Sin embargo, se pudo determinar un beneficio entre los pacientes que tenían una escala de SIC (Sepsis-induced coagulopathy score) ≥4 (p=0,029) o un valor de dímero-D que se encontrara elevado seis veces por encima del límite superior de normalidad (p=0,017) (N. Tang et al. 2020).

Aunque existe evidencia importante sobre el rol de la coagulopatía en la evolución clínica y el pronóstico de pacientes con COVID-19, no se han realizado hasta el momento ensayos clínicos aleatorizados para establecer definitivamente la estrategia ideal de anticoagulación en estos pacientes. Reconociendo la falta de información actual proveniente de ensayos clínicos aleatorizados, varias sociedades médicas alrededor del mundo han propuesto guías de manejo para la coagulopatía secundaria a COVID-19 (Flaczyk et al. 2020).

A pesar de que existen múltiples similitudes entre la mayoría de las guías, es notable mencionar que ciertas guías presentan mayor claridad frente a determinados escenarios clínicos. Las guías de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH, por sus siglas en inglés), sugieren el uso de exámenes de

laboratorio, como el conteo de plaquetas, tiempo parcial de protrombina (TTP), dímero D y fibrinógeno para la estratificación de pacientes (Thachil et al. 2020). La mayoría de las guías coinciden en que el uso de heparina de bajo molecular o heparina no fraccionada son los agentes anticoagulantes de elección, tanto para profilaxis como para usos terapéuticos. El rol de los agentes anticoagulantes orales directos en la coagulopatía asociada a COVID-19 ha sido menos estudiado (Flaczyk et al. 2020).

Aunque existen directrices de diferentes organismos internacionales a favor del rol profiláctico o terapéutico de los anticoagulantes, es importante mencionar que la mayoría de esta evidencia se ha basado en experiencia de expertos o en ensayos retrospectivos, por lo cual la evidencia clínica de ensayos aleatorizados permitirá conocer con mayor certeza los beneficios de la anticoagulación en pacientes con COVID-19.

Plasma de convaleciente en pacientes con COVID-19

El plasma de convaleciente consiste en una terapia que involucra la transmisión pasiva de anticuerpos contra un determinado agente infeccioso. En contraste con la vacunación, en donde se requiere tiempo para la generación de anticuerpos propios, la terapia convaleciente ejerce un efecto inmediato; sin embargo, este efecto es transitorio (Casadevall y Pirofski 2020a). El plasma no solo contiene anticuerpos neutralizantes, sino también una serie de proteínas, como citocinas anti-inflamatorias, factores de coagulación, defensinas, pentraxinas y otras proteínas no caracterizadas (Garraud et al. 2016; Rojas et al. 2020).

La terapia con plasma de convaleciente ha sido empleada ampliamente a lo largo de la historia, desde los brotes de difteria en 1880 hasta infecciones más recientes como la pandemia por influenza H1N1 en 2009-2010 (Casadevall y Pirofski 2020b). Adicionalmente, la inmunidad pasiva ha sido usada como terapia post-exposición, en conjunto con la administración de vacunas, en rabia y en hepatitis B (Gao et al. 2017; Gold et al. 2020).

El mecanismo de acción de esta terapia se puede explicar por los anticuerpos neutralizantes y la presencia de componentes inmunomoduladores en el plasma transfundido. Los anticuerpos permiten neutralizar partículas virales, evitando que puedan incorporarse a la célula, y también activan al complemento y permiten la acción citotóxica mediada por anticuerpos. Se ha demostrado que el mayor anticuerpo neutralizante en pacientes con COVID-19 se une al receptor glicoproteico Spike-1, impidiendo su interacción con ECA 2, que es determinante para la entrada del virus a la célula (X. Tian et al. 2020). Adicionalmente, se ha sugerido que el plasma de convaleciente podría permitir neutralizar autoanticuerpos que se asocian a fenómenos pro-coagulantes, como los del síndrome antifosfolipídico, que se han descrito en algunos pacientes graves con COVID-19 (Zhang R. et al. 2020), y reducir así el riesgo de desarrollar eventos trombóticos (Rojas et al. 2020).

La transfusión de inmunoglobulinas podría tener un efecto importante en neutralizar citocinas inflamatorias como IL-1B, IL-6 y TNF-α, que tienen un rol determinante en la fisiopatología del síndrome inflamatorio secundario a COVID-19 (Q. Ye et al. 2020). Se ha demostrado que existe una regulación positiva de los linfocitos T reguladores, incrementando la producción de IL-10, causando modulación de la respuesta inflamatoria (Aubin et al. 2010; Rojas et al. 2020).

La obtención de plasma convaleciente de pacientes previamente infectados debe tener un procesamiento cauteloso para garantizar su efectividad y además evitar eventos adversos propios de una transfusión de hemoderivados. Los donadores deberán ser pacientes de entre 18 a 65 años, en quienes exista evidencia de una infección previa por COVID-19, y que se encuentren asintomáticos durante al menos 14 días. Se recomienda la obtención de plasma por aféresis, ya que se puede obtener una muestra de entre 400 a 800 ml de plasma. Una vez obtenido el plasma, se deberá verificar que se encuentre libre de otros patógenos como VIH, hepatitis B, hepatitis C y Trypanosoma cruzi (Dodd et al. 2020; Franchini et al. 2020; Garraud et al. 2016; Rojas et al. 2020). Adicionalmente, deberá comprobarse la presencia de anticuerpos neutralizantes en el plasma que será administrado (Casadevall y Pirofski 2020a).

En cuanto a los efectos adversos relacionados a la transfusión, pueden presentarse reacciones febriles, lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés), e infecciones (Casadevall y Pirofski 2020a; Guo et al. 2018). Además, existe el riesgo teórico de causar un fenómeno de potenciación de la infección mediada por anticuerpos, en la cual la presencia de anticuerpos de baja calidad o sin efecto neutralizante puede causar un predominio de citocinas pro-inflamatorias (Casadevall y Pirofski 2020a; Iwasaki y Yang 2020).

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA, por sus siglas en inglés) ha aprobado el uso de plasma de convaleciente con fines investigativos en el contexto de estudios clínicos (IDSA 2020). Actualmente, varios ensayos se encuentran en marcha para verificar la efectividad clínica del uso de plasma de convaleciente frente al COVID-19 (Rojas et al. 2020).

En una revisión, se analizaron ocho estudios, incluyendo series de casos, análisis prospectivos y estudios de intervenciones con un solo brazo, y se identificó que varios de los estudios podrían tener potenciales sesgos en sus metodologías debido al uso concomitante de diversos fármacos y terapias, además del plasma de convaleciente. Por ello, es difícil aislar el efecto de la terapia con plasma de convaleciente, de tal forma que no se pudo establecer la efectividad ni la seguridad de esta terapia (Valk et al. 2020).

A principios de junio de 2020, se publicó el primer estudio clínico aleatorizado empleando terapia de plasma de convaleciente en pacientes críticamente enfermos. En este ensayo, que incluyó a 103 pacientes, por un período de 28 días, no se logró evidenciar una diferencia importante en el tiempo para lograr

mejoría clínica cuando se comparaba la terapia con plasma y la terapia médica estándar (Li Y. et al. 2020). Sin embargo, este estudio presenta importantes limitaciones metodológicas, en especial por su corto período de seguimiento y pequeña muestra, que fueron resultado de la exitosa contención del virus en China, que no permitió a los autores tener la muestra que esperaban inicialmente (Casadevall et al. 2020).

Un ensayo clínico aleatorizado, que no ha sido revisado por pares, fue detenido prematuramente (Gharbharan et al. 2020). Se determinó que los pacientes con COVID-19 al momento de inclusión en el estudio tenían niveles similares de anticuerpos neutralizantes que los niveles encontrados en los potenciales donadores de plasma convaleciente, por lo cual el beneficio de la terapia era incierto, y el estudio iba a tener un menor poder estadístico. Debido a esto, probablemente sea beneficioso medir los niveles de anticuerpos neutralizantes en pacientes hospitalizados con COVID-19, para determinar el grupo de pacientes que se pueda beneficiar más de la terapia con plasma convaleciente. Aunque los resultados clínicos iniciales no son favorables, es necesario obtener más evidencia clínica antes de determinar el rol de esta terapia en pacientes con COVID-19.

Actualmente no existe una dosis estandarizada recomendable para el uso de plasma convaleciente en pacientes críticamente enfermos; sin embargo, los estudios que están en curso están empleando dosis entre 200 a 500 ml de plasma, una a dos veces diarias (Rojas et al. 2020). Otra aproximación podría ser emplear una dosificación ajustada al peso del paciente de 3 ml/kg/dosis (Bloch et al. 2020).

Conclusión

A pesar de los múltiples intentos por encontrar una estrategia terapéutica segura y eficaz para el manejo de la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de los estudios han dado resultados parcialmente positivos o en algunos casos contradictorios. Adicionalmente, y como quizás no ha sucedido en otras pandemias, la velocidad con la que se han comunicado los resultados ha suscitado cambios drásticos de conducta terapéutica, mientras que la crítica y el análisis minuciosos de los mismos ha permitido, en otros casos, identificar oportunidades.

El incremento en la producción científica ante esta nueva enfermedad no tiene precedentes, lo que ha resultado en que múltiples autores opten por publicar sus trabajos en plataformas que albergan manuscritos no revisados por pares (preprints). Debido a la ausencia de procesos de revisión y posibles limitaciones en la calidad, los resultados de estos trabajos deben ser evaluados cuidadosamente (Añazco et al. 2021).

CAPÍTULO XXXI

Complicaciones severas asociadas a COVID-19

Claudia Alvear[1]
Cristian Garcés
Liliana Torres[2]
Luis Unigarro[3]
Rolando Javier Chiluisa[4]

1 Maternidad Isidro Ayora, Quito, Ecuador.

2 Hospital SOLCA, Quito, Ecuador.

3 Facultad de posgrados, Universidad Central, Quito, Ecuador.

4 Hospital General IESS, Quito Sur, Ecuador.

Las complicaciones derivadas por COVID-19 describen a una enfermedad severa que requiere los cuidados en un área de cuidados intensivos (UCI) en aproximadamente el 5 % de las infecciones comprobadas, siendo las complicaciones principales la insuficiencia respiratoria, la disfunción cardiovascular, la miocardiopatía y la injuria renal aguda; la mediana de la duración entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCI ha sido de 9 a 10 días, lo que sugiere un deterioro gradual en la mayoría de los casos, siendo los pacientes de mayor edad (media > 60 años) los más susceptibles. El riesgo de transmisión de paciente a paciente en la UCI es actualmente desconocido; por lo tanto, la adherencia a las precauciones de control de infección es primordial (Hassanein et al. 2020; Gagliardi 2020).

Lesión renal aguda asociada a COVID-19

Fisiopatología de la lesión renal aguda

La fisiopatología de lesión renal aguda (LRA) por SARS-CoV-2 se basa en dos mecanismos principales: el efecto citopático directo sobre las células epiteliales renales y el síndrome de tormenta de citocinas. Existen otros factores inespecíficos, como hipoxia, hipovolemia, fármacos nefrotóxicos, PEEP elevada, insuficiencia cardíaca derecha, y un estado procoagulante que predisponen al desarrollo de LRA (Gagliardi et al. 2020; Hassanein et al. 2020).

Efecto citopático

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) convierte la angiotensina II en angiotensina 1-7. Hay dos formas de ECA 2: soluble y unida a membrana. La ECA 2 se expresa en los bordes en cepillo apicales de los túbulos proximales, así como en los podocitos. El SARS-CoV-2 se une a ECA 2 en la membrana celular de las células huésped, por lo que el desarrollo y la progresión de la lesión renal aguda se asocian a la elevada expresión de receptores ECA 2 y también a la presencia de la proteasa TMPRSS2 (proteasa transmembrana, serina 2) (Gagliardi et al. 2020; Hassanein et al. 2020). Datos recientes de secuenciación de ARN de tejido humano demostraron que la expresión renal de ECA 2 era casi 100 veces mayor que en el tejido pulmonar, lo que favorece el ingreso del virus a los podocitos, células de los túbulos proximales y el endotelio de la vasculatura renal (Adapa et al. 2020), evidenciándose lesión renal aguda por necrosis tubular, proteinuria y hematuria (Sanclemente 2020; Pan 2020).

Su y colaboradores analizaron anomalías renales en 26 autopsias de pacientes con COVID-19, encontrando lesión difusa del túbulo proximal con pérdida del borde en cepillo, degeneración vacuolar e incluso necrosis franca. La microscopía electrónica mostró grupos de partículas similares al coronavirus en el epitelio tubular y los podocitos (Su et al. 2020).

Respuesta inmunológica

La tormenta de citocinas se caracteriza por una respuesta inflamatoria severa mediada por la activación de macrófagos y linfocitos T y B, liberando moléculas proinflamatorias fundamentalmente IL-1 β, IL-6, IL-21, IL-8, TNF-α, CCL-2, -3, -5, NF -κB. En casos tempranos de COVID-19, la IL-6 ha mostrado tener un papel relevante, ya que induce a las células endoteliales renales a secretar quimiocinas / citocinas proinflamatorias que incrementan la permeabilidad vascular del riñón, desempeñando un rol importante en la disfunción microcirculatoria (Ahmadian et al. 2020).

Coagulación y microangiopatía

La activación de macrófagos, el inicio de la tormenta de citocinas, la hiperferritinemia, la liberación de proteínas moleculares asociadas a daño (DAMP), los patrones moleculares asociados a patógenos y la activación de factores de coagulación facilitan la hipercoagulabilidad. Pacientes COVID-19 graves evidencian alteración de tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activada, dímero D, fibrinógeno y niveles de productos de degradación de fibrina y coagulación intravascular diseminada (Terpos et al. 2020).

Manejo de la lesión renal aguda

Actualmente no existe un tratamiento específico para lesión renal aguda asociada a COVID-19, por lo que es importante considerar todas las opciones de tratamiento disponibles para apoyar la función renal. Se sugiere el manejo general orientado a evitar medicamentos nefrotóxicos o estudios contrastados, monitoreo de azoados y gasto urinario, optimización del estado hemodinámico y balance hídrico de acuerdo con la respuesta a fluidos y orientado a evitar la sobrecarga. En cuanto a la terapia de sustitución renal TSR, se debe iniciar en pacientes con sobrecarga hídrica, en especial aquellos que cursan con hipoxemia refractaria (Ronco 2020).

Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociado a COVID-19

Los coronavirus pertenecen a una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. Se han identificado tres coronavirus que presentan transmisión de reservorios animales a humanos, incluido el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo

(SARS-CoV) en 2002, el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en 2012 y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) en 2020 (Ortiz-Prado 2020a). Estos virus zoonóticos son responsables de causar el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y la nueva enfermedad por coronavirus descubierta más recientemente durante 2019 (COVID-19) (Y. Yang, et al. 2020).

Se han identificado siete tipos de coronavirus que pueden infectar a los humanos, de los cuales HCoVNL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1 suelen ser responsables del 10 al 30 % de las infecciones del tracto respiratorio superior en humanos (Owusu 2014). Los tres virus restantes, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 pueden causar infecciones respiratorias graves con altas tasas de morbilidad y mortalidad (Owusu et al. 2014; Zhu N. et al. 2020).

Epidemiología

Antes de la pandemia de COVID-19, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) representaba del 10 al 15 % de las admisiones en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el 5 % de las hospitalizaciones generales. En América del Sur, la incidencia de SDRA antes de COVID-19 fue de alrededor de 10,1 por 100 000, mientras que en Europa 17,9 por 100 000, en Australia 34 por 100 000 y Estados Unidos 78,9 por 100 000 personas al año (Johnson y Matthay 2010; Paules et al. 2020). Actualmente, el SDRA por COVID-19 ha incrementado considerablemente, encontrándose la necesidad de UCI hasta en el 10 % de los pacientes infectados (Pérez Nieto et al. 2020). Analizamos un metaanálisis que recopila datos desde el primero de enero hasta el 6 de abril de 2020 con un total de 212 estudios realizados en 11 países y regiones (China continental: 180, Estados Unidos: 8, Corea del Sur: 6, Singapur: 3, Italia: 3, Taiwán: 3, Reino Unido: 2, Hong Kong: 2, Canadá: 1, Japón: 1, Vietnam: 1, y más de un país y región 2), con un total de población de 342 723 pacientes con COVID-19, de los cuales requirieron de cuidados intensivos 80 487 pacientes que corresponde al 23,46 %, indicando una mortalidad de 52 806 pacientes (X. Li, et al. 2020).

En términos de gravedad, los casos de SDRA leve (PaO2 / FiO2 200-300 mmHg), representan el 25 % de las admisiones por SDRA totales, mientras que el otro 75 % de los pacientes desarrollan insuficiencia respiratoria moderada o grave (Rezoagli et al. 2017).

Fisiopatología

Durante las etapas iniciales de la pandemia de COVID-19, ha surgido información sobre la fisiopatología de las enfermedades en pacientes asintomáticos gravemente afectados e incluso fallecidos. La información disponible sugiere que la etapa inicial de la enfermedad, la lesión pulmonar primaria, está relacionada con un trastorno vascular pulmonar discreto (Potus et al. 2020) o una disociación entre hipoxemia y distensibilidad pulmonar, razón por la cual algunos investigadores sugieren una clasificación práctica del SDRA en dos tipos: los fenotipos L y H (Gattinoni et al. 2020a).

Fenotipo L: Este fenotipo tiene un estadio temprano caracterizado por una presentación similar a una neumonitis, con una inflamación leve limitada al intersticio subpleural (Song y Shin 2020). Aparecen áreas no homogéneas del pulmón con diferentes propiedades elásticas, caracterizadas por una opacificación en vidrio deslustrado con consolidación ocasional (M-Y. Ng et al. 2020). Sin embargo, las tomografías computarizadas del pulmón en estos pacientes confirman que no hay áreas significativas para reclutar y, de hecho, el tipo L manifiesta un reclutamiento bajo, elastancia baja, con distensibilidad nominal y bajo peso pulmonar (Gattinoni et al. 2020a; Potus et al. 2020; Song y Shin 2020). En este fenotipo la hipoxemia es secundaria a la alteración de la relación ventilación/perfusión (V / Q), más que a un problema intrínseco de los alvéolos pulmonares.

La desviación del flujo hacia unidades alveolares poco oxigenadas se considera una desregulación vascular pulmonar (Mauri et al. 2020; Rezoagli et al. 2017). El COVID-19 podría causar una vasoconstricción hipóxica más débil debido a la pérdida de la contracción del músculo liso, sugiriendo un estado de vasoplejía (baja resistencia vascular) que finalmente permite que el flujo sanguíneo circule sin compensar la hipoxia sistémica en esas regiones de los pulmones (Gattinoni et al. 2020a).

La trombosis inducida por COVID-19 puede desencadenarse por un estado de hipercoagulabilidad local o sistémica, lo que lleva a la formación de un gran número de microtrombos que bloquean el flujo sanguíneo a las unidades alveolares oxigenadas, evitando una hematosis adecuada (Cressoni et al. 2008).

Fenotipo H: Alrededor del 20 al 30 % de los pacientes ingresados en la UCI desarrollan un SDRA clásico con disminución de la distensibilidad pulmonar regional, condición que causa una respuesta ventilatoria reducida y, por lo tanto, una oxigenación más pobre (Gattinoni et al. 2020a; Ortiz-Prado et al. 2019).

En este fenotipo, entre el 20 y el 30 % de los sujetos cumplen los criterios de ARDS grave pero típico. Esos criterios incluyen hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterales, distensibilidad pulmonar reducida y peso pulmonar aumentado con potencial de reclutamiento (Jain y Doyle 2020).

La presencia de SARS-CoV-2 dentro del cuerpo humano codifica la interacción de toda la estructura viral con énfasis en la proteína de pico (S), la nucleocápside de la envoltura (E) (N), la membrana (M) y varias proteínas accesorias. La proteína S es un determinante para la entrada en la célula huésped, al unirse al receptor ECA 2 que se expresa en gran medida en las células alveolares de tipo II (AT2). Una vez unida, la serina proteasa tipo 2 del hospedador (TMPRSS2) escinde la proteína S y da como resultado la fusión de las membranas viral y celular. Posteriormente el SARS-CoV-2 liberará su material genómico en el citoplasma que ayudará en su replicación. Los pulmones parecen ser particularmente vulnerables debido a su gran área de

superficie y porque las células epiteliales alveolares de tipo 2 actúan como reservorios para la replicación del virus (Walls et al. 2020). La entrada del virus en la célula huésped desencadena la respuesta inmune del huésped, ya que la primera línea es el sistema inmune innato a través de células presentadoras de antígeno (APC), células dendríticas y macrófagos.

Posteriormente, el IRF3 y el NF-κB inducirán la liberación de citocinas proinflamatorias como el interferón (IFN) α e INF-β, IFN-γ, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18, IL-33, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), TGF-β y otras quimiocinas de la respuesta de inmunidad innata como CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10 (Sokol y Luster 2015). Estas citocinas reclutan neutrófilos y monocitos en el sitio de la infección y activan otras citocinas y quimiocinas proinflamatorias, incluidas IL-1, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-β y MCP-1 (Coperchini et al. 2020). Esta vía generará una hiperinflación responsable, causando daño directo a los pulmones que eventualmente conducirá al SDRA (Astuti e Ysrafil 2020; J. Chen et al. 2010; Walls et al. 2020).

Una segunda posibilidad está relacionada con la lesión pulmonar autoinfligida del paciente (P-SILI) provocada por el esfuerzo respiratorio que realizan los pacientes con insuficiencia respiratoria al respirar de forma espontánea o con el apoyo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ya que el impulso respiratorio alto genera grandes volúmenes tidales (VT) con potencial para causar cambios de presión transpulmonar. Las zonas cerradas por daño pulmonar se abren temporalmente y se vuelven a cerrar, generando daño por estrés (cambios de presión) y daño por esfuerzo (cambios por deformación), lo que se conoce como *fenómeno de Pendelluft* (Yoshida et al. 2013). Las diferentes fuerzas generadas por el trabajo muscular provocan daños en los pulmones ya lesionados, aumentando la fuga vascular al aumentar la presión capilar pulmonar transmural (Carteaux et al. 2016).

La tercera causa es una lesión provocada por la ventilación mecánica invasiva (VILI), que puede provocar nuevos daños en los pulmones ya afectados o empeorar las lesiones actuales (Ciceri et al. 2020; Cressoni et al. 2008).

Presentación clínica del SDRA por COVID-19

La presentación es muy variable, entre pacientes asintomáticos y gravemente afectados. La aparición inicial de complicaciones puede justificar el ingreso hospitalario con potencial compromiso de cuidados críticos, situación que puede conducir a un rápido deterioro de la condición clínica y un empeoramiento agudo de la insuficiencia respiratoria dentro de la primera semana de síntomas (Zhou F. et al. 2020). Esta complicación, que a menudo se presenta en un promedio de 9 a 12 días después del inicio de la sintomatología severa, puede conducir a SDRA incluso dos días después del ingreso hospitalario (Jain y Doyle 2020; Ortiz-Prado et al. 2019).

Características del paciente como la edad (> 65 años), la presencia de comorbilidades crónicas, especialmente hipertensión y diabetes mellitus, la presencia de linfopenia, pruebas hepáticas anormales, pruebas de coagulación anormales, especialmente con alargamiento del tiempo de protrombina (TP) y elevación del dímero D, el aumento en los valores de ferritina sérica también fueron predictivos del desarrollo de SDRA y muerte (Wu Ch. et al. 2020).

Aquellos pacientes ingresados en la UCI con diagnóstico de neumonía grave por COVID-19, y algunos de ellos SDRA, son aquellos que cumplieron con los criterios establecidos en el consenso de Berlín. Este consenso incluye el inicio agudo de la insuficiencia respiratoria, anomalías de los pulmones observadas en radiografías, tomografías computarizadas o resonancias magnéticas en presencia de hipoxia (ARDS Definition Task Force et al. 2012).

La falta de reconocimiento de los sub-fenotipos y sus manifestaciones clínicas conduce a un manejo tardío con peores resultados. Según la información disponible, el síntoma más común es la fiebre, que puede estar presente en el 79,6 % al 88,7 % de los pacientes; y dentro de los síntomas respiratorios, el más común es la tos, que afecta al 68,7 % de los pacientes. Otros síntomas respiratorios son disnea, congestión nasal, dolor de garganta, hipoxia y anosmia (De Souza et al. 2020; Guan et al. 2020).

Diagnóstico

Todavía existe heterogeneidad para el diagnóstico y tratamiento del SDRA. Para su diagnóstico se ha considerado la clasificación de Berlín que divide al SDRA en leve, moderado y severo, en dependencia de la oxigenación, tiempo de evolución, imagen pulmonar y origen del edema (ARDS Definition Task Force et al. 2012).

Imágenes pulmonares en pacientes con COVID-19 y SDRA: Técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) suelen ser una herramienta confiable para el diagnóstico de COVID-19 (Aboab et al. 2006). Los hallazgos más comunes son opacidades difusas en vidrio deslustrado (86 %), infiltrados focalizados bilaterales (75 %), infiltrados que involucran múltiples lóbulos (71 %) y otras consolidaciones (29 %) (Astuti e Ysrafil 2020; Li et al. 2020).

Ecografía en el diagnóstico de SDRA: El ultrasonido con portabilidad y facilidad de uso, permite visualizar y evaluar las estructuras pleurales y pulmonares a pie de cama. En la titulación del PEEP, el paso de la consolidación a las líneas B fusionadas, o de las líneas B a las líneas A, refleja un reclutamiento alveolar exitoso (Tusman et al. 2016). Una limitación de la ecografía es la imposibilidad de visualizar consolidaciones profundas, lo que reduce su capacidad diagnóstica (Islam et al. 2020; Peng et al. 2020; Volpicelli et al. 2012).

Parámetros clínicos para el diagnóstico:

PaO_2 / FiO_2: Los índices de oxigenación PaO_2 / FiO_2 son unos de los más sencillos de realizar y analizar (Ortiz-Prado et al. 2019). Existe una relación no lineal

entre PaO_2 y FiO_2 porque otros factores no pulmonares, como el shunt intrapulmonar, $PaCO_2$, V/Q respiratorio y hemoglobina, pueden modificar sus valores. Se ha cuestionado su uso en alturas superiores a los 1500 metros sobre el nivel del mar, donde se ha determinado un ajuste para su cálculo considerando una constante de 0,71, pero algunos trabajos han planteado dudas sobre la precisión del cálculo (Jibaja et al. 2020).

$PaCO_2$ - $ETCO_2$ ($PaETCO_2$): El gradiente entre la presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) y dióxido de carbono espiratorio final ($ETCO_2$) se puede utilizar en la evaluación de la progresión del SDRA, considerando un valor de corte de Pa-$ETCO_2$ de 10,6 mmHg, con una sensibilidad del 77,8 %, una especificidad del 85,7 % y un área bajo la curva de 0,84 (Yousuf et al. 2017; Anderson y Breen 2000).

Ventilación fisiológica del espacio muerto (VD / VT)

El espacio muerto fisiológico tiene un valor pronóstico para la supervivencia durante la primera semana de inicio del SDRA, independientemente de la oxigenación (Nuckton et al. 2002). Otros predictores de mortalidad son: ventilación alterada o aumento de la producción de CO_2, incluyendo la presión de oxígeno alveolar (PaO_2) obtenida por capnografía volumétrica (V cap) y cociente respiratorio (VR) (Tusman et al. 2009).

Manejo de la insuficiencia respiratoria aguda y SDRA

El manejo se describe a través de un protocolo que consiste en la evaluación, seguimiento y soporte sistémico integral e individualizado a través del tiempo. Las recomendaciones formuladas podrían sujetarse a cambios de acuerdo con el surgimiento de nueva información.

Ventilación mecánica no invasiva (VNI)

Los pacientes que no necesitan intubación inmediata y presentan SpO_2 / FiO_2> 200, frecuencia respiratoria (RR) <25 por minuto y sin disnea pueden beneficiarse de aporte de oxígeno a través de cánula nasal con un flujo máximo de 6 L/min y mascarilla facial con reservorio con un flujo máximo de 15L / min. (Peng et al. 2020; Tusman et al. 2016). Si después de 30 minutos los parámetros clínicos no empeoran, se debe mantener vigilancia regular (Whittle 2020). Caso contrario, se deberá valorar el uso de CNAF, CPAP o NIV con presión de soporte y PEEP (Peng et al. 2020; Tusman et al. 2016).

Cánula nasal de alto flujo (HFNC)

La HFNC disminuye el trabajo respiratorio, la taquipnea y el cortocircuito intrapulmonar. El efecto de la PEEP mejora las propiedades mecánicas y la distensibilidad pulmonar incrementando la PaO_2 (Whittle et al. 2020). El producto de lavado de CO2 reduce el espacio muerto anatómico, llevando a una mejor ventilación alveolar e intercambio de gases (Aboab et al. 2006; Islam et al. 2020).

Algunos estudios demuestran que los pacientes con PaFiO2<200 mmHg que usaron CNAF presentaron menor probabilidad de intubación (35 %), en comparación con aquellos que usaron VNI (53 %) u oxigenoterapia convencional (58 %) (Möller et al. 2015).

Un metaanálisis publicado en 2019 informó una disminución del riesgo de necesidad de intubación (RR: 0,85, IC: 0,74-0,99) o de escalonamiento a VMNI o VMI (RR: 0,71, IC: 0,51-0,98) en los pacientes tratados con CNAF; sin embargo, no se ha demostrado ningún impacto sobre mortalidad, estancia en la UCI y hospitalaria (Rochwerg et al. 2019).

HFNC para pacientes con COVID-19.

Los beneficios de la HFNC incluyen fácil manejo, versatilidad, rápida familiarización, posibilidad de uso en otros servicios hospitalarios (Cinesi Gómez et al. 2020). Además, puede ser particularmente útil en centros de salud donde las camas de UCI y ventiladores pueden ser limitados (Kim et al. 2019).

Programación inicial:

- Comience con flujo alto, mayor a 60 L/min
- FiO_2 para SpO_2> 90 %
- Temperatura ideal de 37 °C y alta humidificación

Seguimiento:

Se recomienda el uso del índice ROX después de iniciar la terapia. Un valor menor o igual a 4,88 indica fracaso del tratamiento (Cha et al. 2017; Kim et al. 2019) y se deberá considerar el uso de VMI tempranamente (Whittle et al. 2020). Se ha informado un aumento de la mortalidad (>67 %) en los pacientes con intubación tardía en comparación con el grupo de intubación temprana (39 %) (Kang BJ. et al. 2015).

El fracaso está relacionado con la gravedad de la presentación. Un estudio retrospectivo observó una tasa de fracaso del 64 % entre los pacientes con $PaFiO_2$ <200 mmHg (Roca et al. 2016).

Fórmula: $ROX = (SpO_2 / FiO_2) / FR$

Riesgos para el equipo sanitario

La distancia máxima de dispersión del aire espirado es inferior a 17 cm a un flujo máximo de 60 L/min, mientras que con la oxigenoterapia por cánula nasal, mascarilla simple o Venturi las distancias son 100 cm, 40 cm y 33 cm respectivamente (Sinha et al. 2009; Tusman et al. 2016).

El riesgo de aerosolización se reduce significativamente si el paciente utiliza una mascarilla quirúrgica de tamaño ideal (Doorduin et al. 2016; Sinha et al. 2009) y con una correcta colocación de la cánula (Ferioli et al. 2020). No se ha demostrado que la CNAF aumente el riesgo de contaminación en comparación con la oxigenoterapia convencional (Ortiz-Prado et al. 2020a).

Ventilación mecánica no invasiva (VNI) y presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP)

El uso de presión positiva y de soporte permite aumentar el VC, disminuir la FR y la ventilación del espacio muerto, consiguiendo aumento de la ventilación alveolar y disminución de la $PaCO_2$. Por otro lado, la PEEP aumenta la distensibilidad pulmonar y disminuye el shunt intrapulmonar, llevando al incremento de la PaO_2 (L'Her et al. 2005).

Un VC expirado de 9,5 ml / kg de IMC predice el fracaso de la estrategia; sin embargo, el estudio LUNG SAFE mostró que la tasa de fracaso está directamente asociada con la gravedad del SDRA, reportando 42 % y 47 % en los casos moderados y severos respectivamente, con una mortalidad de casi 50 %, lo que se asocia con fracaso (Remy et al. 2020).

La VNI tiene una indicación limitada y debe evaluarse individualmente, ya que puede aumentar el SILI y retrasar la intubación al proporcionar una falsa sensación de seguridad (Mauri et al. 2017; Peng et al. 2020).

Programación inicial:

- PS: 8, PEEP: 5
- FiO_2 para SpO_2> 90%

Se recomienda el uso de la puntuación HACOR (tabla XXIX-1) al iniciar la terapia, con un punto de corte de 5 para predecir el fracaso y la necesidad de intubación, AUC 0,88 (Duan et al. 2017). No retrasar la intubación en caso de HACOR> 5 a los 60 min, ya que se asocia a una mayor mortalidad (Brochard et al. 2017).

El uso de CPAP se basa en anécdotas favorables durante el tratamiento inicial del IRA por SARS-CoV-2; sin embargo, la evidencia es limitada (Peng et al. 2020; Sinha et al. 2009; Tusman et al. 2016).

Riesgos para el equipo sanitario

La distancia de dispersión del aire depende de la interfaz y la presión de soporte aplicada (promedio 91,6 cm). El uso de Helmet como interfaz reduce la distancia de dispersión a 27 cm y se vuelve indetectable si se logra un cierre hermético en el cuello. (Sinha et al. 2009) Con CPAP a través de una máscara oronasal, la dispersión es indetectable y por vía nasal es de 33 cm (Ferioli et al. 2020).

Recomendaciones para disminuir el riesgo de contaminación

- Evitar fugas en los circuitos (Cinesi Gómez et al. 2020).
- Filtro viral / bacteriano (antes de la exhalación)
- Minimizar las desconexiones del ventilador (Cinesi Gómez et al. 2020).
- Utilización de nebulizadores presurizados (Peng et al. 2020; Sinha et al. 2009).

Recomendaciones de VNI en el contexto COVID-19 (Doorduin et al. 2016; Ferioli et al. 2020)**:**

- Entrada a las unidades de cuidados siempre con EPP.
- Supervisión constante del uso adecuado de EPP y lavado de manos.
- Cubra a los pacientes con mascarilla quirúrgica o N95 (Peng et al. 2020; Tusman et al. 2016)
- Presión negativa en el área de trabajo
- Habitaciones individuales o con una separación mínima de dos metros entre pacientes. (Alhazzani et al. 2013)

Soporte ventilatorio no invasivo en prono vigil:

Una combinación que posee racionalidad fisiológica. Al momento no se dispone de estudios que avalen su seguridad y eficacia.

Manejo de ventilación mecánica invasiva

Todos los pacientes con diagnóstico sospechoso o confirmado de COVID-19 que presenten IRA y requieran una vía aérea definitiva emergente o aquellos pacientes que presenten datos sobre el fracaso de la VNI deben ser tratados con VMI (Cook et al. 2020).

El posicionamiento en decúbito prono es prioridad, técnica rentable utilizada anteriormente en pacientes con SDRA y hoy en día se está utilizando en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con una relación P/ F ≤150. Esta técnica aumenta el reclutamiento pulmonar en áreas mal ventiladas, mejorando así la relación V/Q y reduciendo la mortalidad general, especialmente cuando se aplica temprano (Guérin et al. 2013), y mitigando también los efectos nocivos de la PEEP alta (Mauri et al. 2020).

El tiempo mínimo en decúbito prono a menudo se calcula en 16 horas al día, aunque los tratamientos prolongados son igualmente efectivos (Munshi et al. 2017). Es importante reconocer que un regreso prematuro a la posición dorsal puede desarrollar VILI.

La sedación, analgesia y el uso de relajantes musculares son fundamentales a la hora de optar por la VMI. Aunque estudios recientes no han demostrado una disminución de la mortalidad, la comodidad para el paciente es siempre una prioridad (National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network et al. 2019).

Potencial de reclutamiento, reclutamiento pulmonar y titulación de PEEP

El potencial de reclutamiento se evaluará antes de una maniobra de apertura pulmonar y/o la titulación de PEEP. Un valor de índice de contratación/inflación (índice R/I) de ≥0,5 se considera favorable (Chen et al. 2020).

El objetivo es identificar la PEEP óptima, que se considera el valor de PEEP por el que se obtiene el mayor reclutamiento pulmonar sin producir sobredistensión. Se recomienda su aplicación en pacientes hemodinámicamente estables que mantengan un P/F ≤ 150 y un potencial de reclutamiento favorable (Gattinoni et al. 2006).

Se recomienda no superar una presión en la vía aérea superior a 40 cmH_2O, mantener una presión de distensión (DP) de 15 cmH_2O y un tiempo de pausa en la presión alta de al menos 10 segundos. La evaluación de las maniobras realizadas se considerará favorable si el paciente presenta una SpO_2 ≥88 % y / o una P/F>150 (Borges et al. 2006).

Una vez que se alcanzan los objetivos de oxigenación adecuados, la FiO_2 se reducirá a un valor objetivo de 40-60 %. Se recomienda una reducción gradual del 5 % cada 30 minutos; si se encuentra desaturación con este protocolo, el valor de FiO_2 anterior se restaurará y se volverá a evaluar una hora más tarde (Gattinoni et al. 2006).

Una vez alcanzada la FiO_2 deseada, después de 24 horas la PEEP comenzará a disminuir en 1 cmH_2O cada seis horas hasta un valor de 10 cmH_2O. Si la SpO_2 o P/F disminuyen por debajo de los valores antes mencionados, volverá al valor anterior (Borges et al. 2006).

Manejo farmacológico

Hasta la fecha, no se dispone de tratamientos antivirales específicos para COVID-19.

El 75 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren oxígeno suplementario como terapia de apoyo, lo que aparece como parte fundamental en el manejo de la insuficiencia respiratoria y SDRA (Wiersinga et al. 2020).

Los fármacos más utilizados hasta ahora son Lopinavir Ritonavir, hidroxicloroquina, Remdesivir, azitromicina, tocilizumab, dexametasona y el plasma de convalecencia. Durante los últimos seis meses, la mayoría de estas terapias ya han sido desafiadas, mostrando poca o ninguna evidencia de eficacia en términos de supervivencia o mortalidad (Chalmers et al. 2021).

Se ha recomendado el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) para pacientes hospitalizados. La HBPM ha demostrado ser eficaz para reducir los episodios trombóticos y otras complicaciones entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 (Borges et al. 2006; Wiersinga et al. 2020).

La pandemia de COVID-19 ha evolucionado rápido, y diariamente se hacen públicas nuevas investigaciones. Los beneficios o riesgos de varios fármacos son una carrera en curso; sin embargo, hasta el momento, los resultados son modestos y no hay evidencia concluyente disponible al momento de tratar COVID-19 (Sanders et al. 2020).

Conclusiones

Los pacientes con COVID-19 que desarrollaron neumonía y cumplen con los criterios de Berlín para SDRA tienen una forma atípica de este síndrome. Las características principales parecen deberse a la disociación entre su dinámica pulmonar relativamente bien conservada y la gravedad de la hipoxemia. Una posible explicación de la hipoxemia severa que ocurre dentro de los pulmones complacientes se atribuye muy probablemente al estado proinflamatorio y a la pérdida de regulación de la perfusión pulmonar, lo que causa vasoconstricción del lecho vascular pulmonar.

La presentación clínica varía de un caso a otro, incluidos los individuos asintomáticos, hasta síntomas leves que pueden progresar a un curso grave de la enfermedad. La presencia de factores de riesgo, particularmente en los mayores de 65 años, como diabetes e hipertensión, puede tener implicaciones importantes en el manejo de los pacientes.

Fallo Cardiovascular

El deterioro hemodinámico tiene una variabilidad de presentación. Esto depende de la población estudiada y la definición. La presencia de choque en la unidad de cuidados intensivos puede estar presente entre un 25 % a 35 % (Yang X. et al. 2020; Wang D. et al. 2020). La miocardiopatía relacionada con la infección viral es una de las principales causas del detrimento hemodinámico, presentándose hasta en un 23 % de los pacientes con COVID-19 (Zhou F. et al. 2020). La falla hemodinámica es una de las principales causas de muerte en estos pacientes, con porcentajes de hasta el 40 %; se asocian factores de riesgo no concluyentes hasta la fecha, como lo son: diabetes, hipertensión arterial, linfopenia y elevación del dímero D (Ruan et al. 2020).

El manejo inicial del choque se concentra en la reanimación hídrica, basada en la aplicación de parámetros dinámicos para predecir la respuesta a líquidos, como la variación del volumen sistólico (SVV), la variación de la presión del pulso (PPV) y el cambio del volumen sistólico con la elevación pasiva de piernas o el desafío con líquidos por sobre los parámetros estáticos. Variables como la temperatura de la piel, tiempo de llenado capilar y/o medición de lactato sérico son actualmente herramientas válidas. La cantidad de líquidos usados en la reanimación debe ser restringida y ser administrados en relación a la valoración dinámica. No se recomienda una estrategia liberal de reanimación hídrica, prefiriendo como líquido de reanimación los cristaloides balanceados sobre los coloides, evitando el uso de hidroxietil-almidones, albúmina, dextranos o gelatinas (Silversides et al. 2017; Lewis et al. 2018).

Evidencias indirectas apuntan a que la presión arterial media (TAM) objetivo para pacientes con choque séptico es de 65 mmHg utilizando soporte vasoactivo (Lamontagne et al. 2020). Se mantiene la recomendación de uso de

noradrenalina como primer agente. En caso de no disponer de noradrenalina se podría usar vasopresina o adrenalina, evitando el uso de dopamina como vasopresor inicial, por el potencial desarrollo de arritmias. Como agente de segunda línea, si no hubiera respuesta a la noradrenalina, se mantiene la recomendación de uso de vasopresina (Moller et al. 2016; Gamper et al. 2016). En pacientes con COVID-19 y shock con evidencia de disfunción cardíaca e hipoperfusión persistente a pesar de la reanimación con líquidos y el uso de norepinefrina, se recomienda la utilización de dobutamina como inotrópico. Ante el desarrollo de choque séptico refractario, se mantiene la sugerencia del uso de hidrocortisona en infusión continua, como evidencia indirecta, esto en pro de la disminución del tiempo de estancia en UCI y el tiempo de resolución del choque (Moller et al. 2018).

La presentación clínica varía de un caso a otro, incluidos los individuos asintomáticos, hasta síntomas leves que pueden progresar a un curso grave de la enfermedad. La presencia de factores de riesgo, particularmente en los mayores de 65 años, como diabetes e hipertensión, puede tener implicaciones importantes en el manejo de los pacientes.

CAPÍTULO XXXII

Terapia respiratoria del COVID-19

Camila Schiavi
Paola Abedrabbo
Esteban Ortiz-Prado[1]

1 Todos los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Hasta el momento, parece que la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria aguda asociada al COVID-19 tiene un comportamiento similar al de la neumonía viral grave. Razón por la cual, invariablemente, un porcentaje de los casos graves terminarán por desarrollar dificultad respiratoria, infiltrados pulmonares difusos y lesión endotelial del capilar pulmonar. Esto hace que sea necesaria más presión para insuflar el sistema respiratorio, debido a la disminución de la distensibilidad pulmonar, generando insuficiencia respiratoria, en un periodo de horas a días (Arbillaga et al. 2020).

Los objetivos generales del abordaje en fisioterapia respiratoria son mejorar la sensación de disnea, así como reducir las complicaciones post infección, preservar la función pulmonar, prevenir y mejorar la disfunción y la discapacidad (Martínez Fuenzalida et al. 2020).

La evidencia científica, con base en los beneficios o los riesgos que la aplicación de las diferentes técnicas y procedimientos de terapia respiratoria tienen en el contexto del COVID-19, es escasa (Hernández et al. 2020).

La administración de oxígeno suplementario es una de las estrategias terapéuticas más utilizadas en el mundo para el tratamiento primario de la hipoxemia. Su aplicación se cuantifica en porcentaje de la fracción de oxígeno (FiO_2). El objetivo de la terapia con oxígeno es mantener los niveles de saturación arterial de O_2 alrededor del 96 % (Chica-Meza et al. 2020). Durante la terapia con O_2 se debe evitar la hiperoxemia, debido a que altos niveles en la presión arterial de oxígeno aumentan la toxicidad relacionada con la liberación de especies reactivas de oxígeno, provocando lesión en el pulmón, la retina o en el sistema nervioso central. Una de las complicaciones por el uso de altos valores de FiO_2 por un tiempo prolongado puede ocasionar atelectasias por absorción (Hernández et al. 2020).

Fase de confinamiento

En pacientes con síntomas leves causados por SARS-CoV-2, la fisioterapia respiratoria no ha mostrado mejoría en los principales síntomas, como fiebre o febrícula, fatiga generalizada, dolor muscular, tos seca y otras molestias (Arbillaga et al. 2020).

Las técnicas de fisioterapia respiratoria a aplicar en este contexto, especialmente el drenaje de secreciones y las modificaciones de los flujos espiratorios, deben considerarse de alto riesgo, debido a que producen y expanden a 1 metro

microgotas de un diámetro promedio > 10µm, lo cual podría aumentar el riesgo de transmisión (Arbillaga et al. 2020).

En este período, el uso de dispositivos o instrumentos coadyuvantes a las técnicas también deben ser considerados de alto riesgo, debido al impacto directo de las microgotas (Hernández et al. 2020).

La terapia respiratoria se basa en promover mantenerse activo el mayor tiempo posible, evitando largos períodos de sedestación o inmovilidad. Se realizará ejercicio físico a diario y estará contraindicado en pacientes que tengan fiebre (Hernández et al. 2020).

Ingreso hospitalario

Para los pacientes con COVID-19 que se encuentren ingresados, se valorará de forma exhaustiva, individualizada y consensuada la necesidad de fisioterapia respiratoria (Arbillaga et al. 2020).

Un estudio realizado por Arbillaga y colaboradores indica que los pacientes hospitalizados por la enfermedad causada por SARS-CoV-2 con una radiografía de tórax donde no existe la presencia de consolidación exudativa, sino que transcurre más como una inflamación del tejido alveolar, generando tos seca, las técnicas de fisioterapia respiratoria no estarían indicadas (Arbillaga et al. 2020).

Según la evidencia actualizada, hasta un 34 % de los pacientes con COVID-19 presentan tos productiva, donde las técnicas de drenaje de secreciones podrían ser beneficiosas para eliminar secreciones (Díaz Lobato et al. 2020).

Agudización o período crítico

En pacientes con presencia de consolidación exudativa, hipersecreción o dificultad para eliminar secreciones, se pueden indicar técnicas de fisioterapia respiratoria, como aspiración mecánica cerrada, aplicación de compresiones manuales y el uso de los dispositivos oscilantes del flujo (Díaz Lobato et al. 2020).

Según la Asociación de Fisioterapeutas de Cuidados Respiratorios en Reino Unido, se puede decidir la necesidad de aplicar técnicas de drenaje bronquial en pacientes infectados por SARS-CoV-2, si se cumplen los criterios (Arbillaga et al. 2020):

- Evidencia de retención de secreciones con dificultad para expectorar.
- Ineficacia de la tos o de la capacidad de drenaje.
- Pacientes diagnosticados de COVID-19 con hipoxemia severa que requiera intubación.

Fase de recuperación y alta hospitalaria

Al momento del alta, los pacientes con COVID-19 puede que experimenten un desacondicionamiento físico, disnea secundaria al ejercicio y atrofia muscular similar. Las principales intervenciones de fisioterapia respiratoria en este tipo de situaciones se basarán en: educación al paciente, ejercicio aeróbico, ejercicios de fuerza y entrenamiento, técnicas de drenaje de secreciones y ventilatorias, si las manifestaciones clínicas del paciente lo requiriera (Díaz Lobato et al. 2020).

Conclusión

Las técnicas de drenaje de secreciones o ventilatorias tendrán como objetivo reeducar el patrón respiratorio, mejorar la ventilación, movilizar el tórax y favorecer el drenaje de secreciones, sobre todo en aquellos pacientes con patología crónica previa al COVID-19 o que tengan una capacidad pulmonar reducida a causa de la enfermedad.

La terapia respiratoria debe ser individualizada para cada paciente, dependiendo de los síntomas y el contexto en el que se encuentre.

CAPÍTULO XXXIII

Terapias alternativas del COVID-19

Sebastián Encalada[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

El SARS-CoV-2 causante de enfermedad respiratoria aguda COVID-19, descubierto en Wuhan, China, en diciembre 2019, se caracteriza por un síndrome respiratorio con síntomas parecidos al resfriado común, como fiebre, tos seca, fatiga, dificultad para respirar y, en casos más severos, neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda y la muerte, en pacientes con factores de riesgo (Halaji et al. 2020).

Desde su aparición, varios tratamientos han surgido como posibles opciones terapéuticas para combatir la enfermedad, las cuales, con el tiempo y la nueva evidencia, han ido perdiendo validez científica. Como ejemplos claros están el uso de hidroxicloroquina y cloroquina, que en estudios in vitro demostraron disminuir la carga viral del virus (M. Wang et al. 2020). Esto causó que el uso de dichos fármacos se popularice, aumentando la demanda y automedicación y resultando en un riesgo para la salud. Además, provocó un aumento en las complicaciones cardiovasculares de la hidroxicloroquina y una escasez del fármaco en las farmacias, poniendo en riesgo a pacientes con patologías en la cuales este fármaco es ampliamente usado, como en la malaria, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico (Tang W. et al. 2020).

Entre otros fármacos, la ivermectina, ampliamente utilizada por más de 30 años para el tratamiento de enfermedades tropicales como la malaria, ganó popularidad rápidamente por un estudio que reportó que este fármaco puede ser un inhibidor de la replicación viral del SARS-CoV-2 (Caly et al. 2020). Además, la ivermectina inhibe la replicación in vitro de algunos virus de ARN monocatenarios positivos como dengue, zika, fiebre amarilla y otros (Caly et al. 2020). Por todo esto, y sumando su seguridad y costo, ha sido un medicamento utilizado en gran medida en países en vías de desarrollo. Por lo cual, varios estudios se desarrollaron para tratar de demostrar su efectividad clínica. Sin embargo, en ningún estudio fue evidente su beneficio y, hasta el momento, no existe recomendación para el uso de ninguno de estos fármacos como tratamiento ante COVID-19 (Chaccour et al. 2020; Tang W. et al. 2020).

Por otro lado, diferentes tratamientos farmacológicos han demostrado ser efectivos y se han puesto ya en práctica, para disminuir la mortalidad y estancia hospitalaria. Por ejemplo, el uso de dexametasona y otros corticoides, en los cuales algunos ensayos clínicos aleatorios están a favor del uso de glucocorticoides en pacientes con COVID-19 hospitalizados.

En un metaanálisis, en el cual se incluyeron siete ensayos, analizando un total de 1 703 pacientes hospitalizados en estado crítico, el uso de glucocorticoides

redujo la mortalidad en 28 días, comparándolo con el tratamiento estándar o placebo, además de encontrarse pocos efectos adversos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que no se encontró beneficio del uso de glucocorticoides en pacientes que no requieren oxígeno ni soporte ventilatorio (Recovery Collaborative Group et al. 2020). Desde entonces, se ha recomendado el uso de glucocorticoides para el manejo en pacientes hospitalizados, mas no en los ambulatorios.

Otro medicamento que ha demostrado beneficio es el Remdesivir. Este es un nuevo fármaco análogo de nucleótidos, el cual en ensayos in vitro ha demostrado tener actividad contra el SARS-CoV-2 (Wang M. et al., 2020). Al momento existe más evidencia sobre el beneficio de este fármaco, en especial en pacientes graves, en los cuales no se necesita oxígeno suplementario de alto flujo o soporte ventilatorio (Beigel et al. 2020). En un ensayo multinacional, controlado y aleatorio con Remdesivir y placebo en el cual se incluyeron 1 059 pacientes COVID-19 positivos y con compromiso pulmonar evidente (el 89 % tenía enfermedad grave y el 26 % ventilación mecánica invasiva), el uso de Remdesivir resultó en una mejor recuperación y menor estancia hospitalaria (de 11 días, comparada con 15 días del grupo placebo) (Beigel et al. 2020).

En contraste, otro estudio doble ciego aleatorio realizado en China, con 237 pacientes con COVID-19 severo, el tiempo de recuperación no fue estadísticamente significativo, comparando Remdesivir con placebo después de 10 días (Y. Wang et al. 2020).

Es cierto que la mayoría de los ensayos han demostrado solo resultados preliminares y son necesarios más estudios para poder considerar a ciencia cierta la efectividad de algún tratamiento considerando sus riesgos y beneficios. Por lo que, hasta el momento, no contamos con un tratamiento específico para combatir esta pandemia que cada vez se lleva consigo más vidas humanas.

Ante una población desesperada y muertes en aumento, la necesidad de un tratamiento es cada vez mayor. La información juega un papel sumamente importante. Los medios de comunicación son el puente principal entre la población, las creencias y las opiniones, las cuales muchas veces valen más que la recomendación de un profesional.

La desinformación sobre temas de salud no es novedad y es algo que vivimos los médicos en nuestro día a día (Waszak et al. 2018). Ante una creciente exponencial del Internet y la tecnología en los últimos años, la forma en la que recibimos información ha cambiado totalmente. Está demostrado que la información falsa llega a nosotros más rápido que la información verdadera o científicamente comprobada (Y. Wang et al. 2019). Esto tiene repercusión en la salud pública. Como ejemplos claros, tenemos las campañas antivacunas, que han ganado gran popularidad en las redes sociales, promoviendo ideologías falsas.

Entre las principales, están las creencias de que la vacunación causa autismo. Sin ningún tipo de evidencia científica, millones de niños en el mundo dejaron de ser vacunados, ocasionando rebrotes de enfermedades como el sarampión y

la rubéola (Wang Y. et al. 2019). Y así, un sinnúmero de noticias falsas relacionadas con la salud pueden influenciar de manera negativa en la sociedad y aumentar los problemas de salud pública (Wang Y. et al. 2019). Más aún en tiempos de desesperación por la pandemia del SARS-CoV-2, en la cual ciegamente buscamos esperanza en algún tratamiento milagroso que pueda combatir la enfermedad y evitar una tragedia. Por lo que la información sobre los tratamientos que milagrosamente curan el COVID-19 ha aumentado en popularidad y la industria farmacéutica ha sabido aprovechar esta oportunidad.

Vitamina C

Entre los tratamientos más populares, tenemos la Vitamina C. Conocida también como ácido L- ascórbico, su característica es su solubilidad en el agua. Está presente en algunos alimentos de forma natural, puede ser agregada artificialmente a otros y la podemos encontrar además como suplementos nutricionales. Nosotros, como seres humanos, no podemos sintetizar esta vitamina, lo que la convierte en un componente esencial para nuestra dieta diaria (Li y Schellhorn 2007).

La vitamina C es necesaria para diversos procesos bioquímicos en nuestro organismo, como la síntesis del colágeno, algunos neurotransmisores, L-carnitina, además del metabolismo de las proteínas (Carr y Frei 1999; Li y Schellhorn 2007). El colágeno actúa como componente esencial en algunos tejidos, principalmente en el tejido conectivo, de suma importancia para la cicatrización de heridas. Además, la vitamina C tiene propiedades antioxidantes importantes, jugando un papel fisiológico clave (Jacob y Sotoudeh 2002). Varios estudios se han desarrollado para demostrar el efecto antioxidante de la vitamina C en enfermedades en las cuales el estrés oxidativo juega un papel crucial, como en ciertos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares (Jacob y Sotoudeh 2002). Además, juega un papel importante en la función inmunológica por sus funciones biocinéticas y antioxidantes, y mejora también la absorción del hierro no hemo (Gershoff 1993; Jacob y Sotoudeh 2002).

Por otro lado, una ingesta insuficiente de vitamina C causa una enfermedad denominada escorbuto, caracterizada por fragilidad capilar, fatiga y debilidad generalizada del tejido conectivo (Olmedo et al. 2006). Su absorción intestinal está regulada al menos por un transportador específico, el cual es dosis dependiente (Jacob y Sotoudeh 2002). Algunos estudios *in vitro* han demostrado que la vitamina C en su fase oxidada ingresa al espacio intracelular por medio de transportadores de glucosa y posteriormente se reduce a ácido ascórbico. Al consumir vitamina C, el cuerpo controla sus concentraciones plasmáticas y tisulares. De las cuales, con una ingesta de aproximadamente 30 a 180 mg/ día, el 70 % al 90 % aproximadamente se absorbe. Sin embargo, es de suma importancia entender y recalcar que con dosis superiores a 1g/ día, la absorción desciende al menos un 50 % y el ácido ascórbico que no fue metabolizado se excreta por la orina (Jacob y Sotoudeh 2002).

En estudios farmacocinéticos podemos encontrar que dosis orales de 1,25 g/día pueden producir concentraciones plasmáticas máximas de 135 micromol/L, las cuales son dos veces más altas que las producidas al consumir 200 a 300 mg/día en alimentos ricos en vitamina C (Jacob y Sotoudeh 2002). Este modelo predice que inclusive a dosis altas de 3 g de ácido ascórbico tomadas cada cuatro horas podrían producir concentraciones plasmáticas máximas de sólo 220 micro mol / L (Jacob y Sotoudeh 2002). Por esta razón, aunque tomemos dosis muy altas de vitamina C al día, su concentración plasmática no es significativamente mayor y el porcentaje no absorbido simplemente será excretado por la orina. Las recomendaciones de vitamina C están basadas en las funciones biológicas y antioxidantes en los glóbulos blancos y son más altas que la cantidad requerida para la protección contra deficiencia (Jacob y Sotoudeh 2002) (Francescone y Levitt 2005; Medicine 2000). En la siguiente tabla se especifican las recomendaciones diarias:

Tabla XXXIII-1

Recomendaciones para la ingesta diaria de vitamina C

Edad	Hombre	Mujer	Embarazo	Lactancia
0-6 meses	40 mg	40 mg		
7-12 meses	50 mg	50 mg		
1-3 años	15 mg	15 mg		
4-8 años	25 mg	25 mg		
9-13 años	45 mg	45 mg		
14-18 años	75 mg	65 mg	80 mg	115 mg
19 + años	90 mg	75 mg	85 mg	120 mg

Fuente: (Medicine, 2000).

Entre las principales fuentes de vitamina C, tenemos las frutas y verduras. Por ejemplo, las frutas cítricas, tomates y las papas son de los principales contribuyentes de vitamina C (Medicine 2000). Otras fuentes de vitamina C que encontramos son los pimientos rojos y verdes, kiwi, brócoli, fresas, coles y melón (Medicine 2000). Es importante tener en cuenta que el contenido de vitamina C puede ser reducido por el almacenamiento prolongado y la cocción, debido a que el ácido ascórbico, como mencionamos anteriormente, es soluble en agua y puede ser destruido con el calor (Weinstein et al. 2001).

Por todas sus propiedades antes mencionadas, en especial su efecto antioxidante y su función en el sistema inmune, se ha promocionado a la vitamina C como tratamiento para prevenir o tratar varias enfermedades, incluida la enfermedad del COVID-19.

Entre las más conocidas está el resfriado común, caracterizado por ser una enfermedad autolimitada causada por varias familias de virus. El término resfriado común es usado para describir una enfermedad aguda de las vías respiratorias altas, que no tiene relación con otras patologías como influenza, bronquitis aguda, faringitis, rinosinusitis bacteriana, entre otras (Heikkinen y Järvinen 2003). Es una enfermedad muy común con un promedio de cinco a siete episodios por año en niños preescolares y de dos a tres episodios en la edad adulta (Monto 1994). Desde hace mucho tiempo, en la década de los 70, un estudio sugirió que la vitamina C podrían tratar o prevenir esta patología (Pauling 1971). Sin embargo, hoy en día existe ya un sinnúmero de estudios controlados en los cuales se ha desacreditado esta teoría con medicina basada en la evidencia (Douglas et al. 2007; Douglas y Hemilä 2005).

A pesar de toda la evidencia que existe, al momento se sigue utilizando la vitamina C como tratamiento de esta patología y aún es tema de debate entre muchos profesionales de la salud. En una revisión Cochrane realizada en 2007 en el cual se analizaron estudios controlados con vitamina C 200mg/día y placebo como tratamiento o profilaxis en contra del resfriado común, se encontró que el uso profiláctico de vitamina C no reduce el riesgo de contraer un resfriado común en la población general (Douglas et al. 2007). Por otra parte, cuando la vitamina C fue tomada después de la aparición de los síntomas, esta no redujo el tiempo ni la gravedad de los síntomas (Douglas et al. 2007).

Como se dijo con anterioridad, la aparición del nuevo SARS-CoV-2 a nivel mundial generó pánico en la población, llevando a tomar decisiones desesperadas para evitar y prevenir el contagio, utilizando la vitamina C como profilaxis para evitar contagio y posible tratamiento una vez contraída la enfermedad, sin evidencia alguna de su beneficio. Al momento se encuentran en proceso algunos estudios del uso de vitamina C en COVID-19 (Virginia Commonwealth University 2020; Desai 2020; Lancaster General Hospital 2020). Sin embargo, no existe evidencia alguna que demuestre que la vitamina C sirve como profilaxis o tratamiento para combatir esta nueva enfermedad y, por lo tanto, no debería ser recomendado para su uso (Fowler et al. 2019).

Inmunomoduladores Naturales

Otro de los tratamientos que se han popularizado en redes sociales y medios de comunicación es el de los inmunomoduladores naturales, fármacos con poca evidencia sobre supuestos efectos como moduladores biológicos de la respuesta inmune. Algunos de estos productos naturales se venden sin receta médica y tienen muchos seguidores que, fieles a sus supuestos efectos, los compran para «mejorar la respuesta inmunitaria».

Este tipo de fármacos se hipotetiza que tienen propiedades antioxidantes y hasta la capacidad de rejuvenecer, premisa que hasta el momento no ha sido demostrada con evidencia científica rigurosa (BIRM® 2021).

En el Ecuador, se promocionan estos productos con la falsa idea de que pueden prevenir enfermedades, usando una estrategia no explicada que supuestamente balancea el sistema inmune y aumenta las "defensas", y así, supuestamente, previene la entrada de infecciones (BIRM® 2021).

En el país existe un producto muy promocionado. Este es un medicamento natural que viene de la planta amazónica dulcamara, de nombre científico Solanum dulcamara L. Como se mencionó anteriormente, promueve un aparente refuerzo al sistema inmunológico. Su creador afirma públicamente que su producto puede ayudar con éxito al tratamiento de enfermedades como VIH, cáncer, lupus, psoriasis, entre otras (BIRM® 2021). Sin embargo, esta información no tiene ningún tipo de sustento científico, estudios o aprobación de uso como tal para tratamiento de enfermedades.

Dentro de los pocos estudios indexados de este fármaco, existe uno realizado en modelos animales que demuestra que induce un efecto antiproliferativo y anti-invasivo sobre las células cancerígenas (Jaramillo y Daniela 2017).

Por tener todas estas características «milagrosas», fue ampliamente publicitado y promocionado como un inmunomodulador importante y efectivo. De esta manera, lo recomendaron muchos médicos y no médicos como terapias alternativas coadyuvantes a las existentes para COVID-19. Sin embargo, actualmente no existe ningún estudio que respalde su uso directamente sobre esta enfermedad, tampoco se conoce aprobación alguna para incluirlo como parte del tratamiento estándar y no se ha evidenciado si tiene o no algún tipo de resultado positivo en esta enfermedad específicamente. Por lo que esta popular terapia alternativa no debería recomendarse como profilaxis o tratamiento.

Dióxido de cloro

Otro tratamiento considerado «milagroso» sin evidencia clínica, y gran generador de polémica y críticas, es el dióxido de cloro. El dióxido de cloro, o CDS por sus siglas en inglés (*chlorine dioxide solution*), ha sido ampliamente vendido y utilizado por ser supuestamente la cura milagrosa para el COVID-19. Es un producto que se obtiene después de agregar agua al clorito de sodio, posterior a lo cual se obtiene ácido cloroso y finalmente dióxido de cloro. La función principal de este producto y de sus derivados, como el clorito de sodio y el hipoclorito de sodio, es la desinfección en distintos procesos industriales, ya que posee un gran efecto oxidante (Burela et al. 2020).

No está claro dónde se originó la teoría de que sirve para tratar la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, pero ha sido un tratamiento recomendado a voces entre familiares y amigos durante este tiempo de pandemia, siendo la tecnología un enemigo para la salud por la velocidad en la difusión de noticias falsas.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) resalta y aclara que, por ningún motivo, se recomienda el uso del dióxido de cloro y sus derivados para

tratar o prevenir el COVID-19 (OPS 2021). En un estudio en el cual se trató de realizar una revisión sistemática buscando estudios en proceso o que describan el uso de dióxido de cloro para tratamiento de enfermedades, se encontró que no existe hasta la fecha ningún ensayo en desarrollo o publicado acerca de la aplicación del dióxido de cloro hacia alguna patología, y menos en COVID-19 (Burela et al. 2020).

La FDA, por sus siglas en inglés (Food and Drug Administration), ha alertado a la población sobre intoxicaciones por el consumo dióxido de cloro, teniendo repercusión en la salud, como desequilibrio electrolítico, arritmias, insuficiencia hepática aguda, anemia hemolítica, vómito y diarrea severa, entre otras (Commissioner 2020).

Finalmente, con base en esta revisión, hasta el día de hoy no existe ningún tratamiento eficaz para el tratamiento de COVID-19. Nuestra mejor arma en esta pandemia sigue siendo el lavado de manos, el distanciamiento social y el uso de cubreboca (CDC 2021). Es de suma importancia promover la ciencia y la medicina basada en la evidencia, siempre apegados a la ética médica y al principio de primero no hacer daño, y no promover la pseudociencia y los tratamientos que prometen sin sustento curar enfermedades milagrosamente.

CAPÍTULO XXXIV

Criterios de alta epidemiológica del COVID-19

Jorge Fabara[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Para recibir el alta hospitalaria en un paciente confirmado de COVID-19, hay que tomar en cuenta algunas consideraciones, como el espacio físico disponible en la casa de salud, los factores de riesgo o comorbilidades que presente el paciente, etc. Cada país tiene sus propios lineamientos y criterios a la hora de clasificar a los pacientes como libres de la enfermedad (ECDC 2021).

A continuación, se presenta un resumen de los criterios utilizados por diferentes países para definir a un paciente como «Curado de COVID-19».

CDC de China en el año 2021

- Afebril por tres días.
- Mejora en síntomas respiratorios.
- Imágenes pulmonares que muestran una absorción con mejoría de las lesiones de inflamación.
- Pruebas de PCR negativas para patógenos del tracto respiratorio (SARS-CoV-2) por dos veces consecutivas con un intervalo de muestreo ≥ 24 horas.
- Después del alta, se recomienda a los pacientes que continúen 14 días de aislamiento y monitoreo de la salud, usen una máscara, vivan en una sola habitación con buena ventilación, reduzcan el contacto cercano con miembros de la familia, coman por separado, mantengan las manos limpias y eviten actividades al aire libre.

Centro Nacional de Enfermedades Infecciosas (NCID) Singapur

Dar de alta al paciente con asesoramiento y seguimiento clínico, si está indicado, y con llamadas de bienestar diarias hasta el día 14 después de la última posible exposición, en las siguientes condiciones (Young 2020):

- Afebril ≥ 24 horas.
- Dos muestras respiratorias negativas al SARS-CoV-2 por PCR en ≥ 24 horas.
- ≥ seis días de la enfermedad, desde el inicio.
- Se ha encontrado una etiología alternativa (por ejemplo: influenza, bacteriemia).
- No es un contacto cercano de un caso de COVID-19.
- No requiere atención hospitalaria por otras razones.

CDC Estados Unidos

La CDC divide sus recomendaciones de alta para pacientes tratados en centros hospitalarios y pacientes no hospitalizados. Es importante recalcar que en ninguno de sus lineamientos se establece una definición de paciente recuperado, solo de condiciones de alta. La última actualización de estas dos guías se realizó el 10 de agosto y el 20 de julio de 2020, respectivamente.

Criterios de alta en centros hospitalarios (CDC 2021)

La estrategia de usar un examen diagnóstico para el alta de un paciente ya no es recomendada, puesto que muchos pacientes en condiciones de alta presentan PCR positiva por largos períodos de tiempo, sin ser contagiosos. Es recomendable utilizar una estrategia basada en la sintomatología del paciente y la severidad de la enfermedad por coronavirus.

Una estrategia basada en el resultado de PCR se puede utilizar en casos individuales, como en pacientes severamente inmunodeprimidos, y tomando una decisión en conjunto con el médico experto. En estos casos, se deberán obtener dos resultados negativos en muestras recolectadas con 24 horas de diferencia.

Pacientes con enfermedad leve a moderada que no sean inmunocomprometidos:

- 10 días desde la primera aparición de los síntomas.
- 24 horas desde la última aparición de fiebre.
- Mejoría de los síntomas.

Pacientes con enfermedad severa a crítica:

- 20 días desde la aparición de los síntomas.
- 24 horas desde la última aparición de fiebre.
- Mejoría de los síntomas.

Criterios de alta en centros no hospitalarios (casas, hoteles, dormitorios o instituciones destinadas a aislamiento) (CDC 2021)

- 10 días desde el inicio de los síntomas.
- 24 horas sin fiebre (anteriormente, 72 horas).
- Mejoría de otros síntomas (anteriormente, «mejoría de síntomas respiratorios»).
- Pacientes con PCR positiva asintomáticos.
- 10 días después de la primera prueba positiva.

ECDC

- Tiempo mínimo de ocho días desde el inicio de los síntomas para poder dar el alta.
- Los criterios de alta se deben basar más en la clínica del paciente que en los exámenes de laboratorio.
- Si en un hospital existen recursos suficientes para realizar una PCR, se debe esperar que dos de estas, con muestras tomadas con un intervalo no menor de 24 horas, tengan un resultado negativo. Sin embargo, si no existen recursos suficientes, se puede considerar dar de alta a una persona que ha mostrado una mejoría en sus síntomas (fiebre, síntomas respiratorios y signos de inflamación pulmonar en estudios de imagen).

En esta actualización, se especifica con más detalle el cuidado post-alta del paciente para evitar nuevos contagios (ECDC 2021):

- Tomando en cuenta los días internados en el hospital, los pacientes deben permanecer en aislamiento durante ocho días desde el inicio de los síntomas, si se trata de un caso moderado, y 14 días en casos graves.
- Si el paciente estuvo ese número de días en el hospital, al ser dado de alta, debe permanecer al menos tres días en aislamiento, o hasta no presentar fiebre, y que sus síntomas mejoren.
- En caso de que el paciente sea trasladado a un lugar de población cerrada, como un asilo, debe permanecer en aislamiento ocho días y no haber tenido fiebre ni síntomas durante mínimo tres días.
- En el caso de pacientes inmunodeprimidos, el paciente debe permanecer 14 días en aislamiento desde el inicio de los síntomas, además de no haber tenido fiebre ni síntomas clínicos por un tiempo mínimo de tres días.

Ecuador (MSP 2021)

- **Casos confirmados:** Cumplir al menos diez (10) días contados a partir de la fecha de la aparición de los síntomas, más al menos tres (3) días sin fiebre, sin el uso de antipiréticos y sin sintomatología respiratoria. Número mínimo de días en aislamiento trece (13) días.
- **Sintomáticos respiratorios:** algunos pacientes pueden presentar tos post-infección que dure más que el período de contagio, por lo que en este caso deberán continuar con el aislamiento 21 días.
- **Casos confirmados asintomáticos:** el aislamiento será de diez (10) días después del resultado positivo para COVID-19.
- **Caso probable asintomático:** el aislamiento será de diez (10) días después de la fecha de exposición con un caso positivo para COVID-19.

- **Contactos:** el aislamiento será de diez (10) días luego del contacto con el caso confirmado o probable de COVID-19. Si estuvo en contacto con un caso sospechoso que se descartó, hay que culminar el aislamiento de manera inmediata.

Como se mencionaba previamente, los criterios de alta hospitalaria van a depender del Gobierno y las normas antepuestas por cada país o región, aunque no difieren mucho; en general todos se fundamentan en las mismas bases; pacientes afebriles >24 horas, presentar mejoras en síntomas respiratorios, tener al menos dos muestras PCR negativas y no presentar comorbilidades o complicaciones.

La infección por SARS-CoV-2 puede tener diferentes grados de severidad (leve, moderado y severo), dependiendo de varios factores. En los casos leves y ciertos moderados, los pacientes deberán cumplir aislamiento preventivo obligatorio, el mismo que también requiere de criterios para su alta epidemiológica para evitar el contagio.

El primer paquete técnico de orientación de la OMS para el tratamiento clínico del nuevo coronavirus se publicó a principios de enero de 2020, poco después de que se informara por primera vez de un grupo de casos de neumonía atípica en Wuhan, República Popular de China (ProMED 2019), e incluyó recomendaciones sobre cuándo un paciente con COVID-19 ya no se considera infeccioso. La recomendación inicial para confirmar la eliminación del virus y, por lo tanto, permitir el alta del aislamiento, requería que un paciente se recuperara clínicamente y que tuviera dos resultados de RT-PCR negativos en muestras secuenciales tomadas con al menos 24 horas de diferencia (WHO 2020). Esta recomendación se basó en el conocimiento y la experiencia con coronavirus similares, incluidos los que causan SARS y MERS (WHO 2015).

Dentro de la guía provisional sobre manejo clínico de COVID-19 publicada el 27 de mayo de 2020, la OMS actualizó los criterios para el alta del aislamiento como parte de la vía de atención clínica de un paciente con COVID-19. Estos criterios se aplican a todos los casos, independientemente del lugar de aislamiento o la gravedad de la enfermedad.

Criterios para dar de alta a los pacientes del aislamiento (es decir, descontinuar las precauciones basadas en la transmisión), sin requerir una nueva prueba (WHO 2020):

- Para pacientes sintomáticos: 10 días después del inicio de los síntomas, y por lo menos 3 días adicionales sin síntomas (incluyendo fiebre y síntomas respiratorios).
- Para casos asintomáticos: 10 días después de la prueba positiva para SARS-CoV-2.

Por ejemplo, si un paciente tuvo síntomas durante dos días, entonces el paciente podría salir del aislamiento después de 10 días + 3 = 13 días, desde la fecha

de inicio de los síntomas. Un paciente con síntomas durante 14 días puede ser dado de alta 14 días + 3 días = 17 días después de la fecha de inicio de los síntomas; Un paciente con síntomas durante 30 días puede ser dado de alta 30 + 3 = 33 días después del inicio de los síntomas.

Los diferentes países también optan por seguir utilizando las pruebas como parte de los criterios de alta. Si es así, se puede utilizar la recomendación inicial de dos pruebas de PCR negativas separadas por al menos 24 horas. En Ecuador se siguen los criterios antepuestos por la OMS (WHO 2021).

Una vez recibida el alta epidemiológica, se recomienda dar seguimiento a los pacientes, ya que, según un estudio publicado por la Universidad de Wuhan, China (Xing 2020), se encontró que dos (3,23 %) de 62 pacientes ya recuperados resultaron positivos para SARS-CoV-2, lo que nos indica que podría existir la posibilidad de que un una pequeña proporción de pacientes clínicamente recuperados puede aún portar una pequeña cantidad del virus, que es difícil de detectar o que se encuentre dentro del 3 % probable del margen de falsos negativos que pueden dar el estándar de referencia RT- PCR (Xie 2019).

Una pequeña proporción de pacientes recuperados puede tener una detección de virus positiva después del alta, y la positividad no significa necesariamente que el paciente siga transmitiendo el virus. Estos hallazgos necesitan más investigación y, por lo tanto, se sugiere la vigilancia posterior al alta (Xing 2020).

La tendencia actual en las guías internacionales y de algunos países ha demostrado un cambio en los criterios de alta, inicialmente basados en el uso de exámenes diagnósticos, por una estrategia basada en los síntomas y su evolución. Es importante reconocer que no existe suficiente evidencia científica que determine exactamente en qué punto el virus deja de transmitirse y ser infeccioso. La evidencia encontrada aclara que un resultado positivo en la RT-PCR no implica que el virus detectado tenga material genético capaz de replicarse e infectar a otra persona (Jefferson 2020).

El uso de la RT-PCR negativa para determinar que un paciente se ha curado de COVID-19 implica grandes gastos para los países y representa dificultades para el control y seguimiento de los pacientes, por lo que al momento de hacer un análisis costo-beneficio, esta estrategia no es la mejor.

Las guías actuales están en constante evolución y, conforme se presente nueva evidencia científica, se podrán establecer nuevas definiciones, criterios comunes y conceptos universales de recuperación y alta epidemiológica.

CAPÍTULO XXXV

Vacunas contra la amenaza del COVID-19

Andrés López-Cortés[1]
Nikolaos C. Kyriakidis
Jorge Eduardo Vásconez
Alejandra Barreto Grimaldos
Esteban Ortiz-Prado[2]

1 Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE, Quito, Ecuador. Latin American Network for the Implementation and Validation of Clinical. Pharmacogenomics Guidelines (RELIVAF-CYTED), Madrid, España.

2 El resto de autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Desde la publicación de la secuencia del genoma del SARS-CoV-2, el 11 de enero de 2020, se propuso un esfuerzo de velocidad y magnitud sin precedentes para desarrollar una vacuna contra la enfermedad. Las primeras opiniones científicas predijeron que tomaría al menos un año a un año y medio obtener una vacuna COVID-19 aprobada para su uso en los Estados Unidos. Aún así, los avances recientes en el campo han hecho posible la emisión de autorizaciones de uso de emergencia (AUE) por parte de varias agencias reguladoras de medicamentos nacionales e internacionales para diferentes candidatos a vacunas contra el SARS-CoV-2, en menos de un año desde que se publicó la secuencia del genoma del virus (AEP 2020).

Una vacuna ideal contra el COVID-19 debe cumplir con los siguientes requisitos: que proteja no solo de enfermedades graves, sino también reducir el riesgo de infección asintomática en toda la población vacunada, incluyendo a individuos inmunodeprimidos, niños y adultos mayores. A su vez, una vacuna ideal debe provocar una fuerte respuesta inmunitaria, tanto de memoria como celular, siendo estas, preferiblemente, de largo plazo luego de un número mínimo de inoculaciones o dosis de refuerzo. También es fundamental que la o las empresas de fabricación pueda aumentar la producción para producir miles de millones de dosis al año y tener el potencial de hacerlo fácilmente accesible para las campañas de vacunación en todo el mundo, a un precio asequible y por tiempo ilimitado (AEP 2020).

Cuatro diferentes iniciativas se encuentran entre las principales fuentes de financiamiento que permitieron el desarrollo de varios candidatos de vacunas COVID-19. Una de las primeras fuentes de financiación fue la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), una asociación mundial sin fines de lucro que tiene como objetivo proporcionar fondos para las vacunas para detener las epidemias emergentes. Otra inyección vital de fondos provino de la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (BARDA), que ha asignado varios millones de dólares a los principales candidatos a vacunas y otros tratamientos prometedores contra COVID-19. Más recientemente, la Operación Warp Speed del gobierno de EE.UU. invirtió más de mil millones de dólares para financiar el desarrollo de ocho candidatos de vacunas líderes para acelerar su evaluación, aprobación y fabricación para ese país. Finalmente, GAVI, una alianza de vacunas de acceso global, CEPI y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han lanzado la iniciativa COVAX (Acceso a la Vacuna contra el Coronavirus) para garantizar el acceso equitativo de las vacunas COVID-19 a los países no autofinanciados que carecen de los recursos para obtener temprano estas vacunas.

Según el comunicado de la OMS del 10 de febrero de 2021, hay 68 vacunas candidatas en ensayos clínicos en humanos y más de 170 candidatas en desarrollo preclínico en todo el mundo (WHO 2020). Entre las 68 vacunas evaluadas clínicamente, encontramos 21 candidatos principales que ya han ingresado a ensayos clínicos de Fase 3 en un esfuerzo de desarrollo de vacunas expedito sin precedentes (WHO 2021).

Diferentes grupos de investigación han empleado tecnologías de plataforma para desarrollar sus candidatos a vacunas. Sin embargo, no es de extrañar que los primeros candidatos para entrar en los ensayos clínicos de Fase 3 han utilizado estrategias de implementación rápida; a saber, plataformas de ácido nucleico (Comirnaty and Spikevax), plataformas de vectores virales no replicativos (Covishield, Sputnik V, Convidecia o la vacuna de J&J-Janssen), virus inactivados (Coronavac, Sinopharm BIBP COVID-19, Covaxin o Covivac) o vacunas de subunidades recombinantes (Zifivax, Soberana, Novovax, entre otras). Otras estrategias tradicionales de desarrollo de vacunas, como aquellas con virus atenuados, aunque históricamente han conducido a vacunas muy exitosas contra enfermedades virales (Hendriks y Blume 2013; Minor 2015), requieren largos procesos de cultivo celular para lograr cepas atenuadas. Es muy posible que las vacunas contra la COVID-19 de segunda generación demuestren la capacidad de provocar respuestas de memoria más sólidas y más largas con solo una inmunización (Jeyanathan et al. 2020).

A continuación, discutimos las diferentes estrategias que se utilizaron para el desarrollo de vacunas y proporcionamos una descripción general de los principales candidatos a vacunas actuales contra el SARS-CoV-2.

Estrategias y plataformas de desarrollo de vacunas

Desde el 14 de mayo de 1796, cuando Edward Jenner realizó la emblemática inoculación experimental de un niño de ocho años con pus obtenido de una lechera infectada con viruela, la vacuna generó inmunización contra esa enfermedad, y la vacunación demostró ser una historia exitosa en Medicina. Las estrategias tradicionales de desarrollo de vacunas, aunque han demostrado ser eficientes para una serie de patógenos, lentamente están dando espacio a técnicas más sofisticadas que involucran ingeniería genética, agregando nuevas opciones en las estrategias de diseño de vacunas (Plotkin 2014).

Cada una de estas estrategias presenta su propio conjunto de ventajas y desafíos, como se muestra en la (Tabla XXXV-1). Sin embargo, hay dos objetivos principales que cualquier estrategia debe lograr: la seguridad de la vacuna y la producción de sólidas respuestas inmunes adaptativas que conduzcan a la protección a largo plazo contra variantes del patógeno con –idealmente– una dosis de la vacuna.

La gran mayoría de las vacunas aprobadas se centraron tradicionalmente en la inducción de anticuerpos neutralizantes contra el patógeno diana, con el objetivo de conferir inmunidad esterilizante a los individuos vacunados. No obstante, un creciente cuerpo de evidencia sugiere que las respuestas mediadas por células T contra el SARS-CoV-2 son extremadamente importantes y más duraderas que la inmunidad de las células B (Gallais et al. 2020; Sekine et al. 2020). Por lo tanto, las estrategias de vacuna que inducen fuertes respuestas celulares, además de la inmunidad humoral, presentan una ventaja significativa en la actual pandemia.

Vacunas de patógenos atenuados

La estrategia de vacuna tradicional de administración de patógenos atenuados fue desarrollada por primera vez en bacterias por Pasteur en 1880 (Cadeddu 1985). En los años inmediatamente posteriores a la Segunda Guerra Mundial, Enders y sus colegas desarrollaron técnicas de cultivo prolongado de virus para atenuar las cepas virales. Se produjo una explosión de interés en el desarrollo de vacunas y se condujo a la producción de algunas de ellas: contra el sarampión, las paperas, la rubéola y la poliomielitis (Enders et al. 1949). El éxito de esta estrategia radica principalmente en el hecho de que, al administrar una versión viva del patógeno, imita casi con precisión la infección natural sin causar la enfermedad. Un ejemplo ilustrativo de su eficacia es el hecho de que, en los años anteriores a la producción e implementación de la vacuna contra el sarampión en los Estados Unidos, la incidencia media de sarampión fue de 900 000 casos por año, en contraste con los menos de 100 casos por año reportados en las últimas décadas (Ehreth 2003).

Normalmente, para lograr cepas atenuadas de un patógeno, se requieren cultivos celulares o animales exhaustivamente largos. Otro inconveniente de esta estrategia es que las vacunas atenuadas no se pueden aplicar a individuos inmunosuprimidos, ya que el agente atenuado encuentra el nicho para multiplicarse de manera incontrolada y, en casos raros, revierte a un fenotipo salvaje que causa una enfermedad grave. Paradójicamente, las estrategias de vacunas de patógenos atenuados nos han proporcionado la vacuna más rápida producida hasta ahora. En 1963, la hija de Maurice Hilleman, Jeryl Lynn, desarrolló parotiditis. Su padre, un vacunólogo que trabaja para Merck & Co., aisló el virus de las paperas de su garganta. Durante los meses siguientes, «debilitó» sistemáticamente la cepa aislada pasándola en cultivos celulares. En los dos años siguientes, se llevaron a cabo ensayos en humanos con la cepa atenuada y Merck autorizó la vacuna en diciembre de 1967.

No es sorprendente que ningún candidato a vacuna contra el SARS-CoV-2 que utilice esta estrategia haya alcanzado aun etapas clínicas preaprobatorias.

Vacunas de patógenos inactivados

Unos años después de la vacuna atenuada contra el cólera producida por Pasteur, Salmon y Smith estaban introduciendo el método de tratamientos térmicos o químicos (es decir, formalina) para inactivar las vacunas de patógenos con el objetivo de abordar estos eventos raros de efectos adversos graves después de la administración de patógenos vivos atenuados (Pliaka et al. 2012; Salmon y Smith 1886). Las vacunas de patógenos inactivados utilizan una forma muerta del patógeno, lo que garantiza un mejor perfil de seguridad que las vacunas vivas atenuadas. Sin embargo, la formalina o los patógenos inactivados por calor a veces pierden su inmunogenicidad, lo que hace que esta estrategia sea menos eficaz que la inmunización con patógenos vivos atenuados. Por consiguiente, las vacunas de patógenos inactivados a menudo no logran inducir respuestas adaptativas celulares a menos que requieran la adición de adyuvantes, los cuales son compuestos específicos que actúan como estimulantes de las células inmunes y como amplificadores de las respuestas inmunitarias.

Vacunas de subunidades

El principio subyacente al desarrollo de las vacunas de subunidades se basó en la observación de que no es necesario administrar todo el patógeno para provocar respuestas inmunes fuertes, sino simplemente un fragmento inmunogénico. Las vacunas de subunidades de proteínas, las vacunas de polisacáridos y conjugados, y las vacunas de partículas similares a virus se consideran formas diferentes de estrategias de administración de subunidades que difieren en la naturaleza química del antígeno administrado, la plataforma utilizada para administrar el antígeno y la necesidad de usar un adyuvante para activar el sistema inmunológico.

Vacunas de subunidades proteicas

Las primeras formas de vacunas de subunidades desarrolladas tenían como objetivo aprovechar temprano la capacidad de los antígenos proteicos para provocar reacciones en el centro germinal y dar lugar a inmunoglobulinas de alta afinidad con cambio de isotipo.

Las vacunas de subunidades proteicas se generan mediante síntesis recombinante de antígenos proteicos o métodos de aislamiento y purificación de proteínas después de cultivar grandes cantidades del patógeno. Esta estrategia elimina la posibilidad de efectos adversos graves, pero con frecuencia plantea la necesidad de aumentar las dosis de refuerzo y optimizar el adyuvante añadido para lograr una inmunización más fuerte y duradera. El antígeno

administrado es captado por células presentadoras de antígeno (APC) activadas con adyuvante y presentado a las células inmunitarias adaptativas.

Uno de los primeros ejemplos de una vacuna acelular fue el antígeno protector del ántrax desarrollado a principios de 1960, pero quizás la respuesta más famosa de esta estrategia son las vacunas de subunidades para la influenza (Brachman et al. 1962; Cate et al. 1977).

La explosión de la ingeniería genética observada en las dos últimas décadas del siglo XX dio como resultado la capacidad de clonar y aumentar la producción de antígenos in vitro. Tales técnicas permitieron la producción de grandes cantidades del antígeno de superficie de la hepatitis B en células de levadura, un avance que condujo a la producción de la vacuna contra la hepatitis B (Valenzuela et al. 1982).

Actualmente, se encuentran en ensayos clínicos en humanos una gran cantidad de candidatos a subunidades de proteínas contra el SARS-CoV-2.

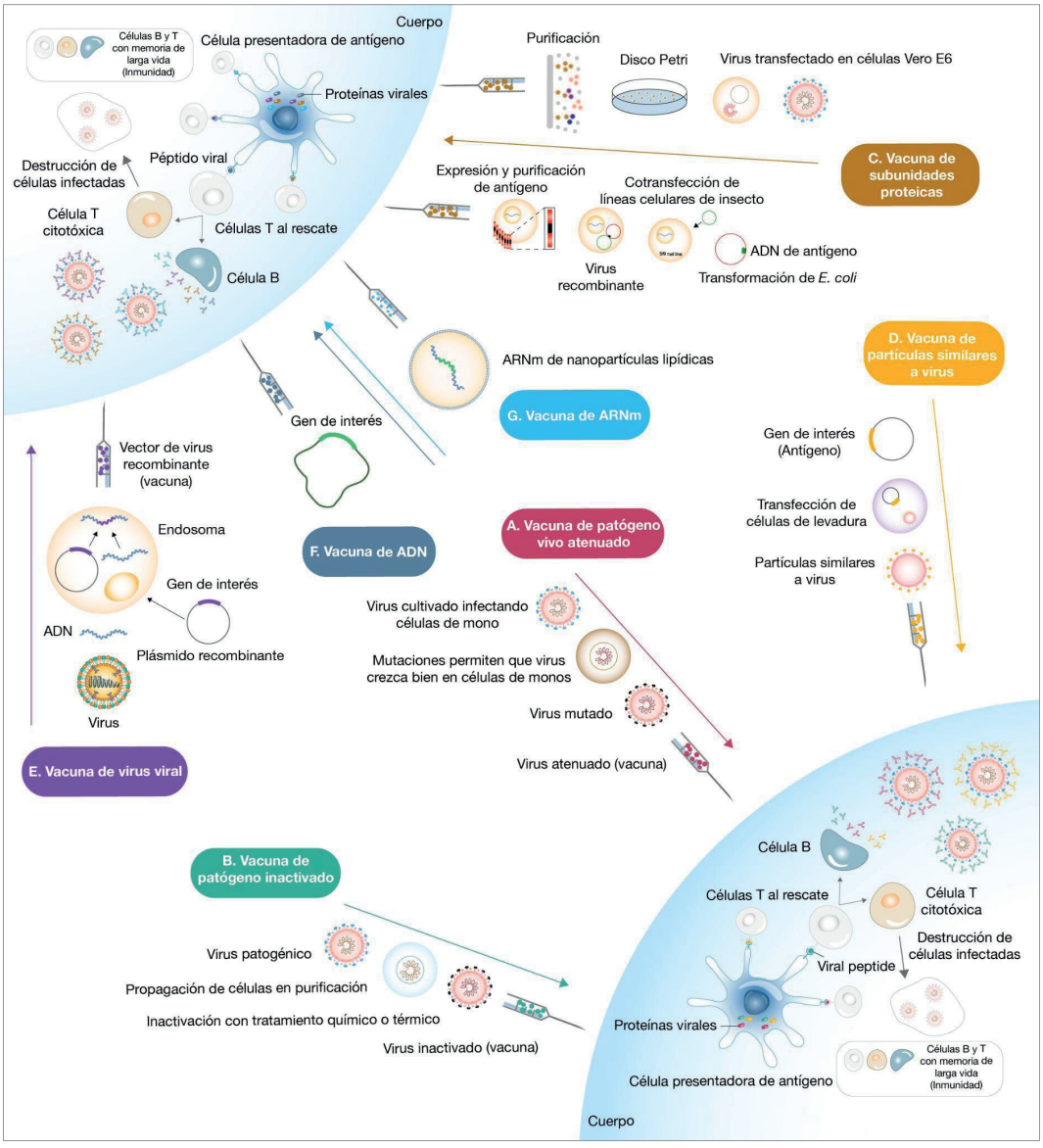
Vacunas de partículas similares a virus

Las vacunas de «partículas similares a virus» (VLP) exploran la inmunogenicidad y seguridad de las partículas de virus vacías que presentan varias copias del mismo antígeno en su superficie. Estos están diseñados para imitar la estructura del virus, desencadenando así fuertes respuestas inmunes contra el (los) antígeno (s) presentados en su superficie; tienen buenos perfiles de seguridad porque carecen del material genético del patógeno. Esta característica, sin embargo, representa una complejidad en su desarrollo porque su ensamblaje puede ser técnicamente desafiante. A mediados de la década de 1990, el trabajo de dos grupos independientes condujo al autoensamblaje de la proteína del virus del papiloma humano (VPH) L1 en VLP que proporcionó la plataforma para el diseño de vacunas GlaxoSmithKline y Merck para el VPH (Kirnbauer et al. 1993; Rose et al. 1993).

Un candidato a partícula similar a un virus para el SARS-CoV-2 desarrollado por Medicago Inc., con sede en Canadá, ya se encuentra en ensayos clínicos de fase 3. La estrategia de vacuna de partículas similares a virus se detalla en la Figura XXXV-1.

Figura XXXV-1

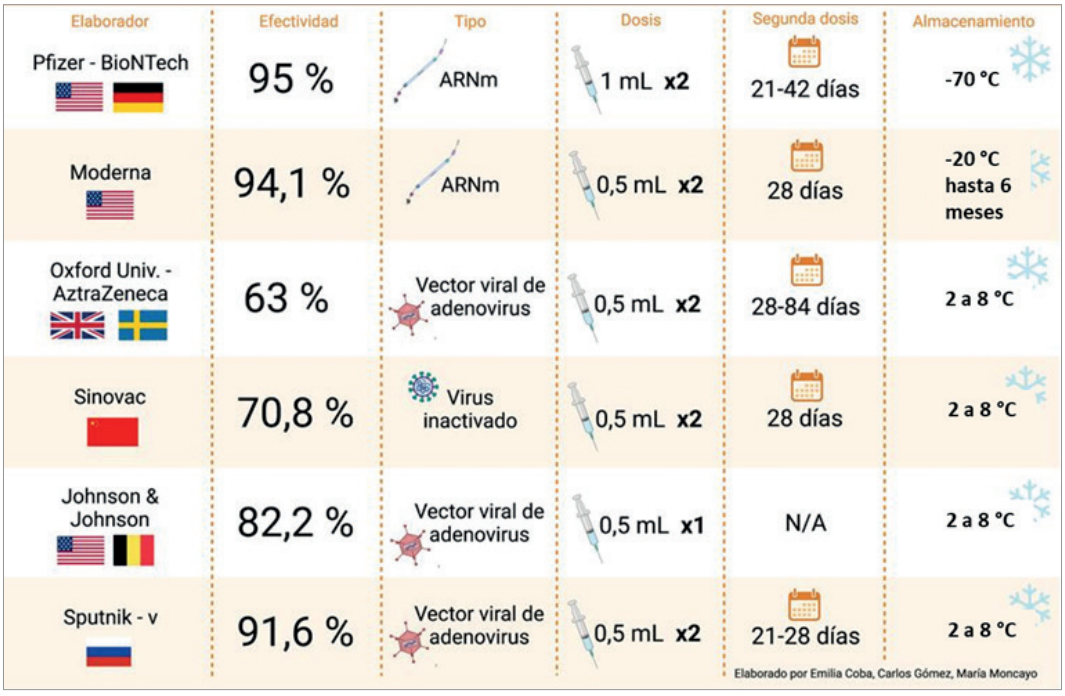
Estrategias de vacunas contra la enfermedad del COVID-19



Fuente: Ortiz-Prado et al. 2021. Creada por autores.

Figura XXXV-2

Vacunas más utilizadas a nivel mundial



Elaborada por Emilia Coba, Carlos Gómez y María Moncayo, UDLA 2021.

Vacunas con vector viral

Los vectores virales representan una de las últimas estrategias para el desarrollo de vacunas. Se modifican diferentes virus para reducir su virulencia y, por lo general, su potencial de replicación, pero mantienen su capacidad de infectar células humanas. Estos están diseñados para entregar la información genética del patógeno a las células inmunes, con el fin de expresar y presentar proteínas antigénicas a los linfocitos. Los vectores de adenovirus, el sarampión y el virus de la estomatitis vesicular (VSV) se usan comúnmente para tales diseños, que se ha demostrado que provocan fuertes respuestas inmunes con una sola administración.

Antes de la llegada del COVID-19, solo había un miembro de este grupo que ha recibido la aprobación en diciembre de 2019. Se trata de un vector VSV recombinante que contiene la información genética que codifica una glicoproteína del Ébola. Esta vacuna se denomina rVSV-ZEBOV o Ervebo (Monath et al. 2019).

Una complicación observada en el empleo de vacunas con vectores virales es la inmunidad preexistente contra el vector que puede alterar la magnitud de las respuestas inmunitarias provocadas (Fausther-Bovendo y Kobinger 2014). De acuerdo con esto, en un régimen de vacunación múltiple (por ejemplo,

vacunaciones de refuerzo), los anticuerpos contra el vector viral producido después de la vacunación de refuerzo pueden disminuir la inmunogenicidad de las administraciones de refuerzo (Zhu F. et al. 2020). El uso de serotipos de vectores menos comunes o vectores virales no humanos (por ejemplo, adenovirus derivados de chimpancés) puede ayudar a sortear este dilema inmunológico.

Hay dos amplios grupos de vectores virales utilizados para la producción de vacunas; a saber, de replicación competente y de replicación defectuosa. Los vectores competentes en replicación necesitan dosis más bajas para provocar respuestas fuertes, ya que el vector de multiplicación puede dar como resultado una presentación mejorada de antígenos. A la inversa, los vectores de replicación defectuosa deben administrarse en dosis más altas, ya que carecen de capacidad de autopropagación. Sin embargo, esta última característica permite traducirse en plataformas más seguras.

Varias vacunas para el SARS-CoV-2 con capacidad de replicación y con replicación defectuosa se encuentran en ensayos clínicos y otras en fase final de aprobación completa(WHO 2020). No obstante, actualmente solo se están probando contrapartes con replicación defectuosa en los ensayos clínicos de fase 3.

Vacunas de ácido nucleico

Una de las tendencias recientes en el desarrollo de vacunas es el desarrollo de plataformas de ácido nucleico que codifican antígenos patógenos. Antes de la pandemia no existía ninguna vacuna de ADN o ARNm aprobadas para su uso en humanos. Sin embargo, existen licencias basadas en ADN del USDA para uso veterinario. Entre ellas, hay una vacuna contra el virus del Nilo Occidental en caballos y una contra el melanoma canino (Dauphin y Zientara 2007). Las vacunas de ácido nucleico son potentes inductores de respuestas inmunitarias adaptativas tanto humorales como celulares y son muy rápidas de implementar, ya que el único ingrediente necesario para su producción es la secuencia genética que codifica un antígeno viral y una plataforma de administración. Su diseño y la producción de vía rápida permite que emerjan como candidatas punta de lanza contra el nuevo coronavirus. Dado que las moléculas de ADN y ARNm tienen una estabilidad diferente y también incluyen diferentes pasos que conducen a la producción de antígenos, estas dos plataformas presentan diferentes desafíos que se analizan en las siguientes secciones (Dauphin y Zientara 2007).

Vacunas de ARNm

ARNm-1273 (Moderna / US NIAID)

Moderna Therapeutics, con sede en Boston, se asoció con el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) para producir la primera vacuna candidata que entró en ensayos clínicos en 63 días después de la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2. La vacuna se basa en una molécula de

ARNm que contiene la información para la síntesis de la forma estabilizada previa a la fusión de la proteína spike (S) de SARS-CoV-2 encapsulada en un vector de nanopartículas lipídicas (LNP) que mejora la captación por las células inmunes del huésped. El ARNm administrado utiliza la maquinaria de transcripción y traducción de la célula huésped para producir el antígeno viral que luego se presenta en los linfocitos T y también es reconocido directamente por los linfocitos B del huésped, iniciando así una respuesta inmune adaptativa dirigida contra la proteína S del virus (Jackson et al. 2020).

En estudios preclínicos, la administración de ARNm-1273 indujo potentes respuestas humorales y celulares en ratones y se demostró que protege a los animales expuestos al SARS-CoV-2 de la infección en su tracto respiratorio superior e inferior (Jackson et al. 2020).

La dosificación de los primeros voluntarios con ARNm-1273 comenzó el 16 de marzo del 2020 en 45 voluntarios sanos de entre 18 y 55 años de edad que recibieron tres dosis diferentes, a saber, 25 ug, 100 ug y 250 ug de ARN en una forma de refuerzo inicial. La segunda vacuna se administró 28 días después de la primera (Jackson et al. 2020).

El informe del ensayo de fase 1 describió una respuesta humoral dependiente de la dosis y la producción de anticuerpos neutralizantes en títulos similares a los detectados en sueros convalecientes de COVID-19 (Jackson et al. 2020). Además, las dos dosis más bajas provocaron una fuerte respuesta de las células T CD4+ con una expresión mínima de citocinas T helper 2 (Th2) que resultaron perjudiciales durante los esfuerzos de desarrollo de vacunas contra el SARS y el MERS (Houser et al. 2017; Liu et al. 2019). Por otro lado, las respuestas de las células T CD8+ solo fueron provocadas por la dosis de 100 µg –nivel medio–. El ARNm-1273 fue generalmente bien tolerado y no se informaron efectos adversos de la etapa 4 (incapacitante o potencialmente letal). Los eventos adversos, que comprenden principalmente mialgia, fatiga, dolor de cabeza, escalofríos y dolor alrededor del lugar de la inyección, fueron más frecuentes después de la segunda inmunización y fueron más prominentes en el grupo de dosis alta (250 ug) (Jackson et al. 2020).

Recientemente se publicaron resultados adicionales de un pequeño estudio de fase 1 en 40 adultos mayores, que se dividieron en dos grupos de edad (56 a 70 años o ≥71 años) (Anderson E. et al. 2020). A los participantes se les administraron dos vacunas de 25 µg o 100 µg de ARNm-1273 que previamente habían demostrado exhibir un perfil de tolerancia más alto. El perfil inmunogénico de ambos grupos de edad fue bastante similar al reportado en el grupo 18-55, lo que sugiere que esta estrategia de vacunación podría ser igualmente inmunogénica en grupos de edad más vulnerables y generalmente menos inmunocompetentes. Se descubrió que la dosis de 100 µg era más inmunogénica, lo que respalda su uso en un ensayo de vacuna de fase 3 (Jackson et al. 2020).

Después de completar un ensayo de vacunación de fase 2 en 300 jóvenes y 300 adultos mayores a los que se les administraron dosis de 25 o 100 μg, el ARNm-1273 entró en un ensayo de eficacia de fase 3 el 27 de julio del 2020 (Identificador de ensayo clínico: NCT04470427). Este ensayo implicó la inscripción de 30 000 participantes en los EE. UU., la mitad de los cuales recibirá dos dosis de 100 μg de ARNm-1273 y la otra mitad un placebo en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. El criterio de valoración principal del estudio es la prevención del COVID-19 sintomático con criterios de valoración secundarios que incluyen la prevención de la infección por SARS-CoV-2 y la prevención de la hospitalización por COVID-19 (Jackson et al. 2020).

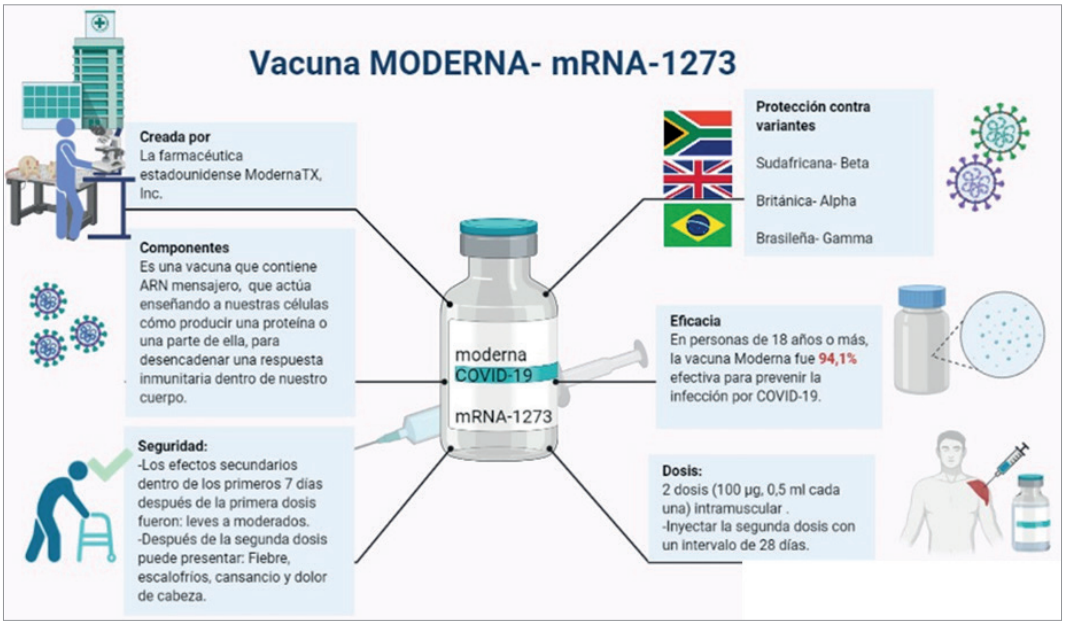
El 18 de noviembre, Moderna anunció que su candidata a vacuna alcanzó su criterio de valoración principal de eficacia después de revisar el primer análisis intermedio de su estudio clínico de fase 3 (Moderna 2020). Este análisis inicial, establecido 14 días después de la segunda vacunación, incluye 95 casos confirmados de COVID-19 entre los participantes, 90 de los cuales pertenecían al grupo que recibió el placebo y cinco al grupo que recibió ARNm-1273. Los cálculos de división de casos revelan una eficacia inicial del 94,5 % de la vacuna candidata. Otra observación importante fue que, de los 11 casos graves analizados, ninguno había ocurrido en el grupo vacunado con ARNm-1273, lo que sugiere que posiblemente el ARNm-1273 protege del COVID-19 grave, aunque se necesitan más datos para establecer la certeza. En cuanto al perfil de seguridad del ARNm-1273, se notificaron principalmente eventos de leves a moderados. Los efectos adversos graves más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección después de la primera dosis (2,7 %) y fatiga (9,7 %), mialgia (8,9 %), artralgia (5,2 %), dolor de cabeza (4,5 %), dolor (4,1 %) y enrojecimiento en el lugar de la inyección (2,0 %) después de la segunda dosis. En general, estos efectos se describieron como de corta duración (Moderna 2020).

En un segundo comunicado de prensa nuevamente el 16 de noviembre del 2020, Moderna reveló que, después de pruebas adicionales, se encontró que su vacuna candidata se mantuvo estable entre 2 y 8 °C durante 30 días, a −20 °C, hasta por seis meses, y a temperatura ambiente, por hasta 12 horas, abordando así uno de los mayores desafíos que presentan las vacunas de ARNm, que es la logística de su distribución en áreas rurales y la necesidad de refrigeradores especializados (Moderna 2020).

Las distintas entidades regulatorias de USA o Canadá han anunciado que tanto las vacunas de ARNm de Pfizer-BioNTech como las de Moderna han recibido la aprobación oficial para cualquier persona mayor de 12 años en dichos países.

Figura XXXV-3

Características vacuna Moderna



Elaborado por Emilia Paredes, UDLA 2021.

ARNm-BNT162b2 (Pfizer / BioNTech)

La segunda plataforma de ARNm candidata es BNT162b2, desarrollada por Pfizer en colaboración con BioNTech, con sede en Alemania (una abreviatura de Nuevas Tecnologías Biofarmacéuticas). BioNTech desarrolló y probó inicialmente cuatro candidatos a vacunas modificados basados en ARNm (modARN) y diseñados para administrarse en dos vacunaciones con tres semanas de diferencia. Tras la inserción en el citoplasma de la célula huésped, instruye a las células inmunitarias a realizar varias copias de la proteína 2 pico del SARS-CoV (BioNTech 2020; CDC 2021).

Los datos preliminares en modelos de primates no humanos revelaron que la inmunización con el candidato BNT162b2 indujo fuertes respuestas anti-SARS-CoV-2 humorales y celulares caracterizadas por títulos altos de anticuerpos neutralizantes específicos y activación de linfocitos T CD8+ y CD4+ que exhiben un fenotipo sesgado Th1. Además, confirió inmunidad esterilizante a los macacos Rhesus protegiéndolos contra la infección por SARS-CoV-2 (Vogel et al. 2020).

Los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo de fase 1 mostraron que BNT162b2 genera efectos secundarios mínimos tanto en participantes más jóvenes (18-55 años) como mayores (65-85 años) (Vogel et al. 2020). Además, se evaluaron dos candidatos diferentes en estos ensayos, a saber, BNT162b1 y BNT162b2. Ambos candidatos indujeron la producción de títulos de anticuerpos neutralizantes dependientes de la dosis igualmente

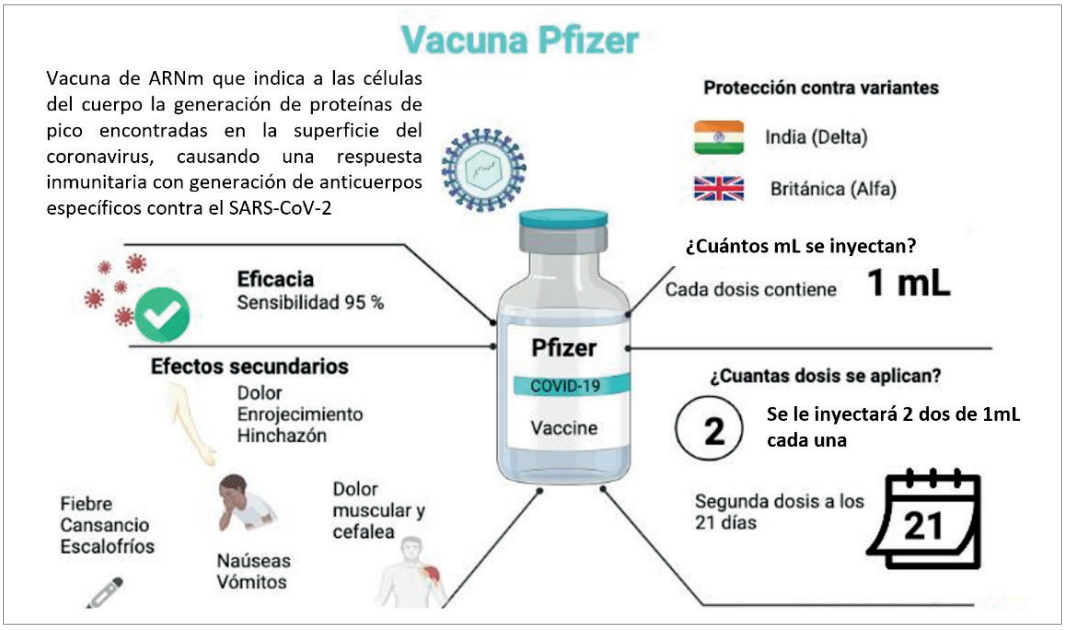
elevados contra el SARS-CoV-2 en los participantes inoculados. De hecho, el título de anticuerpos neutralizantes fue superior o igual al de los sueros convalecientes del SARS-CoV-2. No obstante, BNT162b2 demostró menos reactogenicidad sistémica en adultos mayores y, por lo tanto, se seleccionó la dosis de 30 μg de este candidato para estudios de eficacia de fase 2/3 a gran escala. No se informaron respuestas de linfocitos T para este candidato específico, pero con base en un estudio anterior sobre la inmunogenicidad de BNT162b1 (Sahin et al. 2020) se espera una activación significativa de células T CD8+ específicas y poblaciones sesgadas de Th1 CD4+. Se realizaron ensayos controlados con placebo aleatorios de seguridad y eficacia de fase 2/3 en 43 000 voluntarios, incluidos individuos con enfermedades crónicas subyacentes y diferentes antecedentes genéticos (Identificador de ensayo clínico: NCT04368728).

El criterio de valoración principal del ensayo es la prevención de COVID-19, y los criterios de valoración secundarios incluyen la prevención de COVID-19 grave y la prevención de la infección por SARS-CoV-2. El ensayo está diseñado para llevarse a cabo en 166 sitios de investigación clínica en todo el mundo en al menos tres continentes diferentes. La capacidad de fabricación de Pfizer permitió un suministro mundial de más de 50 millones de dosis a finales del 2020 y 1,300 millones de dosis para fines de 2021 (Figura XXXV-1 y Tabla XXXV-1) (Pfizer 2020).

En un comunicado de prensa emitido el 18 de noviembre de 2020, BioNTech anunció que los datos del análisis intermedio final sugieren que su candidato demostró una eficacia del 95 % contra COVID-19 una semana después de administrar ambas inmunizaciones. Estos datos se basan en la evaluación de 43 000 participantes, 170 de los cuales desarrollaron COVID-19 en la ventana de evaluación. Entre ellos, 162 pertenecen al grupo placebo y ocho al grupo que fue inmunizado con la vacuna candidata. Según el comunicado de prensa, la eficacia de la vacuna fue constante según la edad, el sexo, la raza y la etnia. Además, la eficacia observada en los participantes vacunados mayores de 65 años fue superior al 94 %. Con respecto al perfil de seguridad de BNT162b2, la vacuna candidata fue bien tolerada en todas las poblaciones, ya que no se informaron problemas de seguridad graves. Los eventos de grado 3 más frecuentes fueron fatiga presentada en un 3,8 % y dolor de cabeza, en un 2,0 % de los participantes vacunados (BioNTech 2020). De acuerdo con estos resultados, la empresa considera que se ha cumplido el hito de datos de seguridad exigido por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) para la Autorización de Uso de Emergencia y, el 20 de noviembre del 2020, Pfizer y BioNtech se convirtieron en las primeras empresas que presentaron una solicitud de EUA de una vacuna COVID-19 a la FDA (Mahase 2020a). Los análisis anteriores aún no se han publicado en una revista revisada por pares y aún no se han revelado los datos sobre el tipo de inmunidad inducida. Por lo tanto, aún se desconoce si BNT162b2 protege de una enfermedad grave o leve y si la vacunación con este candidato inhibe la infección o reduce la carga viral en los individuos vacunados, reduciendo así la transmisión viral.

Figura XXXV-4

Características vacuna Pfizer



Elaborado por María Paz Moncayo, UDLA 2021.

Vacunas de ADN

INO-4800 (Inovio / Instituto Internacional de Vacunas)

Aunque la empresa Inovio, con sede en Pensilvania, aún no ha entrado oficialmente en los ensayos de fase 3, su candidata es la vacuna de ADN del SARS-CoV-2 más avanzada hasta ahora. Inovio Pharmaceuticals ha desarrollado varias vacunas experimentales basadas en ADN que se administran por vía intradérmica con la ayuda de un dispositivo portátil llamado Cellectra 2000 que emite un pequeño pulso eléctrico que permite la absorción celular y nuclear eficiente de las moléculas de ADN, a través de un mecanismo de electroporación. Su candidata es una vacuna de dos dosis.

El 30 de junio del 2020, un anuncio de la compañía reveló datos provisionales de un ensayo de fase 1 en 36 voluntarios de 18 a 50 años de edad que recibieron dos dosis de 1,0 mg o 2,0 mg de INO-4800 con cuatro semanas de diferencia (Inovio 2020b). Estos resultados se publicaron el 23 de diciembre del 2020 y, según el artículo, no se informaron efectos adversos graves, y 34 de los 36 participantes presentaron fuertes respuestas humorales en los grupos de 1,0 mg y 2,0 mg (Tebas et al. 2021).

El 28 de septiembre, Inovio anunció que la FDA había suspendido parcialmente los ensayos clínicos planificados en fase 2/3 del candidato a vacuna debido a preguntas sobre el diseño y el uso de Cellectra 2000 (Inovio 2020c).

El 16 de noviembre del 2020, Inovio dijo que la FDA había dado permiso para seguir adelante con su ensayo de fase 2/3 llamado Innovate (Inovio 2020a). El brazo de fase 2 de este estudio se llevará a cabo con 400 voluntarios que recibirán dos dosis de 1,0 o 2,0 mg de INO-4800 o un placebo (Inovio 2020a).

Vacunas de vectores virales no replicantes

Ad5-nCoV (CanSino Biological / Instituto de Biotecnología de Beijing / Academia de Ciencias Médicas Militares)

La empresa china CanSino Biologics, en colaboración con el Instituto de Biología de la Academia de Ciencias Médicas Militares de China, desarrolló una vacuna que utiliza el vector de adenovirus humano serotipo 5 (Ad5) para entregar la información que codifica la proteína S de longitud completa del SARS-CoV-2 en el huésped células. Ad5 es el principal serotipo adenoviral en humanos, lo que significa que un porcentaje significativo de individuos puede tener contacto reciente y, por lo tanto, inmunidad preexistente contra el vector viral, que también podría obstaculizar respuestas inmunes robustas contra el antígeno presentado (Staff 2020).

En hurones y un modelo murino que expresa el receptor ECA 2 humanizado, una sola dosis de Ad5-nCoV indujo fuertes respuestas inmunes humorales y celulares y protegió contra la infección del tracto respiratorio superior por SARS-CoV-2 (Wu S. et al. 2020).

Los datos preliminares de seguridad e inmunogenicidad de fase 1 obtenidos de 108 participantes entre 18 y 60 años que recibieron dosis bajas, medias y altas de Ad5-nCoV se publicaron el 22 de mayo del 2020 (Zhu F. et al. 2020). Se encontró que las dos dosis más bajas de 5 × 1010 y 1 × 1011 partículas virales tenían un perfil de inmunogenicidad y seguridad aceptable y se seleccionaron para un ensayo de fase 2 (Zhu F. et al. 2020).

Los resultados del ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo también se publicaron el 20 de julio del 2020 (Zhu F. et al. 2020b). Se aplicó cualquiera de las dos dosis seleccionadas de Ad5-nCoV o el placebo a un total de 508 voluntarios elegibles de 18 a 83 años de edad. Ambos grupos de dosis provocaron anticuerpos anti-RBD en más del 95 % de los participantes el día 28 después de la inmunización y títulos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 vivo. Además, alrededor del 90 % de los participantes vacunados en ambos grupos demostraron activación de respuestas específicas de células T, como lo demuestra el ensayo ELISpot de interferón-γ. El 72 % y el 74 % de los participantes en los grupos de dosis más alta y más baja informaron reacciones adversas leves, respectivamente. Se documentaron reacciones adversas graves en menos del 10 % de los participantes de cada grupo y no se informaron reacciones adversas graves (Zhu F. et al. 2020b).

Después de estos resultados, se seleccionó el régimen de una única inmunización de 5×10^{10} partículas virales para proceder en los ensayos de eficacia de fase 3, que evalúan la protección de la incidencia de COVID-19 grave, con la inscripción de 40 000 voluntarios en Arabia Saudita, Rusia y Pakistán (Identificador de ensayo clínico: NCT04526990).

AZD1222 (AstraZeneca / Universidad de Oxford)

La vacuna vectorizada viral de la Universidad de Oxford y AstraZeneca se presenta como otra opción. Fue uno de los primeros en comenzar los ensayos clínicos y el único que utilizó una plataforma de adenovirus de chimpancé debilitada para eludir el problema de la inmunidad preexistente contra el vector. El Serum Institute of India, que ha desarrollado una sólida capacidad de fabricación de vacunas a nivel mundial, es responsable de la producción en ese país con el nombre de Covishield (Oaten 2020).

Los datos preclínicos iniciales sobre macacos Rhesus mostraron que los animales inmunizados producían respuestas tanto celulares como humorales que reducían su carga viral en el tracto respiratorio cuando se enfrentaban al SARS-CoV-2 (Doremalen et al. 2020). Sin embargo, la inmunización con AZD1222 (antes conocido como ChAdOx1) no les confirió inmunidad esterilizante. Un segundo ensayo preclínico en ratones y cerdos reveló que dos dosis de AZD1222 indujeron respuestas mediadas por células T más fuertes en cerdos que apoyaban un régimen de estimulación inicial (Graham et al. 2020).

Los primeros resultados de un estudio de control multicéntrico, aleatorizado, simple ciego de fase 1/2 de 1 090 voluntarios adultos sanos de entre 18 y 55 años se informaron el 20 de julio de 2020 (Folegatti et al. 2020). Una proteína meningocócica en comparación con una vacuna conjugada meningocócica (MenACWY) sirvió como control en este estudio. Los participantes recibieron una o dos dosis que contenían $5 \times 1\,010$ partículas virales con cuatro semanas de diferencia o la vacuna meningocócica de control. El perfil de seguridad de la vacuna se consideró aceptable, mientras que la vacunación homóloga provocó respuestas neutralizantes contra el SARS-CoV-2 en todos los participantes, pero no tuvo efectos adicionales sobre las respuestas adaptativas celulares (Gasparini y Panatto 2011).

Los ensayos de eficacia y seguridad de fase 3 con el régimen de dos dosis (Identificador de ensayo clínico: NCT04516746) se llevaron a cabo en más de 30 000 personas en los EE.UU., India (Identificador de ensayo clínico: CTRI / 2020/08/027170), Brasil (Identificador del ensayo: ISRCTN89951424), Rusia (Identificador del ensayo clínico: NCT04540393) y Sudáfrica. El 9 de septiembre de 2020, un evento adverso grave presentado en un paciente inscrito en estudios de fase 3 detuvo temporalmente los ensayos, que se reanudaron en la mayoría de los países, incluido el Reino Unido, pero no en los EE.UU. Los criterios de valoración primarios se centran en la prevención de COVID-19 y la reactogenicidad y el perfil de tolerancia del candidato (Phillips et al. 2020).

El 23 de noviembre de 2020, la Universidad de Oxford y AstraZeneca emitieron comunicados de prensa separados que presentaban los resultados provisionales de la fase 3 de su vacuna candidata (AstraZeneca 2020; Oxford University 2020). El análisis incluyó 131 casos confirmados de COVID-19 detectados en dos regímenes de dosificación diferentes, incluidos los participantes reclutados en el brazo inglés y brasileño del estudio. En el primer régimen se aplicaron dos dosis completas con cuatro semanas de diferencia en 8 895 participantes adultos y mostró una eficacia del 62 %. El segundo régimen, que se reconoció como el resultado de un error logístico, incluyó la mitad de la primera dosis, seguida de una dosis de refuerzo completa con la misma separación cronológica entre ellos e incluyó a 2 741 personas de 18 a 55 años que mostraron una eficacia del 90 %.

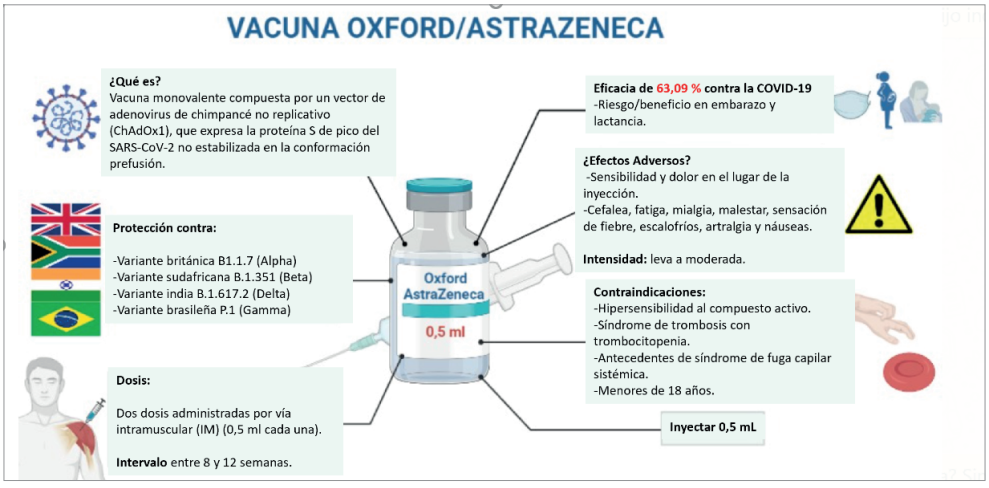
Se plantea la hipótesis de que esta discrepancia en la eficacia podría deberse a la combinación del grupo de edad más joven de la cohorte más pequeña y al hecho de que una dosis inicial más alta podría promover la inducción de anticuerpos contra el vector viral, dificultando así la intensidad de las respuestas inmunitarias inducidas por la dosis de refuerzo. La eficacia combinada de toda la cohorte de participantes 14 días después de la segunda dosis fue del 70 %, sin que se informaran casos graves u hospitalizaciones entre los participantes vacunados. Los datos preliminares sugieren que AZD1222 podría reducir la transmisión del virus, ya que se observó una reducción en las infecciones asintomáticas. Sin embargo, no se revelaron más datos sobre el perfil de seguridad (AstraZeneca 2020; Oxford University 2020).

AstraZeneca, con el apoyo de la Universidad de Oxford, presentará la seguridad y eficacia de la fase 3 provisional completa a varios reguladores, incluidos el Reino Unido, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y Brasil, para la revisión y aprobación de uso de emergencia de su candidato. Además, la Universidad de Oxford está recopilando los datos para enviar la fase 3 provisional completa para su revisión y publicación científicas.

El 27 de noviembre de 2020, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), el regulador de medicamentos del Reino Unido, emitió un comunicado de prensa informando que el Departamento de Salud y Asistencia Social del Reino Unido solicitó oficialmente la revisión de la vacuna candidata AZD1222 (AstraZeneca 2020; Oxford University 2020). En Enero de 2021, La Agencia Europea del Medicamento ha autorizado la vacuna COVID-19 de Oxford/AstraZeneca para su uso en todos los grupos de edad de los adultos, un mes después de recibir la aprobación en el Reino Unido, el organismo regulador de la UE declaró que la vacuna es segura para su uso general en los 27 Estados miembros. Se trata de la tercera vacuna COVID-19 a la que la EMA da luz verde, tras las fabricadas por Pfizer y Moderna. Ambas fueron autorizadas para todos los adultos.

Figura XXXV-5

Características de la vacuna AstraZeneca



Elaborado por Vianca Torres, UDLA 2021.

Gam-COVID-Vac / Sputnik V (Instituto de Investigación Gamaleya / Ministerio de Salud de la Federación de Rusia / Acellena Contract Drug Research and Development)

Los científicos del Instituto de Investigación Ruso Gamaleya desarrollaron el único candidato de vacuna COVID-19 de refuerzo primario heterólogo hasta el momento, con el fin de sortear el desafío de la inmunogenicidad reducida debida a los anticuerpos producidos contra el vector viral después de la primera inmunización. El serotipo del vector adenoviral utilizado para la vacunación de cebado es diferente del serotipo adenoviral utilizado como refuerzo. Por lo tanto, se seleccionó Ad26 con replicación defectuosa para entregar la información genética de la proteína Spike durante la primera vacunación, y Ad5 con replicación defectuosa recombinante durante la segunda (Geisbert et al. 2021).

La vacuna candidata, rebautizada como Sputnik V, se probó en dos ensayos de fase 1/2 a pequeña escala, en los que participaron 38 participantes en cada uno. Los resultados de los dos estudios se publicaron el 4 de septiembre de 2020 (Logunov et al. 2020), tres semanas después de que el presidente Putin anunciara la autorización de la Sputnik V para un uso limitado. El informe del ensayo de fase 1/2 describió un buen perfil de seguridad con efectos adversos leves en una parte de los participantes vacunados, como astenia, mialgia, artralgia, fiebre, dolor de cabeza y dolor en el lugar de la inyección. El perfil inmunogénico del candidato a vacuna también fue bueno al inducir fuertes respuestas humorales en todos los participantes, así como la activación de las células T CD4 + y CD8 + (Logunov et al. 2020).

Poco después de que se presentaron los resultados de la fase 1/2, surgieron preocupaciones sobre la autenticidad de los datos presentados en varias figuras de la publicación (Logunov et al. 2020). El hecho adicional de que el Ministerio

de Salud de la Federación de Rusia aprobara la Sputnik V como la primera vacuna para COVID-19 antes de la fase 3, los ensayos de seguridad y eficacia causaron controversia y preocupación en la comunidad científica. El presidente Vladimir Putin rectificó el anuncio y calificó la aprobación como un «certificado de registro condicional» (Seale & Quinn 2020).

Los ensayos de fase 3 se planearon inicialmente para solo 2 000 voluntarios, pero luego se reprogramaron para inscribir a 40 000 personas en 45 centros médicos diferentes en Rusia (Identificador de ensayo clínico: NCT04530396) y la República de Bielorrusia (Identificador de ensayo clínico: NCT04564716). El criterio de valoración principal fue demostrar que la Sputnik V evita que los participantes vacunados desarrollen COVID-19 (Logunov et al. 2021).

El 24 de noviembre de 2020, los desarrolladores de la Sputnik V anunciaron los resultados de su segundo informe provisional de fase 3, que reveló una eficacia del 91,4 % de esta vacuna candidata, después de analizar los datos obtenidos de 18 794 personas, una semana después de recibir ambas dosis del régimen de inmunización heterólogo (Sputnikvaccine 2020). Este análisis se basa en 39 casos confirmados de COVID-19 entre los participantes, de los cuales se informó que ocho pertenecían al grupo vacunado y 31 al grupo placebo. Según el comunicado de prensa, no se detectaron eventos adversos potencialmente mortales (grado 4), mientras que los eventos graves más comunes (grado 3) reportados fueron dolor en el lugar de la inyección y síntomas similares a los de la gripe, como fiebre, fatiga y dolor de cabeza (Sputnikvaccine 2020).

Según el diseño del estudio, el próximo análisis intermedio se realizará después de llegar al punto de control de 78 casos confirmados de COVID-19 (Sputnikvaccine 2020).

Figura XXXV-6

Características vacuna Sputnik-V



Elaborado por Emilia Paredes, UDLA 2021.

JNJ-78436735 / Ad26.COV2.S (Centro Médico Janssen y Beth Israel Deaconess)

Janssen Pharmaceuticals es la rama de desarrollo de vacunas de Johnson & Johnson Pharmaceutic. Su candidato es un vector basado en adenovirus 26 con replicación defectuosa que expresa la proteína S estabilizada previa a la fusión del SARS-CoV-2, un método desarrollado hace una década por investigadores del Beth Israel Deaconess Medical Center en Boston. Su principal diferencia con la vacuna candidata CanSino es el serotipo de adenovirus. A diferencia del omnipresente serotipo Ad5, muy pocas personas han estado expuestas al raro serotipo Ad26. Por lo tanto, no se espera que la inmunidad preexistente contra el vector que reduce la inmunogenicidad de este candidato sea una preocupación importante. La segunda ventaja de este candidato es que el esquema de dosificación implica una única inmunización (Johnson & Johnson 2020).

Los estudios preclínicos demostraron que la vacuna candidata con vector de Ad26 previno el COVID-19 grave en hámsters (Tostanoski et al. 2020) e indujo inmunidad esterilizante completa o casi completa en macacos Rhesus después de una sola dosis (Mercado et al. 2020).

Con base en estos hallazgos, Janssen lanzó en julio del 2020 un ensayo multicéntrico de fase 1/2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, cuyos resultados se informaron recientemente (Sadoff et al. 2020).

Al igual que con sus contrapartes con vectores virales, JNJ-78436735 se administró a niveles de dosis de 0,5 x 1 011 ó 1 x 1 011 partículas virales por vacunación en participantes de dos grupos de edad diferentes: el primer grupo estaba compuesto por 402 adultos sanos de entre 18 y 55 años y el segundo grupo estaba compuesto por 394 ancianos sanos de 65 años o más (Sadoff et al. 2020).

La reactogenicidad de la vacuna fue leve, causando principalmente dolor en el lugar de la inyección, fiebre, dolor de cabeza y mialgia. Se detectaron anticuerpos específicos contra la proteína S en el 92 % de los participantes del grupo más joven que recibieron cualquiera de las dosis y alcanzaron una tasa de seroconversión del 100 % en el grupo de mayor edad. Se observaron respuestas de células T CD4+ en más del 80 % de los miembros de cualquier grupo y también se documentaron respuestas sólidas de células T CD8+ (Sadoff et al. 2020).

Estos resultados llevaron a un ensayo de fase 3 que reclutó hasta 60 000 participantes que recibirían el nivel de dosis de 0,5 x 1 011 partículas virales (Identificador de ensayo clínico: NCT04505722). Los resultados primarios del ensayo analizados fueron la aparición de COVID-19 de moderado a grave.

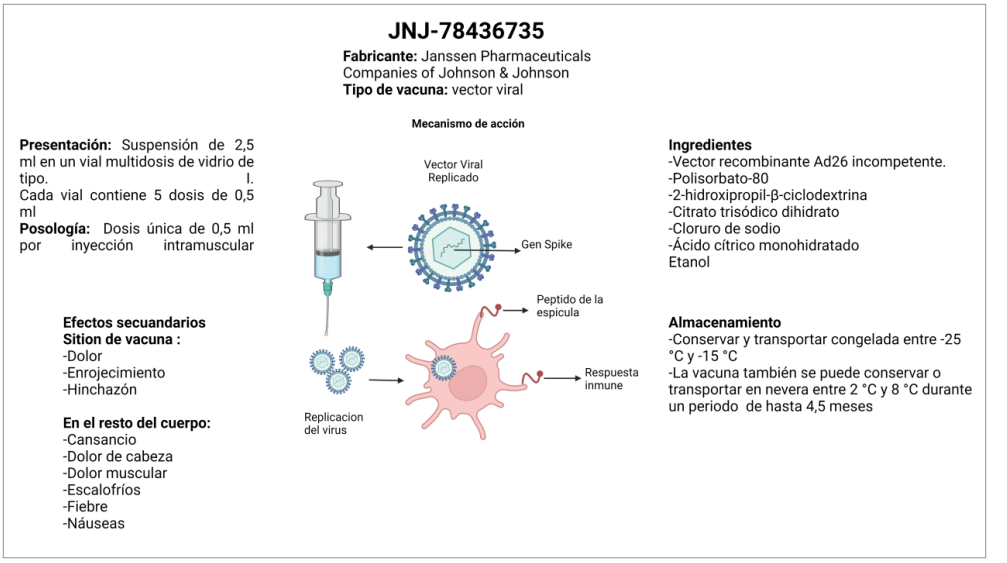
El 27 de febrero de 2021, la compañía Johnson & Johnson ha anunciado que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha emitido la Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para su vacuna COVID-19 de dosis única, desarrollada por las Compañías Farmacéuticas Janssen de Johnson & Johnson, para prevenir la COVID-19 en individuos de 18 años de edad y mayores.

Esta decisión se basó en la totalidad de las pruebas científicas, incluidos los datos del estudio de fase 3 ENSEMBLE que demostró que la vacuna era un 85% eficaz en la prevención de la enfermedad grave en todas las regiones estudiadas, y mostró protección contra la hospitalización y la muerte relacionadas con la COVID-19, a partir de los 28 días posteriores a la vacunación.

Los términos de la EUA permiten el uso de la vacuna mientras se reúnen más datos. La empresa tiene previsto presentar una solicitud de licencia biológica (BLA) ante la FDA a finales de 2021.

Figura XXXV-7

Características vacuna Johnson & Johnson



Elaborado por Esteban Ortiz-Prado, UDLA, 2021.

CoronaVac (Sinovac Research and Development Co.)

Lanzada inicialmente con el nombre PiCoVacc, CoronaVac, es una vacuna candidata inactivada con formalina. Las vacunas inactivadas presentan algunos desafíos técnicos como desventaja. El proceso de inactivación a veces puede dañar los antígenos y provocar una inmunogenicidad subóptima. Además, las vacunas inactivadas comúnmente necesitan varias dosis de refuerzo para producir respuestas inmunes fuertes y no activan tradicionalmente las respuestas celulares. Más importante aún, para mejorar su capacidad de provocar inmunidad, estas vacunas requieren la adición de adyuvantes. De hecho, CoronaVac es una vacuna candidata con adyuvante de alumbre (Gao Q. et al. 2020).

Gao y colaboradores describieron que su candidato provocaba respuestas humorales neutralizantes contra el SARS-CoV-2 en ratones, ratas y primates no humanos e inducía una protección parcial o completa en macacos expuestos al SARS-CoV-2 (Gao Q. et al. 2020).

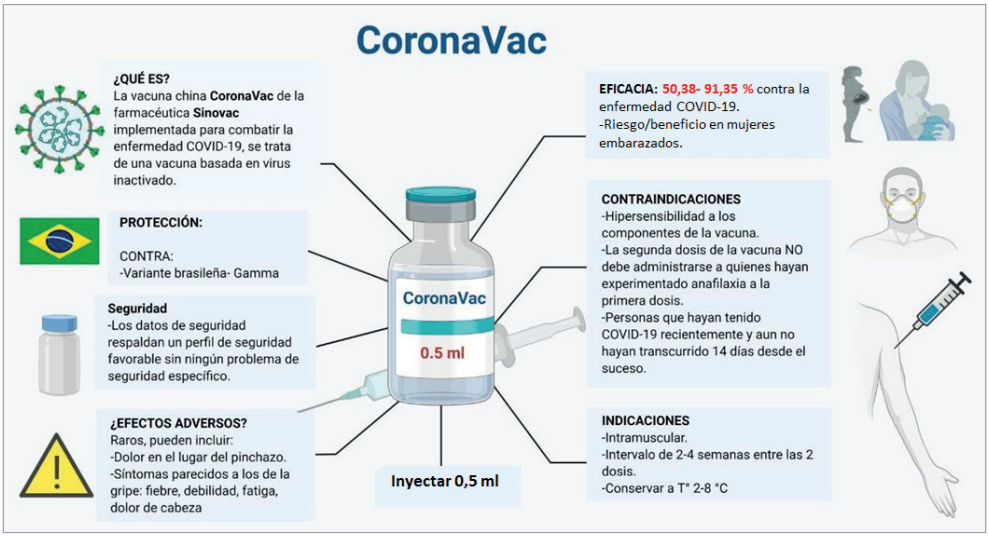
Se llevó a cabo un ensayo de inmunogenicidad, de seguridad e inmunogenicidad de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de escalada de dosis, en el que participaron 600 voluntarios sanos de entre 18 y 59 años que recibieron dos dosis diferentes de la vacuna (3 o 6 µg / 0,5 ml) o placebo (Zhang Y. et al. 2020). CoronaVac fue bien tolerado en ambas dosis y la mayoría de las reacciones adversas fueron leves. El dolor en el lugar de la inyección fue el síntoma más común informado. Ambas dosis de CoronaVac indujeron una seroconversión en más del 90 % de los individuos inmunizados; sin embargo, no se informaron respuestas de células T (Zhang Y. et al. 2020).

CoronaVac se encuentra actualmente en ensayos clínicos de fase 3 en un régimen de inyección de dos dosis con un intervalo de 14 días. Estos ensayos inscribirán a 8 870 participantes de Brasil (Identificador de ensayo clínico: NCT04456595), voluntarios de Indonesia (Número de registro: INA-WXFM0YX) y Turquía (Reuters Staff 2020d) para evaluar la eficacia de la vacuna en la prevención de COVID-19 y la frecuencia de reacciones adversas.

Según se informa, CoronaVac recibió una aprobación de emergencia para uso limitado en julio, mientras que Sinovac está aumentando la producción de su vacuna candidata con el objetivo de suministrar a Indonesia 40 millones de dosis para marzo de 2021 y comenzar la distribución mundial a principios de 2021 (Sinovac Biotech Ltd. 2020).

Figura XXXV-8

Características vacuna CoronaVac/SinoVac



Elaborado por Juan Francisco Quesada, UDLA 2021.

Nombre desconocido (Instituto de Productos Biológicos de Wuhan / Grupo Farmacéutico Nacional de China-Sinopharm)

El Instituto de Productos Biológicos de Wuhan se asoció con la farmacéutica estatal Sinopharm para desarrollar una vacuna de virus inactivado que se envió a los ensayos clínicos de fase 1 y fase 2.

El 13 de agosto de 2020, se publicó el informe provisional de los ensayos de fase 1 y fase 2 sobre adultos sanos entre 18 y 59 años (Xia et al. 2020a). En el ensayo de seguridad y dosificación de fase 1, 96 participantes recibieron una de tres dosis diferentes (2,5, 5 y 10 μg/dosis) o un control de adyuvante de alumbre solo en un régimen de tres inyecciones. En el ensayo de seguridad e inmunogenicidad de fase 2, se asignó aleatoriamente a 224 adultos para recibir dos veces una inmunización de 5 μg/dosis con un intervalo de dos o tres semanas entre cada dosis, o recibir el control de adyuvante solo. Los resultados mostraron que la vacuna candidata tenía un buen perfil de seguridad con solo efectos adversos leves documentados (principalmente dolor en el lugar de la inyección y fiebre), y producía anticuerpos en voluntarios, algunos de los cuales experimentaron fiebre y otros efectos secundarios. Ambos grupos que recibieron la vacuna candidata produjeron títulos altos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2, aunque los títulos fueron significativamente más altos en el grupo que recibió las dos inyecciones con tres semanas de diferencia (Xia et al. 2020a).

Actualmente se están llevando a cabo ensayos clínicos de fase 3 en los Emiratos Árabes Unidos (Número de registro: ChiCTR2000034780), Perú, Marruecos (Número de registro: ChiCTR2000039000) y Bahrein (Staff 2020b).

BBIBP-CorV (Instituto de Biotecnología de Beijing / Grupo Farmacéutico Nacional de China-Sinopharm)

El segundo candidato a vacuna de virus inactivado desarrollado por Sinopharm es el resultado de su colaboración con el Instituto de Productos Biológicos de Beijing.

Los estudios preclínicos en modelos animales mostraron que la vacuna candidata con adyuvante de hidróxido de aluminio indujo altos niveles de títulos de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 y confiere protección contra la exposición intratraqueal del SARS-CoV-2 en macacos Rhesus (Wang H. et al. 2020). Los resultados de un estudio de fase 1/2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se publicaron el 15 de octubre del 2020 (Xia, Zhang, et al. 2020).

En el estudio de fase 1 de seguridad y aumento de la dosis, 192 participantes recibieron 2 μg, 4 μg u 8 μg de la vacuna o el placebo. Se emplearon dos grupos de edad; a saber, de 18 a 59 años y ≥ 60 años. El efecto adverso sistémico más común informado fue fiebre en menos del 10 % de los candidatos. El perfil de seguridad de la vacuna fue bastante bueno, ya que todas las reacciones adversas documentadas fueron leves o moderadas y no se notificaron eventos graves.

La inmunogenicidad del candidato fue mayor en el grupo de edad más joven (18-59 años) y los títulos de anticuerpos neutralizantes presentaron una inducción dependiente de la dosis (Xia, Zhang, et al. 2020).

En los ensayos de fase 2, se reclutaron 448 voluntarios y recibieron una dosis de 8 μg o dos dosis de 4 μg de vacuna con dos, tres o cuatro semanas de diferencia. Nuevamente, las reacciones adversas notificadas fueron leves o moderadas y la reacción sistémica más frecuente fue fiebre en menos del 4 % de los miembros de cada grupo de dosis. Los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron significativamente más altos en los grupos que recibieron una inmunización de refuerzo de cebado con 4 μg/dosis y más altos cuando las dos inmunizaciones se separaron por una distancia de tres semanas. Como era de esperar, no se informaron respuestas inmunitarias celulares (Xia, Zhang, et al. 2020).

En este momento BBIBP-CorV se encuentra en ensayos clínicos de fase 3 en Argentina (Identificador de ensayo clínico: NCT04560881) y U.A.E. (Número de registro: ChiCTR2000034780) evaluando la incidencia de COVID-19 en individuos que han recibido dos dosis de la vacuna.

Según los informes, las dos vacunas candidatas de Sinopharm están programadas para estar listas para el mercado a finales de año (Reuters Staff 2020a). El 14 de septiembre de 2020, la U.A.E. otorgó aprobación de emergencia para que las vacunas de Sinopharms se administraran a los trabajadores de la salud, antes de obtener datos a gran escala sobre su seguridad y eficacia (Reuters Staff 2020c).

Covaxin / BBV152 (Bharat Biotech / Indian Council of Medical Research / National Institute of Virology)

El candidato a vacuna de virión completa inactivado de la compañía india Bharat Biontech llamado Covaxin entró recientemente en ensayos clínicos de fase 3. Aún no se han publicado los resultados de los ensayos clínicos de fase 1/2 concluidos, aunque se descubrió que una versión de la vacuna candidata con adyuvante de alumbre reduce o anula significativamente las cargas virales y la afección broncoalveolar en macacos Rhesus desafiados con SARS-CoV-2 y hámsters sirios (Mohandas et al. 2020). Un estudio clínico de fase 3 aleatorizado, doble ciego, para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de este candidato comenzó el 23 de octubre de 2020 (número de registro: CTRI / 2020/11/028976) en India. Un total de 25 800 participantes adultos recibirán una forma con adyuvante de Algel del candidato o solución salina tamponada con fosfato con adyuvante de Algel como placebo, en un régimen de refuerzo de dos inmunizaciones intramusculares separadas por cuatro semanas. La vacuna candidata contiene 6 μg de virus inactivados por vacunación. Los resultados iniciales del ensayo clínico de fase 3 se esperan en el primer trimestre de 2021 (Mohandas et al. 2020).

Vacunas de subunidades proteicas

NVX-CoV2373 (Novavax)

De manera similar a las vacunas de patógenos inactivados, los candidatos a subunidades de proteínas generalmente exhiben un perfil de seguridad extremadamente favorable, pero requieren múltiples dosis de refuerzo y provocan respuestas celulares de bajo grado.

Novavax, con sede en Maryland, ha desarrollado una nanopartícula de glicoproteína SARS-CoV-2 S recombinante de perfusión de longitud completa expresada en un sistema de baculovirus-Sf9 y se administra con un adyuvante llamado Matrix M. El adyuvante Matrix M basado en saponina se utiliza precisamente para abordar la ausencia de respuestas inmunitarias mediadas por células que caracterizan a las vacunas de subunidades de proteínas (Rajput et al. 2007).

NVX-CoV2373, adyuvante con matriz M, se probó por primera vez en modelos animales como ratas y babuinos y, de hecho, se descubrió que provocaba anticuerpos anti-S de títulos altos, así como respuestas mediadas por linfocitos T foliculares (Tfh) y CD4 +, CD8 +. Además, las ratas inyectadas con NVX-CoV2373 estaban protegidas de la infección por SARS-CoV-2 (Tian et al. 2020). Así mismo, se descubrió que los macacos Cynomolgus inmunizados con NVX-CoV2373 adyuvante con Matrix M y luego expuestos a un desafío intranasal e intratraqueal con SARS-CoV-2 producían altos niveles de anticuerpos neutralizantes anti-S que los protegían tanto contra infecciones del tracto respiratorio superior como inferior y enfermedad pulmonar (Guebre-Xabier et al. 2020).

Después de estos prometedores resultados preclínicos en modelos animales, Novavax lanzó un ensayo de fase 1/2 cuyos resultados se publicaron en el New England Journal of Medicine el 2 de septiembre de 2020 (Keech et al. 2020). Un total de 131 adultos sanos fueron asignados al azar para recibir dos administraciones de la vacuna con o sin el adyuvante o un placebo. Los efectos adversos producidos fueron nulos o leves y de corta duración. La adición de adyuvante mejoró las respuestas inmunes provocadas por la vacuna candidata y dio como resultado respuestas celulares que exhibieron un fenotipo de sesgo de Th1. Los anticuerpos anti-S IgG y neutralizantes inducidos por la vacunación superaron a los detectados en sueros convalecientes de pacientes con COVID-19 (Keech et al. 2020).

El 23 de septiembre del 2020, Novavax lanzó una prueba de fase 3 que tiene como objetivo inscribir hasta 9 000 voluntarios en el Reino Unido (número de registro: 2020-004123-16) y planea expandirlo en los EE.UU., India y otros países. Durante el mismo mes, Novavax estableció una colaboración con el Serum Institute of India que permitirá la producción de hasta 2 mil millones de dosis al año. El 28 de diciembre, Novavax inició un ensayo de fase 3 en los EE.UU., con el objetivo de reclutar a 30 000 participantes, la mitad de los cuales

recibirán 5 µg de nanopartícula de glicoproteína recombinante SARS-CoV-2 S de prefusión completa con adyuvante de 50 µg de Matrix M1 (Identificador de ensayo clínico : NCT04611802) (NIH 2020; Novavax 2020).

De la lista de las diez principales vacunas, cinco (mRNA-1273, mRNA-BNT162b2, AZD1222, JNJ-78436735 y NVX-CoV2373) forman parte de Operation Warp Speed, una iniciativa que se ha fijado el objetivo de entregar 300 millones de dosis de seguro y vacunas eficientes para mediados de 2021 en los EE.UU (GAO 2021). Novavax Inc y su socio Serum Institute of India han solicitado en septiembre 2021 a la Organización Mundial de la Salud la inclusión en la lista de uso de emergencia de la vacuna COVID-19, lo que podría allanar el camino para que la vacuna se envíe a muchos países pobres, según informó la empresa. Novavax ha dado prioridad a la presentación de solicitudes de autorización para países en vías de desarrollo tras quedarse atrás en la carrera por la autorización en Estados Unidos y Europa, que ya han vacunado a la mayoría de sus residentes.

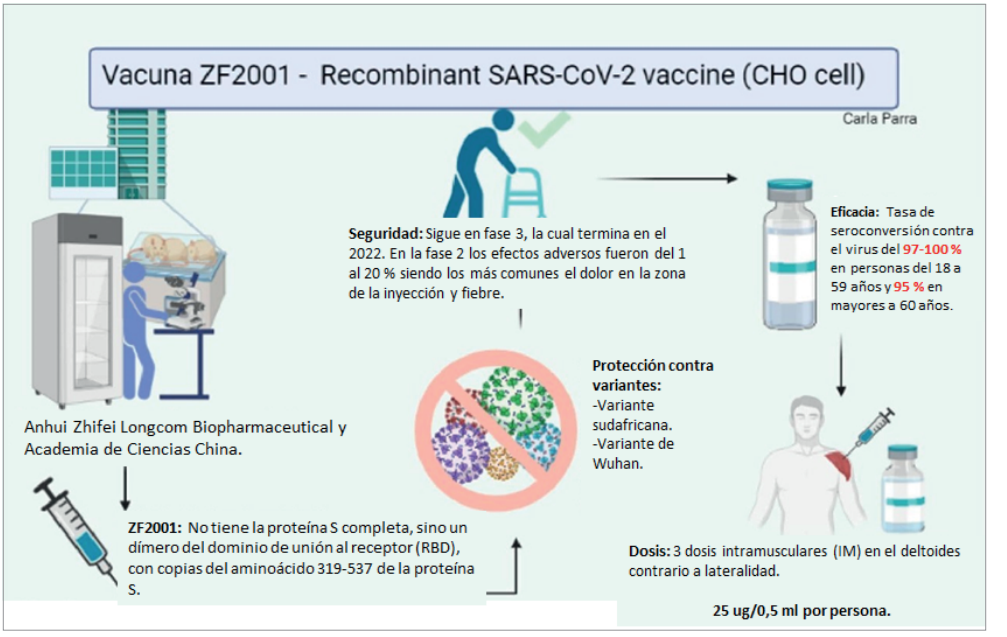
Nombre desconocido (Anhui Zhifei Longcom Biofarmacéutico / Academia China de Ciencias Médicas)

La última subunidad candidata a vacuna que ingresó en los estudios clínicos de fase 3 es el antígeno dimérico RBD con adyuvante diseñado por Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical y el Instituto de Microbiología de la Academia China de Ciencias Médicas. Aunque no se ha registrado oficialmente en ClinicalTrials.gov el estudio clínico de fase 3, este se lanzó el 18 de noviembre de 2020 (China Daily 2020). El estudio se llevará a cabo inicialmente en China y Uzbekistán, mientras que Indonesia, Pakistán y Ecuador seguirán como sitios de estudio participantes con el objetivo de reclutar 29 000 voluntarios. Los datos de su ensayo clínico de fase 2 controlado con placebo (número de registro: NCT04466085) realizado en un total de 900 participantes de entre 18 y 59 años de edad sugieren que se recomienda un régimen de dos o tres dosis, y cada inmunización estará separada por cuatro semanas (China Daily 2020).

Un análisis preliminar de los datos del ensayo de Fase III también ha indicado que la vacuna, desarrollada por una unidad de Chongqing Zhifei Biological Products, fue capaz de inducir una fuerte protección contra la enfermedad grave y muerte en pctes vacunados con las 3 dosis de esta vacuna y que inclusive pudo resistir la infección causada por la variante Delta, altamente transmisible, teniendo una eficacia global de casi el 78%. La vacuna ZF2001, recibió luz verde para su uso de emergencia en China en marzo 2021 y también se está utilizando en Uzbekistán, mientras que en Ecuador, los ensayos clínicos de fase III coordinados por el laboratorio Biodimed, han sido entregados a la farmacéutica para su análisis ulterior.

Figura XXXV-9

Características de la vacuna recombinante ZF2001



Elaborada por Carla Parra, UDLA 2021.

Vacuna de partículas similares a virus

CoVLP (Medicago)

Las vacunas de partículas similares a virus tienen como objetivo combinar la eficacia de las vacunas de patógenos atenuados con el excelente perfil de seguridad que generalmente se encuentra en las vacunas de subunidades. La VLP muestra múltiples copias del antígeno diana en su superficie y tiene un tamaño que favorece el reconocimiento y posterior absorción de las células presentadoras de antígeno, promoviendo así su fagocitosis eficiente, procesamiento y presentación por células dendríticas e induciendo fuertes respuestas adaptativas (Donaldson et al. 2018).

El único candidato avanzado contra el SARS-CoV-2 que emplea esta estrategia es la vacuna diseñada por la empresa Medicago con sede en Quebec, Canadá. El enfoque de Medicago es único, ya que utiliza la planta transfectada con virus Nicotiana benthamiana para expresar la forma de la subunidad trimérica de prefusión de la proteína S de SARS-CoV-2 y ensamblar en la superficie de las VLP que se recolectan y usan para inmunización (Philip Morris International 2020).

Se llevó a cabo un estudio clínico de fase 1 después de inscribir a 180 participantes, de 18 a 55 años de edad, que fueron sometidos a un régimen de dos vacunas de cualquiera de las tres dosis (3,75 µg, 7,5 µg y 15 µg por dosis). Además, cada una de las dosis se complementa con adyuvantes CpG 1018 o AS03 o se aplicó sin

adyuvante. CpG 1018 es un ligando del receptor 9 tipo Toll desarrollado por Dynavax que induce respuestas celulares y humorales robustas (Basith et al. 2011), mientras que el adyuvante AS03 con base en escualeno está desarrollado y patentado por GlaxoSmithKline (GSK) y ha sido utilizado en varios de los productos de la empresa (Garçon et al. 2012). Los resultados de estos estudios se publicaron en línea como una preimpresión el 6 de noviembre de 2020 (Ward et al. 2020) e indican que la administración de CoVLP fue bien tolerada, ya que generó solo efectos adversos transitorios leves a moderados. Además, no hubo un efecto dependiente de la dosis sobre la inducción de anticuerpos neutralizantes y la adición de ambos adyuvantes indujo fuertes respuestas humorales y celulares. Sin embargo, cuando se administró junto con AS03, incluso la dosis más baja de 3,75 µg de la vacuna candidata fue capaz de provocar fuertes respuestas de células T y niveles de anticuerpos neutralizantes que fueron aproximadamente 10 veces más altos que los producidos en promedio en individuos convalecientes por COVID-19 (Klasse et al. 2021).

Con base en estos resultados, el 19 de noviembre de 2020 se inició el reclutamiento de una fase 2/3 aleatorizada, ciega al observador y controlada con placebo. El estudio incluyó a 30 612 voluntarios adultos que recibieron dos dosis de 3,75 µg de vacuna CoVLP con 0,5 ml de adyuvante AS03 o un placebo con una diferencia de tres semanas. Esta vacuna se aplicó por vía intramuscular y los resultados iniciales se esperaron para finales de diciembre de 2020 (Klasse et al. 2021).

Covax y EMA

Covax es un mecanismo fundado en 2000 que tiene como objetivo proporcionar un acceso equitativo a las vacunas.

Tabla XXXV-1

Visión general de las ventajas y desventajas de las principales estrategias de vacunas y ejemplos de vacunas autorizadas desarrolladas con estos métodos

TIPO DE VACUNA	VENTAJAS	DESVENTAJAS	Vacunas autorizadas que utilizan esta estrategia
Vacunas de patógenos vivos atenuados	Suelen producir fuertes respuestas inmunitarias celulares y humorales con una sola dosis. Respuestas inmunes duraderas (a veces de por vida).	Problemas de seguridad en personas inmunodeprimidas. Dificultad para lograr cepas debilitadas. Tiempo de desarrollo. Necesita refrigeración.	Polio oral, fiebre amarilla, varicela, paperas, sarampión, rotavirus, rubéola, vacuna, BCG c.
Vacunas de patógenos inactivadas	Seguridad, ya que el patógeno está muerto. Transporte y almacenamiento.	Es necesario procesar grandes cantidades del patógeno. El proceso de inactivación puede afectar la inmunogenicidad del antígeno. Los títulos de anticuerpos se reducen con el tiempo. Necesita varias dosis de refuerzo. No produce respuestas celulares.	Rabia, polio, hepatitis A.

TIPO DE VACUNA	VENTAJAS	DESVENTAJAS	Vacunas autorizadas que utilizan esta estrategia
Vacunas de subunidades proteicas	Seguridad durante la producción. Puede administrarse de forma segura a personas inmunodeprimidas. No se requiere manipulación de agentes infecciosos.	El tamaño pequeño de los antígenos disminuye su captación por las APCa. Baja inmunogenicidad. Necesita varias dosis de refuerzo y adyuvantes. Es necesario confirmar la integridad del antígeno. Producción limitada por la escalabilidad de la producción de antígenos.	Vacuna contra la hepatitis B, hepatitis C, influenza, tos ferina acelular, VPH b.
Vacunas de polisacáridos	Proporciona una alternativa a las vacunas contra patógenos con abundancia de antígenos polisacáridos (principalmente bacterias).	Las dosis de refuerzo rara vez mejoran las respuestas. Solo se inducen el isotipo IgM y el subtipo IgG2, lo que conduce a funciones efectoras limitadas mediadas por anticuerpos. Respuestas deficientes de la memoria. Funciona mal en niños.	Vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPSV o PPV-23), vacuna de polisacáridos de *Neisseria meningitidis* (vacuna antimeningocócica).
Vacunas conjugadas	Mejora las respuestas inmunológicas deficientes producidas por las vacunas de polisacáridos, ya que induce respuestas dependientes de T.	Ausencia de respuestas celulares. Se necesitan dosis de adyuvante y de refuerzo.	Vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* , vacuna conjugada contra *Neisseria meningitidis* (vacuna meningocócica), vacuna contra la fiebre tifoidea, vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b.
Vacunas de partículas similares a virus	Combinan la eficacia de las vacunas atenuadas y la seguridad de las vacunas de subunidades. Escalabilidad de la producción. Su tamaño los hace ideales para ser absorbidos por APC a.	El ensamblaje de las partículas a veces es un desafío.	VPH b , hepatitis B.
Vacunas con vector viral	Puede inducir fuertes respuestas humorales y celulares con una sola dosis. Buen perfil de seguridad.	La inmunidad preexistente contra un vector viral humano puede atenuar las respuestas inmunitarias. Algunos candidatos requieren almacenamiento a <−20 °C.	Ébola.
Vacuna de ácido nucleico	Escalabilidad. Diseño y desarrollo rápidos. Extremadamente seguro. No se requiere manipulación de agentes infecciosos. Puede inducir respuestas humorales y celulares.	Actualmente, no existe una vacuna de ácido nucleico aprobada. Las vacunas de ADN requieren una plataforma de entrega especial. Las vacunas de ARNm exhiben inestabilidad y requieren almacenamiento a <−20 °C.	

Fuente: Nikolaos et al. 2021.

1. APC: células presentadoras de antígeno.
2. b VPH: virus del papiloma humano.
3. c BCG: Bacilo de Calmette-Guerin.
4. d No se incluyen las vacunas contra el SARS-CoV-2.

CAPÍTULO XXXVI

Estimación de la carga de la enfermedad por COVID-19: bases conceptuales y retos metodológicos

Aquiles R. Henríquez Trujillo[1]
Elías D. Guamán-Charco[2]
Marco Coral-Almeida[3]

1 Grupo de investigación One Health, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador. Escuela de Medicina Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

2 Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

3 Grupo de investigación One Health, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador. Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

Concepto de carga de la enfermedad

El desarrollo de medidas de resumen del estado de salud de las poblaciones, como los años de vida ajustados por discapacidad o por calidad, nos permiten ir más allá del conteo de casos y defunciones para comparar las pérdidas atribuibles a diferentes enfermedades y factores de riesgo, así como las potenciales ganancias en salud atribuibles a las intervenciones para abordarlas. También permiten identificar a los grupos desfavorecidos y planificar, priorizar y evaluar las intervenciones y programas del sector sanitario (Alvis y Valenzuela 2010).

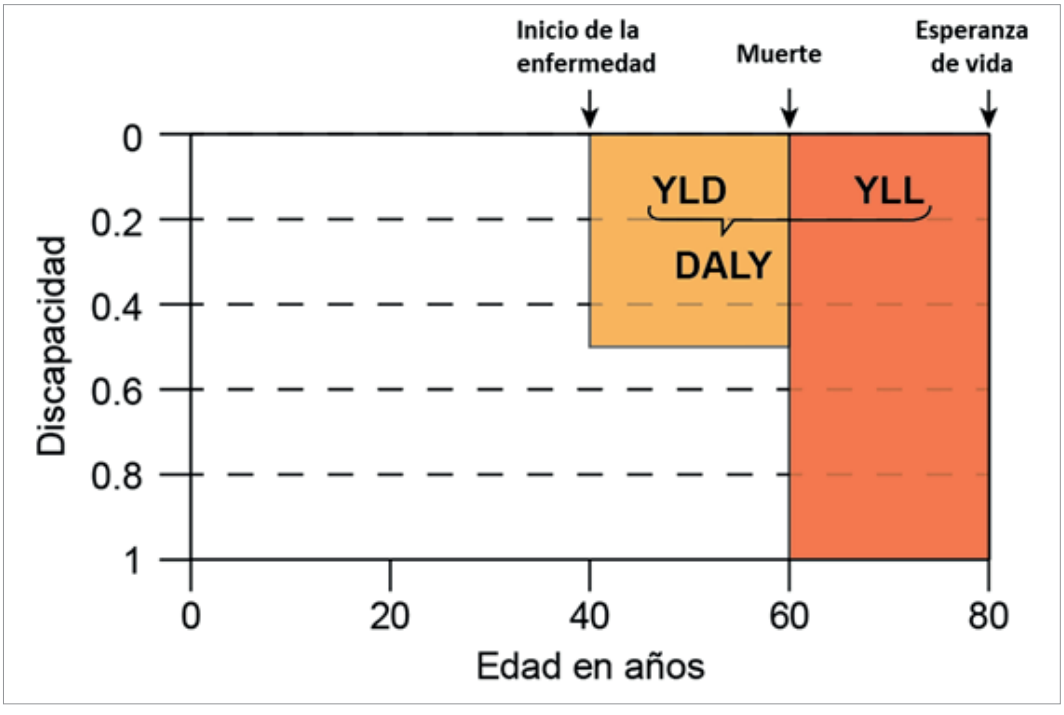
El primer estudio sobre la carga mundial de enfermedad fue encomendado en 1992 por el Banco Mundial para su informe del desarrollo mundial sobre la inversión en salud publicado en 1993 (Mathers 2020; Murray et al. 1994). Este estudio, dirigido por Chris Murray de la Universidad de Harvard y Alan López de la Organización Mundial de la Salud (OMS), introdujo una nueva métrica: el año de vida ajustado por discapacidad, también conocido como DALY, por sus siglas en inglés (Murray 1994). Este planteamiento no era nuevo; sin embargo, desde las primeras propuestas de autores como Chiang en 1965 y Sullivan en 1971, se produjeron grandes avances en la implementación del concepto de una métrica que combinara mortalidad y morbilidad en un solo indicador. El DALY se posicionó rápidamente como la medida para cuantificar la carga de las enfermedades, lesiones y factores de riesgo, y desde 1994 es la medida más importante de la serie de estudios sobre la carga global de la enfermedad (Global Burden of Disease o GBD) que han permitido vigilar los cambios en el perfil epidemiológico de los países y regiones del planeta, e informar la toma de decisiones en política sanitaria y la asignación de recursos (Mathers 2020; Murray et al. 2020).

En general, la filosofía de la estimación de la carga de enfermedad implica que cada persona nace con el potencial de vivir un cierto número de años de vida con una salud óptima, y que en condiciones ideales equivale a la esperanza de vida promedio más larga de la especie humana vivida sin discapacidad. En este sentido, el último reporte del GBD para el año 2040 prevé que países como Japón, Singapur, España y Suiza tendrán una esperanza de vida de más de 85 años para ambos sexos, y se proyecta que otros 59 países superarían una esperanza de vida de 80 años (Foreman et al. 2018). La carga de la enfermedad debe entenderse como una medida del impacto desfavorable que producen las enfermedades y factores de riesgo sobre el potencial de vida saludable de una población.

La carga se cuantifica en años de vida ajustados por discapacidad. Esta medida del tiempo no saludable se calcula a partir de la suma de dos dimensiones: la carga de la mortalidad, que se mide en años de vida perdidos (en inglés YLL o *Years Life Lost*) y se calcula en función de los años perdidos por morir de forma "prematura" según una esperanza de vida definida para la población de interés; y la carga de la morbilidad, que se mide en años de vida con discapacidad (en inglés YLD o *Years Lived with Disability*) que se calculan en función del tiempo que una persona padece una enfermedad y la discapacidad, temporal o permanente, que la enfermedad ocasiona. En la práctica los DALY son la suma de los YLL y YLD atribuibles a una enfermedad (Figura XXXVI-1). Para una discusión más amplia de los métodos de estimación de la carga de enfermedad, el lector puede remitirse a los trabajos publicados por Devleesschauwer y colaboradores (Devleesschauwer et al. 2014a, 2014b).

Figura XXXVI-1

Cálculo de los años de vida ajustados por discapacidad (DALY)



En el ejemplo de la Figura XXXVI-1, una persona desarrolla a los 40 años de edad una enfermedad que produce un 50 % de discapacidad durante 20 años, hasta su muerte a los 60 años de edad. Esto significa una pérdida de 20 x 0,5 = 10 años vividos con discapacidad (YLD). Si la esperanza promedio de vida de la población de referencia en este ejemplo es 80 años, la muerte prematura de esta persona ocasionó la pérdida de 80 – 60 = 20 años de vida (YLL). Los años de vida ajustados por discapacidad generados en este caso son 10 YLD + 20 YLL = 30 DALY.

Insumos para el cálculo de la carga de enfermedad por SARS-CoV-2 y COVID-19

Para la estimación de la carga de enfermedad por COVID-19, se debe seguir una secuencia de pasos que comprende:

1. Definir el **período de tiempo** a analizar. Al tratarse de una enfermedad nueva, las estimaciones se hacen en intervalos de un año o menos.
2. La definición clara de los **parámetros de la población** sobre la que se hará la estimación: el tamaño de la población, su estructura por edad y sexo, la esperanza de vida y las divisiones territoriales a analizar.
3. La estimación de la **mortalidad atribuible** a COVID-19, que permitirá el cálculo de los años de vida perdidos por las muertes prematuras que ocasiona la enfermedad (YLL). Los insumos más importantes son el número de muertes, la edad y el sexo de la persona que falleció, y la esperanza de vida a la edad de la muerte de la persona.
4. Definir la **morbilidad atribuible** a COVID-19 para el cálculo de los años de vida con discapacidad (YLD). Esto implica definir los estados de salud que experimentan las personas con COVID-19, su duración y el peso de discapacidad que se asignará a cada estado.

Retos y precauciones metodológicas

El análisis de la carga de enfermedad debida a la infección por SARS-CoV-2 es desafiante. En primer lugar, es una enfermedad nueva y existe todavía gran incertidumbre en torno al espectro clínico de presentación del COVID-19, la duración de las diferentes fases de la enfermedad y sus secuelas a mediano y largo plazo (Ortiz-Prado et al. 2020b). Estas incertidumbres dificultan estimar las ponderaciones de discapacidad que deben utilizarse y que son un componente crucial para el cálculo de los años vividos con discapacidad o YLD.

Como se mencionó previamente, al tratarse de una enfermedad nueva, las pocas estimaciones publicadas sobre la carga de enfermedad por COVID-19 se han realizado en intervalos de 1 año o menos (Jo et al. 2020; Nurchis et al. 2020). El comportamiento de la epidemia con oleadas de transmisión explosiva genera dificultades adicionales para la estimación de la carga, y el impacto real de la enfermedad se comprenderá mejor una vez que se haya estabilizado o controlado la transmisión.

La población de referencia comúnmente utilizada para el caso de Ecuador surge de las proyecciones poblacionales 2010-2020 publicadas por el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), a partir del censo nacional de población y vivienda del año 2010 (INEC 2012). Tan pronto pueda efectuarse el nuevo censo nacional de población y vivienda, que estaba planificado para el año 2020 y que fue interrumpido por la pandemia de COVID-19, contaremos con mejores

insumos para las estimaciones de carga de la enfermedad. En cuanto a las tablas de vida, nosotros recomendamos el uso de tablas internacionales estandarizadas que permiten la comparación entre países, como la West 26 desarrollada por Coale y Demeny (Coale & Demeny 1966) o las desarrolladas por el estudio GBD 2017 (Global Burden of Disease Collaborative Network 2018). Sin embargo, si la finalidad es la comparación entre provincias, cantones o parroquias, es aceptable el uso de tablas de vida específicas del país (Global Health Observatory Data Repository 2016).

Las estimaciones de YLL y YLD dependen ampliamente de la disponibilidad de información del número de casos y muertes, y el grado de desagregación de los datos. La calidad de los registros de defunciones, incluyendo la determinación precisa de la causa básica de muerte y la oportunidad del registro, son de suma importancia (Devleesschauwer, McDonald, Speybroeck, & Wyper 2020). En ausencia de información de buena calidad, el uso de ajustes por subregistro o los registros de exceso de muertes pueden ser un proxy válido (Ortiz-Prado y Fernández-Naranjo 2020), siempre y cuando se tome en cuenta que una proporción del exceso de muertes será también a causa de complicaciones originadas en la falta de acceso a atención sanitaria a otras enfermedades distintas al COVID-19, por el acceso limitado a servicios de atención de salud durante los confinamientos o por priorizar la atención a casos de COVID-19 en desmedro de las personas con otras patologías. Independientemente de los supuestos utilizados, la transparencia al momento de documentar los métodos con la mayor precisión posible es vital para la interpretación correcta de las estimaciones de los YLL (Devleesschauwer et al. 2020).

En cuanto a la estimación de los años vividos con discapacidad o YLD, sabemos que una proporción importante de las infecciones por SARS-CoV-2 son asintomáticas. Sin embargo, no sabemos con precisión qué proporción. A inicios de la pandemia, la información sobre la proporción de infecciones asintomáticas era tan dispersa y de pobre calidad que las estimaciones del porcentaje de personas asintomáticas con infección por SARS-CoV-2 oscilaba en rangos tan amplios como el 5 % y el 80 % (Heneghan et al. 2020). Para complicar más el escenario, sabemos que algunos casos asintomáticos se volverán sintomáticos durante las siguientes semanas y a menudo nos referimos a estos casos como "presintomáticos". Un metaanálisis publicado por He y colaboradores encontró que aproximadamente el 15,6 % (IC95 % 10,1 % - 23,0 %) de los pacientes con COVID-19 son asintomáticos, y casi la mitad de los pacientes sin síntomas en el momento de la detección desarrollarán síntomas más adelante (He et al. 2020). Otra revisión sistemática describe que el 20 % de los infectados permanecen asintomáticos y cerca del 80 % desarrollaran síntomas (Buitrago-García et al. 2020). En muchos de los modelos de estimación de carga de la enfermedad, las infecciones asintomáticas no se contabilizan, ya que se asume que no generan discapacidad; sin embargo, cabe el debate de asignar o no un peso de discapacidad a la infección asintomática por SARS-CoV-2, ante la posibilidad de que se

desarrollen secuelas a mediano o largo plazo, y por la afectación psicológica asociada a las medidas de confinamiento temporal obligatorio de los casos asintomáticos detectados.

La presentación clínica del COVID-19 y sus complicaciones se describen en mayor detalle en otros capítulos de este libro. Sin embargo, a efectos de estimar el peso de la discapacidad generada por el COVID-19, se debe tomar en cuenta que, de las personas que desarrollan síntomas, aproximadamente el 81 % presenta una enfermedad leve a moderada, el 14 % tendrá una enfermedad grave y el 5 % una enfermedad crítica (CDC *Weekly* 2020). Entre los pacientes que desarrollan una enfermedad grave, la mayoría van a presentar signos y síntomas de neumonía viral, y entre los pacientes críticos el espectro es tan variado que incluye síndrome de dificultad respiratoria aguda, infección secundaria, sepsis o shock, daño cardíaco agudo, arritmias, daño renal agudo, problemas trombóticos y afectación neuropsiquiátrica (Berlin et al. 2020; Gandhi et al. 2020). Esta información permite estimar la distribución del espectro clínico de casos de COVID-19 (Tabla 1) y, junto con las estimaciones del tiempo de estancia y duración de cada fase de la enfermedad (Tabla XXXVI- 2), permiten efectuar los cálculos de YLD.

Tabla XXXVI-1

Estados de salud asociados a la infección por SARS-CoV-2 utilizados en el cálculo de carga de la enfermedad por COVID-19

Estado de salud	Descripción	Peso de discapacidad asignado	Fuente
Asintomático o presintomático	Tiene infección, pero no presenta síntomas.	---	---
Moderado (busca asistencia médica en la comunidad)	Tiene fiebre y dolores, y se siente débil, lo que le causa cierta dificultad con las actividades diarias.	0,051 (0,032-0,074)	(Salomon et al. 2015)
Grave (hospitalizado, no requiere cuidados intensivos)	Tiene fiebre alta y dolor, y se siente muy débil, lo que le causa gran dificultad para las actividades diarias.	0,133 (0,088-0,190)	(Salomon et al. 2015)
Crítico (hospitalizado, en cuidados intensivos)	Ingreso a la unidad de cuidados intensivos (con o sin soporte respiratorio).	0,655 (0,579-0,727)	(Haagsma et al. 2015)
Secuelas post-agudas (fatiga, labilidad emocional, insomnio)	Siempre está cansado y se altera fácilmente. La persona siente dolor en todo el cuerpo y está deprimida.	0,219 (0,48-0,308)	(Salomon et al. 2015)

Fuente: Wyper et al. 2020.

Tabla XXXVI-2

Tiempos de estancia hospitalaria estimados en pacientes con COVID-19 grave

Variable	Promedio (SD)	Mediana (RIQ)
Estancia hospitalaria	12,8 (13,3)	9 (13)
Tiempo desde el inicio de síntomas a la admisión	7,7 (6,1)	4 (7)
Tiempo desde la admisión al ingreso a UCI	2,8 (6,5)	1 (3)
Tiempo de estadía en UCI	13,3 (13,4)	9 (14,5)
Tiempo desde ingreso a UCI hasta el inicio de ventilación mecánica invasiva	3,6 (7,6)	2 (5)
Duración de la ventilación mecánica invasiva	14,7 (12,3)	11 (14)
Tiempo desde la admisión hasta el inicio de ventilación no invasiva	4,2 (8,8)	2 (5)
Duración de la ventilación no invasiva	2,4 (5,4)	0 (5)

Adaptado de: International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium Data Report 4 October 2020. https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20155218 (Hall et al. 2020).

UCI = Unidad de cuidados intensivos, SD = Desviación estándar, IQR = Rango intercuartílico.

La carga de la enfermedad por COVID-19 en Ecuador

En nuestro estudio de las características epidemiológicas, sociodemográficas y clínicas de los primeros 9 468 pacientes con COVID-19 notificados en Ecuador, entre el 27 de febrero y el 18 de abril de 2020, estimamos que el COVID-19 provocó una pérdida de 12 112 años de vida saludable (Ortiz-Prado et al. 2020b). De ellos, se perdieron prematuramente al menos 3 207 años entre las mujeres y más de 8 847 entre los hombres. El 99,5 % de la carga fue atribuible a los años de vida perdidos por mortalidad prematura entre la población de estudio, con una media de 25,4 YLL por fallecimiento y 1,27 DALY por cada caso de COVID-19. La población de Ecuador entre 20 y 64 años contribuyó con el 74,4 % de la carga de enfermedad, seguida de los ancianos, con el 24,2 % de la carga. A pesar de que las muertes relacionadas con COVID-19 son más altas entre las poblaciones de ancianos en los países en desarrollo con sistemas de salud debilitados, la mortalidad también está presente entre las poblaciones más jóvenes (Onder et al. 2020) (Tabla XXXVI-3).

Tabla XXXVI-3

Carga de la enfermedad atribuible al COVID-19 en Ecuador entre el 27 de febrero y el 18 de abril de 2020

Grupo de edad	Muertes	YLL	Vivos	YLD	DALY
0 a 4	1	85,2	37	0,2	85,4
5 a 9	1	81,3	66	0,3	81,6
10 a 14	0	0,0	63	0,3	0,3
15 a 19	0	0,0	115	0,5	0,5
20 a 24	0	0,0	309	1,3	1,3
25 a 29	4	245,6	953	4,1	249,7
30 a 34	9	508,1	1 344	5,9	514,1
35 a 39	17	876,0	1 101	5,3	881,3
40 a 44	29	1 352,6	995	5,4	1 357,9
45 a 49	30	1 140,0	848	4,8	1 144,8
50 a 54	45	1 499,4	801	5,3	1 504,7
55 a 59	50	1 436,5	778	5,4	1 441,9
60 a 64	79	1 911,8	589	5,9	1 917,7
65 a 69	66	1 306,8	400	4,6	1 311,4
70 a 74	56	874,7	257	3,5	878,2
75 a 79	38	446,5	175	2,4	448,9
80 a 84	25	207,8	97	1,5	209,2
85 a 89	15	60,0	42	0,8	60,8
90 a 94	7	18,6	17	0,4	19,0
95 a 99	2	3,7	7	0,1	3,9
TOTAL	**474**	**12 054,6**	**8 994**	**57,9**	**12 112,5**

DALY = Disability-Adjusted Life Year; YLL = Years of Life Lost; YLD = Years Lost due to Disability.

Si asumimos que hasta el 31 de octubre de 2020 las cifras oficiales del Ministerio de Salud pública registraron 168 192 casos de COVID-19 confirmados mediante PCR, y 12 670 defunciones atribuibles directamente a COVID-19, se estimaría una carga de la enfermedad en el orden de 213 604 DALY o 12,2 DALY por cada 1000 habitantes (MSP 2020).

Conclusiones

- La estimación de la carga de la enfermedad atribuible a COVID-19 es posible, utilizando los métodos estandarizados ya descritos para los estudios de carga global de la enfermedad.
- La transparencia en los supuestos utilizados en el cálculo es vital para la interpretación correcta de las estimaciones y su reproducibilidad.
- Los avances en el conocimiento de la epidemiología del COVID-19, su espectro clínico y secuelas permitirán mejores estimaciones.

Es necesaria la incorporación del COVID-19 en los próximos estudios de carga global de la enfermedad.

CAPÍTULO XXXVII

Comorbilidades y COVID-19

Dayra Navarrete Santacruz
Samanta Landázuri Navas
María de Lourdes Noboa Lasso[1]

1 Todos los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

En el año 2004, el *Journal of Gerontology: Medical Sciences*, en uno de sus artículos, define comorbilidad como la presencia de dos o más enfermedades diagnosticadas de forma concurrente en el mismo individuo desde el punto de vista médico (Fried et al. 2004). En los pacientes con infección por el SARS-CoV-2 la presencia de una comorbilidad en la mayoría de los casos representa mayor tiempo de estancia hospitalaria, modificación en el tratamiento y mayor riesgo de muerte para el paciente, siendo la hipertensión arterial, la diabetes y las enfermedades cardiovascular y renal las que han demostrado presentar mayor riesgo de complicaciones en la infección por COVID-19. Por tanto, son las que trataremos en este capítulo (Fang et al. 2020).

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 ha promovido una carrera contra el tiempo para encontrar tratamientos. La presencia de una o más comorbilidades ha demostrado tener impacto directo en la eficacia de tratamientos, vacunas, terapias específicas y presentación clínica más grave, especialmente en pacientes con antecedentes de obesidad, inmunodeficiencias, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II, enfermedades respiratorias, hábito tabáquico, enfermedades renal y hepática crónicas (Plasencia-Urizarri et al. 2020).

La hipertensión y la diabetes son las enfermedades crónicas de mayor prevalencia a nivel mundial, con la capacidad de producir patologías a nivel cardíaco, renal, cerebral, etc. Se estima que en el mundo hay 1 130 millones de personas hipertensas (WHO 2019). La diabetes e hipertensión arterial son enfermedades que muy habitualmente coexisten. En pacientes diabéticos, la presencia de hipertensión es el doble de frecuente en comparación a los individuos normotensos. Esto podría explicarse porque frecuentemente los pacientes hipertensos presentan resistencia a la insulina, y por consiguiente presentan un factor de riesgo para desarrollo de diabetes. Hay que acotar que la principal causa de morbimortalidad en los diabéticos es la enfermedad cardiovascular, cuya gravedad se relaciona directamente con la presencia de hipertensión arterial. Por lo tanto, todas estas enfermedades se relacionarán estrechamente entre sí y con otras patologías y factores de riesgo, como edad avanzada, dislipidemia y obesidad, que se engloban en el síndrome metabólico (Giralt-Herrera et al. 2020).

COVID-19 e hipertensión

Desde enero del 2020, Wan y sus colaboradores mostraron al mundo las primeras luces acerca de la fisiopatología de la infección producida por el SARS-CoV-2, similar a la ya descrita previamente para el SARS-CoV: ambos

utilizan una proteína espícula (S) que, a su vez, posee una unidad de superficie denominada s1 que se acopla con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), esencial en la fisiopatología de la hipertensión arterial que está presente en la célula diana y, de esta forma, ingresa en ella (Wan et al. 2020).

La asociación entre hipertensión arterial y una presentación clínica grave de COVID-19 aún es controversial. Entendiendo lo previamente expuesto, se ha planteado que los pacientes hipertensos o que tengan otras comorbilidades, especialmente enfermedad cardiovascular y diabetes, que usan como tratamiento de sus afecciones los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los Antagonistas de los receptores de aldosterona 2 (ARA-2), tienen un aumento en la expresión de receptores potenciales al SARS-CoV-2, por lo que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad (Giralt-Herrera et al. 2020).

Para lograr dilucidar un poco más esta asociación, acudimos a la información recopilada en uno de los mayores estudios retrospectivos realizados hasta el momento por Yang G. y sus colaboradores, donde compararon dos grandes grupos de pacientes con COVID-19, uno con antecedente de hipertensión arterial diagnosticada previo al ingreso hospitalario. Dentro de este grupo, los pacientes fueron divididos entre aquellos que usaban ARA2 o IECA para su tratamiento y los que no lo hacían. El otro gran grupo del estudio fueron aquellos sin comorbilidad. Se evidenció que los pacientes con hipertensión arterial presentaron una tasa de mortalidad más alta, de 10,3 %, en comparación con el grupo de control con una tasa de mortalidad de 6,4 %. Así mismo se demostró una mayor cantidad de casos críticos, con el 18,3 % frente al 11,2 % en los pacientes no hipertensos. Estos resultados se sustentan aún más con las pruebas de laboratorio realizadas, donde los pacientes hipertensos tuvieron un PO2 mucho más bajo, mayor nivel de úrea y ALT en sangre. Además los marcadores de inflamación más importantes, como proteína C reactiva, procalcitonina e IL-6 se encontraron francamente aumentados en el grupo de pacientes hipertensos (Yang G. et al. 2020).

Se conoce que la hipertensión induce en el organismo un estado pro inflamatorio. Por ello, teóricamente, se puede decir que, aunque los IECA y ARA 2 induzcan una mayor expresión de ECA 2, también constituyen un objetivo terapéutico que disminuye este aumento de citocinas pro inflamatorias inducidas por la hipertensión. Sin embargo, este mecanismo no está entendido totalmente, puesto que aún se plantea que la sobreexpresión de receptores podría facilitar la infección por COVID-19 (Fang et al. 2020). No obstante, al comparar el uso de IECA /ARA 2 en pacientes hipertensos con COVID-19, frente a los hipertensos antes del inicio de la pandemia, no se encontraron diferencias significativas, lo que sugiere que no existe un mayor riesgo para contagio y desarrollo de formas graves de COVID-19 por el uso de estos fármacos y que la expresión común de la ECA 2 es suficiente para contraer la infección por COVID-19. A pesar de ello, es importante recalcar la necesidad del estudio a profundidad de estas hipótesis a través de ensayos clínicos controlados (Yang G. et al. 2020).

COVID-19 y diabetes mellitus tipo II

Según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud en junio del 2020, para el año 2014, a nivel mundial, 422 millones de personas fueron diagnosticadas con diabetes mellitus tipo II (DM II), constituyendo una de las principales causas de daño renal permanente, enfermedad cerebrovascular, amputaciones de miembros inferiores y ceguera. Esto conlleva a que en el año 2016 fuera la causa directa de 1,6 millones de defunciones, posicionándo como la séptima causa de muerte a nivel mundial (WHO 2020b). Se estima que para el año 2040 el número de personas diabéticas aumentará a 642 millones a nivel mundial (Ogurtsova et al. 2017).

La presencia de dos patologías causantes de pandemias como la diabetes mellitus tipo II y el COVID-19 en un mismo paciente constituye una de las principales preocupaciones para la comunidad médica-científica por los datos sugerentes de presentación clínica más grave del COVID-19 y complicaciones asociadas a la diabetes mellitus tipo II, lo que se traduce en aumento de la mortalidad.

En Ecuador, la realidad no es diferente a las estadísticas mundiales. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), gracias a los datos obtenidos en la encuesta ENSANUT, en la población entre 10 y 59 años la prevalencia de DM II es del 1,7%. Sin embargo, la prevalencia aumenta de forma proporcional con la edad, ya que, al alcanzar los 50 años de edad, por lo menos uno de cada 10 ecuatorianos tiene DM II (OPS 2014). Si ahondamos aún más en los datos epidemiológicos del Ecuador, encontraremos que para el año 2017 se reportaron 4 895 defunciones atribuibles a DM II, y para el año 2018 se ubicó como la segunda causa de muerte (Zavala Calahorrano y Fernández 2018).

La DM II es considerada un factor de riesgo para contraer infecciones respiratorias graves, especialmente neumonía e influenza. Por ello se consideró como un factor de riesgo de gravedad y mortalidad para otras enfermedades respiratorias pandémicas, como el SARS (síndrome respiratorio agudo severo), MERS COV (síndrome respiratorio del Oriente Medio causado también por un coronavirus) y la influenza H1N1 (Gupta et al. 2020).

Aunque la relación entre la infección por COVID-19 y la diabetes aún no está totalmente clara, diferentes estudios sustentan un peor pronóstico para los pacientes con esta comorbilidad. En un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en China, en la provincia de Hubei, con 7 337 casos de COVID-19, de los cuales 952 tenían diagnóstico previo de DM II, se encontró que los pacientes comórbidos presentaron una mortalidad marcadamente mayor con 7,8 %, frente a un 2,7 %. Además requirieron cuidados de mayor complejidad, como necesidad de antibióticos, uso de corticoides a nivel sistémico, antimicóticos, ventilación no invasiva e invasiva y mayor riesgo de lesión multiorgánica, que se relacionan proporcionalmente al control glicémico de los pacientes. Es decir que, a mejor control, el riesgo disminuye (L. Zhu et al. 2020).

Fisiopatología

La fisiopatología por la cual la diabetes ocasiona un cuadro clínico de mayor complejidad en los pacientes con COVID-19 no es conocida del todo. Sin embargo, se sabe que los pacientes diabéticos presentan un sistema inmune alterado, específicamente a nivel de la inmunidad innata mediada por células, agregado a trastornos en la fagocitosis mediada por macrófagos, monocitos y neutrófilos, más una actividad bactericida incompetente (Ma y Holt 2020). Además, se ha evidenciado que los pacientes diabéticos presentan anormalidades en la función respiratoria a diferentes niveles, como disminución de la capacidad de difusión y volúmenes pulmonares, alteración en el control de la ventilación, bronquios noradrenérgicos y tono broncomotor. Probablemente toda esta disfunción pulmonar se origine en el daño producido por la diabetes en las estructuras vasculares pulmonares (Fuso et al. 2019).

En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo, la hiperglucemia se considera un predictor de morbimortalidad. Por ello, se plantea la hipótesis de que el SARS-CoV-2 agrava la inflamación crónica, produciendo liberación descontrolada de citocinas proinflamatorias que podría llegar a producir síndrome de distrés respiratorio agudo con fallo multiorgánico, hasta la muerte. Ello explicaría el aumento de la mortalidad en pacientes diabéticos con COVID-19 (Pérez-Martínez et al. 2020).

Tratamiento

Un objetivo para el tratamiento de pacientes diabéticos infectados es la activación de la ruta no clásica del sistema renina angiotensina aldosterona, produciendo el aumento de la angiotensina que favorece procesos antiinflamatorios, anti proliferativos, disminuye la progresión de procesos fibróticos y aumenta la natriuresis. Un grupo de fármacos que es capaz de realizar esta tarea se denominan incretínicos. Dentro de ellos, encontramos los denominados análogos del GLP-1, que compiten con el SARS-CoV-2 por el receptor ECA 2, lo que resulta en un mejor control de los niveles de glucosa y de la presión arterial y se traduce en mejores perfiles metabólicos, antivirales y antiinflamatorios (Pérez-Martínez et al. 2020). Similares efectos se han demostrado *in vitro* en células de riñón humano, los SGLT 2 o inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2, presentando importantes efectos antiinflamatorios y antifibróticos. Esto hace suponer que, a nivel pulmonar, activarán también la ruta no clásica del sistema renina angiotensina aldosterona (Pérez-Martínez et al. 2020).

En el uso de insulina es el proceso de elección para el tratamiento intrahospitalario de la hiperglucemia, aunque las cifras óptimas por alcanzar aún están en discusión, se considera valores entre 110 y 180 mg/DL como recomendables. En pacientes no críticos se puede optar por la administración subcutánea que sea adaptada a la nutrición del mismo, y en pacientes críticos se recomienda el uso de infusión intravenosa (Bellido y Pérez 2020).

En cuanto a la presentación clínica, es importante tener en cuenta que los pacientes diabéticos con otras patologías suelen presentar síntomas silenciosos, como el infarto agudo de miocardio. Lo mismo podría ocurrir en el caso de infección con COVID-19, lo que puede ocasionar retraso en la atención oportuna, ocasionando una evolución del cuadro a más grave, mayor estancia hospitalaria y mortalidad. Por ello, todos los pacientes diabéticos, aunque no presenten sintomatología franca durante la infección, deben estar en monitoreo continuo (Maddaloni y Buzzetti 2020).

Como ya se mencionó previamente, la enzima convertidora de angiotensina permite la entrada del SARS-CoV-2 a la célula diana, cualquiera que esta sea. Por tanto, si conocemos que la ECA 2 se expresa en páncreas e hígado, órganos que juegan un papel clave para el desarrollo de resistencia y secreción alterada de insulina, se sugiere que a largo plazo estas células podrían ser blanco de infección, promoviendo el desarrollo de diabetes autoinmune. Una razón más para el monitoreo continuo de estos pacientes a corto, mediano y largo plazo (Maddaloni y Buzzetti 2020).

COVID-19 y enfermedad cardiovascular

Hay una asociación fuerte entre enfermedad cardiovascular y mayor gravedad de COVID-19. Tanto los estudios de cohortes como un metaanálisis que incluyó seis estudios de pacientes con COVID-19 estudiaron la prevalencia de las comorbilidades más frecuentes, encontrando que la hipertensión está presente en un 17,1 % de pacientes, diabetes mellitus en un 9,7 % y enfermedad cardiovascular en un 16,4 %, los mismos que fueron más propensos de ingresar a Unidad de Cuidados Intensivos. Los pacientes con enfermedad cardiovascular fueron los que presentaron mayor tasa de letalidad, con el 2,3 %. La insuficiencia cardíaca y el daño al miocardio, sumados o no a insuficiencia respiratoria, fueron la causa de mortalidad más alta en pacientes graves, alcanzado el 40 % (Pallarés Carratalá et al. 2020).

Otro efecto asociado a COVID-19 con peor pronóstico es la elevación de Troponina T o BNP, convirtiéndose incluso en un predictor de riesgo de mortalidad más importante que la edad, la DM II, la enfermedad pulmonar o cardiovascular previas (Wang X. et al. 2020).

Al igual que otras comorbilidades, la fisiopatología entre esta comorbilidad y el COVID-19 no se ha dilucidado totalmente, pero se cree que puede existir lesión directa del miocardio por infección *in situ* del virus, lo que ocasiona la lesión pulmonar e hipoxia. Por ello, la recomendación es que en todo paciente cardiópata, especialmente aquellos con insuficiencia cardíaca, no se suspenda el tratamiento previo y se valore minuciosamente la adición de otros tratamientos (Pallarés Carratalá et al. 2020).

COVID-19 y riñón

Tras realizar la secuenciación y el análisis de ARN unicelular encontrado en los principales sistemas del cuerpo humano, se evidenció que el SARS-CoV-2 infecta directamente las células epiteliales de los túbulos proximales, las células mesangiales y los podocitos, ya que expresan ECA2 que, como ya se ha comentado, las convierte en células diana de la infección, produciendo muerte celular a nivel endotelial con acumulación de partículas inflamatorias. Esto apoya la teoría de que el virus produce disfunción vascular y endotelial generalizada (Zou et al. 2020). Además del efecto indirecto que producen las citocinas inflamatorias y los mediadores virales, que dañan directamente el tejido del riñón, provocando hipoxia, rabdomiólisis y, en última instancia, shock (Cheng Y. et al. 2020).

En cuanto a la enfermedad renal crónica, no hay suficiente evidencia aún que determine una asociación directa con la infección viral. Sin embargo, hay datos sugerentes de aumento en el riesgo de enfermedad severa, con incremente de la creatinina y desarrollo de proteinuria más aumento en el riesgo de ingreso a unidad de cuidados intensivos y factor de riesgo de mortalidad (Pallarés Carratalá et al.2020).

Al igual que en la diabetes, las alteraciones a nivel renal pueden cursar asintomáticas. Esto, sumado al aumento de peso que ocasiona la cuarentena y la falta de consulta oportuna de los servicios de salud, permite que la progresión sea rápida y grave, por lo que es importante estar preparados no solo para tratar de forma oportuna y efectiva a los pacientes con enfermedad renal, sino también a aquellos que presenten complicaciones producidas por la enfermedad del COVID-19 (Pallarés Carratalá et al. 2020).

Debido a que la infección en humanos por el SARS-CoV-2 es una patología emergente, no se cuenta con experiencia previa en diagnóstico, tratamiento y complicaciones. Además, los datos disponibles de infecciones similares son poco extrapolables. Los servicios de salud a nivel mundial han buscado alternativas que permitan un mejor flujo en la atención de pacientes a través de diagnóstico y tratamiento oportunos que adicionalmente disminuyan las complicaciones y la mortalidad. Por ello, uno de los pilares fundamentales es conocer y entender todos los factores que determinen casos más graves de COVID-19, siendo las comorbilidades el foco donde centrar la atención.

Aunque los mecanismos fisiopatológicos por los cuales las comorbilidades determinan cuadros clínicos más graves, dificultad en el diagnóstico oportuno, mayor necesidad de ingreso en unidades de cuidados intensivos y mayor mortalidad, aún no se han entendido en su totalidad. Los estudios realizados desde el inicio de la pandemia han dado grandes luces acerca del manejo y, a pesar de conocer los graves efectos que suponen la presencia de una o más comorbilidades para el paciente con COVID-19, aún falta comprender varios mecanismos patológicos del virus que podrían interactuar con las diferentes comorbilidades.

Como se ha evidenciado en la literatura, la hipertensión arterial, la diabetes y las enfermedades cardiovascular, renal y cerebrovascular son las principales comorbilidades que interaccionan con el SARS-CoV-2. En la mayoría de los casos esta es relacionada a la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) en las células de los órganos implicados y, aunque no se haya demostrado aún que la sobreexpresión de estos receptores predispone a mayor riesgo de infección, se ha evidenciado mayor riesgo de complicaciones y aumento en la mortalidad. Por ello, es de suma importancia que se sigan realizando estudios retrospectivos para sacar a la luz la evolución que se ha evidenciado en los pacientes que ya fueron infectados, y más aún en los reinfectados a través del tiempo.

Recomendaciones

- Debido a que muchos pacientes con comorbilidades pueden presentarse asintomáticos y tener un deterioro clínico súbito, es importante el monitoreo continuo en el caso de sospecha de infección.
- Las medidas para evitar la infección por SARS-CoV-2 deben fortalecerse, especialmente para grupos prioritarios y vulnerables, por la mayor mortalidad evidenciada en ellos, hasta el hallazgo de una vacuna protectora que permita la inmunización generalizada.

El adecuado control de las comorbilidades supone menor riesgo de cuadros graves en COVID-19. Especialmente atención merece el mal control glucémico en pacientes diabéticos relacionado directamente con un peor pronóstico. Por ello, no se deben suspender los tratamientos para patologías previas, además de mantener o mejorar el control médico continuo y el estilo de vida.

CAPÍTULO XXXVIII

Adulto mayor y COVID-19

Jorge Eduardo Vásconez[1]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La enfermedad causada por el COVID-19 afecta a todas las personas por igual, sin distinción de género edad o grupo étnico. La población de mayor edad es especialmente susceptible a la infección por COVID-19, así como a desarrollar criterios de gravedad (Bonanad et al. 2020). Esto se debe a que la fragilidad de algunas personas mayores condiciona su pobre respuesta inmunitaria, y a la disminución de la reserva funcional, que conlleva una reducción en la capacidad intrínseca y la resiliencia (Pinazo-Hernandis 2020). Además, el aumento de morbimortalidad en el paciente mayor se ha asociado tanto con las comorbilidades, especialmente la enfermedad cardiovascular, como con la situación de fragilidad (Bonanad et al. 2020).

Para disminuir la propagación del virus y minimizar el impacto en la vida de las personas mayores, es importante visibilizar su situación, adaptarse a las diferentes necesidades y requerimientos de las personas mayores, brindar servicios de prevención, apoyo y manejo en los diferentes entornos como el domicilio, la comunidad, las instituciones de cuidados prolongados y los servicios de salud; y, finalmente, que exista una asignación de recursos económicos específicos para el cuidado y recuperación de adultos mayores frágiles (Lucero et al. 2020).

Epidemiología

Hasta el 17 de junio de 2021, se han registrado en el mundo alrededor de 177,4 millones de casos de coronavirus y 3,86 millones de muertes (Orus 2021). De acuerdo con Bonanad y colaboradores, en 177 633 registros de pacientes con COVID-19 en España hasta abril del 2020, se demostró que el 24,1 % de casos era correspondiente a pacientes que tenían entre 70 y 79 años; el 19 %, entre 80 y 89 años, y el 5,1 %, más de 90 años (Bonanad et al. 2020). Según Vega, en México, hasta mayo del 2020, de 42 595 casos confirmados, el 21,08 % correspondía a personas de 60 o más años, además de que el 49 % de las defunciones registradas corresponde a la población que se encuentra en ese grupo etario (Rivero et al. 2020). Por otro lado, el CDC informa que del 31 al 59 % de los adultos entre 65-84 años son hospitalizados; del 11 al 31 % ingresa a UCI, y del 4 a 11 % fallece (CDC 2020).

Factores de riesgo

La población geriátrica enfrenta riesgos especiales por COVID-19. La edad avanzada y las enfermedades subyacentes son los principales factores de vulnerabilidad a la enfermedad (Dhama et al. 2020).

Las comorbilidades son las principales etiologías subyacentes. En conjunto van del 32 al 60 % de los casos, siendo la más frecuente la diabetes (20 %), seguida de la hipertensión (15 %) y enfermedades cardiovasculares (15) (Dhama et al. 2020).

Al envejecer, se presenta una alteración de la fisiología y patologías de varios órganos, en especial de la función pulmonar. Además, la defensa inmune innata y adaptativa se ve debilitada, lo que afecta la capacidad de respuesta y la tolerancia en los pacientes mayores (Miller y Linge 2017). Se ha observado que en la microglía hay aumento de la expresión de los canales de K+ activados por voltaje, lo que potencialmente mejora la producción de IL-. Además, su producción se encuentra aumentada en el cerebro. Esto, a su vez, predispone a la neuroinflamación con el aumento de la edad (Schilling y Eder 2015). Otros factores de riesgo incluyen mala nutrición, demencia, deshidratación y diversas complicaciones clínicas, especialmente en pacientes frágiles y postrados en cama (Dhama et al. 2020).

Manifestaciones clínicas en el adulto mayor

Las manifestaciones clínicas y la progresión del COVID-19 son variables, según un estudio realizado en China por Wu con 72 314 pacientes, donde se evidenció que un 81,4 % presentó una forma leve de la infección, grave un 13,9 % y crítica un 4,7 % (Wu y McGoogan 2020).

Hay numerosos síntomas que pueden presentar las personas afectadas por esta infección, siendo la fiebre el síntoma más frecuente, presentándose en el 87,9 %, según la OMS (2020). De acuerdo con otros estudios realizados en Wuhan, la presentación de la fiebre osciló entre un 82 hasta un 98 % de las personas afectadas (Chen N. et al. 2020; Wang D. et al. 2020).

No se han realizado estudios del perfil clínico según la edad, pero se conoce que los adultos mayores no presentan fiebre o la presentan en menor intensidad, incluso frente a infecciones graves (Kp et al. 2009). De acuerdo con Liu y colaboradores, en una serie de 56 pacientes con COVID-19, se observó que el porcentaje de aquellos con fiebre era menor entre los mayores de 60 años, aunque la diferencia porcentual era escasa (Liu K. et al. 2020).

Otros síntomas que se presentan son tos, astenia, anorexia, mialgias, cefalea, anosmia y manifestaciones digestivas, como diarrea, de acuerdo con una investigación realizada por Ortiz-Prado y colaboradores en Ecuador con 9 468 pacientes positivos para COVID-19. Se informó fatiga en el 53,2 % de los pacientes, seguida de cefalea (43 %), tos seca (41,7 %), ageusia (37,1 %) y anosmia (36,1 %) (Ortiz-Prado et al. 2020b).

De acuerdo con Liu en su estudio Características clínicas de COVID-19 en pacientes ancianos: una comparación con pacientes jóvenes y de mediana edad, los hallazgos clínicos que se presentaron con mayor incidencia en los adultos

mayores fueron opresión en el pecho y dificultad para respirar con 11,11 %, mientras que la población joven y de mediana edad los presentó en un 5,26 %. En cuanto a los datos de laboratorio, la linfocitopenia grave es más frecuente en pacientes críticos, que además parece ser más marcada en aquellos de edad avanzada. Según los estudios de imagen, la afectación de múltiples lóbulos es mayor en personas de edad avanzada que en pacientes jóvenes, con un 88,89 % y un 63,16 %, respectivamente (Liu K. et al. 2020).

Impacto emocional y psicológico

El COVID-19 no solo afecta la salud física de las personas, sino también la salud mental. Esta se ve comprometida por diversas causas. Una de ellas es que, debido a la pandemia, se produjo un cambio radical en el diario vivir de las personas. De acuerdo con Ayalon y colaboradores, se ha producido un aumento del edadismo (Ayalon et al. 2020). En los medios de comunicación, las imágenes estereotipadas que vinculan la enfermedad a la vejez, el deterioro y la carga social generan rechazo y miedo a envejecer (Kotter-Grühn y Hess 2012). Además, el COVID-19 está reforzando estereotipos discriminatorios asociados a la edad como «mueren los viejos» o «las víctimas son las personas mayores» (Pinazo-Hernandis 2020).

Estas actitudes pueden promover estrés, angustia y ansiedad en las personas mayores. Además, el aislamiento en casa, el doble confinamiento de las personas en residencias y sobre todo de las personas con demencias tienen muchas consecuencias perjudiciales, como la reducción o inactividad física, problemas de sueño (tanto insomnio como somnolencia diurna), aumento del deterioro cognitivo, afectación del estado emocional y anímico, con un aumento de la sintomatología depresiva (Huang y Zhao 2020; Lo y Lee 2012; Morgan 2003).

Tratamiento

Debido a las comorbilidades y la polifarmacia comunes en los adultos mayores, su manejo durante la infección por COVID-19 es más complejo y requiere un enfoque multidisciplinario. Se debe pedir una evaluación cuidadosa de la actividad inmunitaria biológica y función tanto renal como hepática, y la selección de fármacos en función de los efectos secundarios relevantes (Perrotta et al. 2020).

Los fármacos antirretrovirales, tales como el lopinavir o ritonavir, tienen entre sus efectos adversos las molestias gastrointestinales, como náusea, vómito y diarrea, además de hepatotoxicidad, los cuales se pueden agravar debido a la terapia farmacológica combinada y la lesión hepática relacionada con COVID-19 (Salehi et al. 2020). Por otro lado, el remdesivir está contraindicado en pacientes con una tasa de filtración glomerular por debajo de 30 ml/min. Los ancianos pueden experimentar efectos nocivos relacionados, y esto debe tenerse en cuenta antes de comenzar el tratamiento (Perrotta et al. 2020).

Para el control de la neumonía grave o SDRA, se ha implementado el uso de corticoides, como la metilprednisolona. No obstante, en los pacientes con edad avanzada, los beneficios pueden ser superados por los efectos adversos. Es el caso de los efectos metabólicos, que pueden agravar comorbilidades preexistentes, como diabetes e hipertensión. Otros efectos pueden ser aumento del riesgo de fracturas óseas, cataratas y problemas psiquiátricos (Klinge 1981).

El uso de tocilizumab tiene como efecto adverso el aumento de infecciones superpuestas, sobre todo en pacientes con diabetes o mayores de 65 años (Dunphy et al. 1980).

La inmovilización, la pérdida de masa muscular, la fatiga y la disnea son comunes entre los pacientes ancianos hospitalizados por COVID-19, por lo que se recomienda la rehabilitación pulmonar intrahospitalaria temprana, ya que se logra un mínimo de estabilidad clínica. También se recomiendan actividades físicas tanto en el hogar como en las casas de cuidado del adulto mayor después del alta de los pacientes, ya que serían potencialmente beneficiosas (Perrotta et al. 2020).

Prevención y control en la población geriátrica

Actualmente, no contamos con medicación específica para tratar esta enfermedad, pero existen medidas para frenar su propagación y evitar el contagio a la población mayor, como la vacunación masiva, la higiene adecuada de las manos y la desinfección del entorno en el que viven las personas mayores, el cual debe ser realizado frecuentemente con el fin de evitar la contaminación de las superficies y, por ende, reducir la posibilidad de una infección (Ríos et al. 2020).

El distanciamiento social es otra forma de disminuir el riesgo de exposición al virus, pero cabe recalcar que la desconexión social ha conducido a un mayor desarrollo de deterioro mental, depresión e intentos de suicidio en la población geriátrica, razón por la cual el adulto mayor debe permanecer en contacto con su familia por otros medios, como lo son las llamadas telefónicas (Dhama et al. 2020).

Control del COVID-19 en hogares para ancianos

La British Geriatrics Society propone una serie de recomendaciones para el control adecuado de COVID-19 en hogares para ancianos, para proteger a los adultos mayores y al personal encargado de sus cuidados (British Geriatrics Society 2020):

- Las residencias de ancianos deben contar con procedimientos operativos estándar para residentes individuales con infección por COVID-19 o sospecha del mismo.
- El personal de la residencia debe estar capacitado para medir signos vitales, como temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, además de evaluar el nivel de conciencia.

- El personal que trabaja con adultos mayores debe ser educado sobre las manifestaciones clínicas del COVID-19 para reconocer que, a menudo, se presentan de manera atípica en este grupo y que los residentes pueden ser asintomáticos o presintomáticos.
- Las políticas de visitas deben basarse en evaluaciones de riesgos individualizadas y en la toma de decisiones compartidas con los residentes, sus familias y el personal de la residencia. En caso de permitirse visitas, deberán contar con protocolos de control de infecciones y políticas de uso de equipo de protección personal.
- Cuando no sea posible realizar visitas presenciales con miembros de la familia, los cuidadores deberían facilitar otros medios, como el teléfono.
- Las residencias de ancianos deben tener procedimientos operativos estándar para el tratamiento de los residentes con COVID-19 positivo.
- Los hogares de ancianos deben considerar agrupar a los equipos de personal en aquellos que trabajan con pacientes COVID-19 positivos y negativos, para minimizar la infección cruzada.
- No se debe aceptar a los residentes nuevos o que regresan, si no hay recursos suficientes para manejarlos de forma aislada.
- Los hogares de ancianos deben trabajar con los residentes y las familias para garantizar que se satisfagan las necesidades emocionales de aquellos.

Los nuevos ingresos que no tengan COVID-19 sospechoso o confirmado deben someterse a una prueba de hisopo para confirmar el estado. Deben aislarse durante 14 días, independientemente del resultado.

SECCIÓN III

Implicaciones del SARS-CoV-2 en la sociedad y el ambiente

CAPÍTULO XXXIX

COVID-19 en Ecuador, perspectiva desde la salud pública

Esteban Ortiz-Prado
Doménica Cevallos Robalino[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La rápida propagación del COVID-19 por todo el mundo ha tomado por sorpresa a la comunidad científica y médica. Al inicio de la pandemia, Brasil fue el primer país en tener un caso de COVID-19 en América Latina. El 26 de febrero de 2020 se determinaba por PCR que el primer caso confirmado aterrizaba en Brasil. Sin embargo, y aunque oficialmente México y Ecuador reportaron sus primeros casos días después, en febrero de 2020, el Ecuador ya tenía, al menos, 21 casos sintomáticos en territorio nacional (Ortiz-Prado et al. 2020a). Hasta la fecha, todos los países latinoamericanos, se han visto afectados por el COVID-19. Actualmente, y siendo América Latina una de las regiones con mayor tasa de urbanización en el mundo, el acceso desigual a los servicios públicos, como la vivienda adecuada, el agua y el saneamiento, incrementan la presión que la pandemia ha puesto sobre la región.

Ecuador: un sistema de salud fraccionado debe enfrentar la peor crisis sanitaria en siglos

El Ecuador, como gran parte de los países latinoamericanos, a excepción de Cuba, tiene un sistema sanitario fragmentado. Es decir, gran parte de la población supuestamente se cobija bajo un sistema basado en un único pagador y proveedor de servicios de salud, como lo es el sistema público, el cual en Ecuador está liderado por el Ministerio de Salud. Por otro lado, tenemos un sistema público, basado en múltiples pagadores y múltiples proveedores, similar al Bismarck de otros países, y que en Ecuador está liderado por los pensionistas de la Seguridad Social, las Fuerzas Armadas y la Policía Nacional.

A este sistema se le unen proveedores públicos, de la mano de los gobiernos locales, como son, en Quito, El patronato San José o, en Guayaquil, todos los proveedores dependientes de la Junta de Beneficencia.

Como si esto fuera poco, tenemos el sistema privado con fines de lucro, el mismo que funciona como una suerte de pagadores desde el hogar o desde el trabajo, a través de la contratación de seguros privados. También están aquellas personas que tienen la capacidad de pago directamente desde su bolsillo.

Finalmente tenemos los proveedores sin fines de lucro, pero que funcionan a través de la recepción de cobros. Como ejemplo está el hospital de Solca a nivel nacional o las fundaciones como Vista para Todos del Club de Leones, que brindan sus servicios privados, pero a bajo costo.

Estas condiciones, en las cuales solo los proveedores del sistema público realizan prevención y vigilancia epidemiológica, el control de la pandemia del COVID-19 se dificulta enormemente. La falta de cobertura sanitaria universal y la presencia de servicios sanitarios principalmente privados con ánimo de lucro suponen importantes restricciones en el acceso a servicios sanitarios de curación y prevención, y también a los esfuerzos por controlar el brote a mano de la prestación del servicio de diagnóstico molecular (pruebas de PCR) y al rastreo de contactos (Torres y Sacoto 2020).

Muchos países de América Latina reaccionaron rápidamente ante la amenaza emergente al comienzo del brote regional. La movilización de personal médico, equipos e importantes medidas de salud pública han frenado la transmisión inicial en países como El Salvador, donde se pusieron en marcha medidas draconianas muy estrictas una semana antes de que se registrara caso alguno en el país. Por su parte, Ecuador, Colombia, Perú, Chile y Argentina comenzaron con medidas de confinamiento blandos, seguidas de control de aglomeraciones en el sistema educativo y finalmente con el cierre de fronteras.

Cronología de la aplicación de medidas de control y mitigación de la enfermedad

Implementar medidas de control de la pandemia desde el punto de vista restrictivo siempre fue una decisión compleja para el Estado ecuatoriano, especialmente considerando la situación económica y política por la cual atravesaba el país durante la pandemia. Desde el punto de vista de la salud pública, el manejo fue totalmente caótico.

Enfrentar una crisis sanitaria de la magnitud de la pandemia del COVID-19 en un país con un sistema sanitario totalmente desprovisto de recursos y con una historia contemporánea de olvido en las políticas públicas de atención primaria e intervenciones de vigilancia epidemiológica inefectivas, son factores que proveen al virus del SARS-CoV-2 un nicho ideal para su propagación y multiplicación.

De tal manera, Ecuador es uno de los países con más casos confirmados en América Latina desde el 29 de febrero de 2020. Hasta octubre 6 de 2021 se reportaban en el país al menos 511 586 casos y 32 805 muertes confirmadas por COVID-19 (MSP 2020d). Desde el inicio de la pandemia, el 27 de febrero, Ecuador tuvo un número bajo de test per cápita realizados y analizadas. Al momento, para octubre 6 de 2021, hay 1 500 567 muestras tomadas para RT-PCR reportadas en un país con 17,47 millones de personas (MSP 2020d).

El primer caso del virus en Ecuador llegó el 29 de febrero, siendo súper propagador, ya que, a partir de este caso primario, se armó un cerco epidemiológico de 177 personas. Desde esa fecha, se estableció una restricción de eventos masivos en Guayaquil y Babahoyo; sin embargo, quitó la restricción a la ciudad de Guayaquil, permitiendo que el partido de la Copa Libertadores entre

Barcelona e Independiente del Valle se jugara con público con más de 19 800 personas el 4 de marzo de 2020. Adicionalmente, se reportaron algunos eventos de bodas y fiestas de graduación en Samborondón, Guayaquil. Dos semanas después, esto coincide con el número efectivo de reproducción o Rt en su pico más alto, el 15 de marzo, probablemente debido a todos los eventos explicados en las localidades más afectadas: Guayaquil y Babahoyo (Torres y Sacoto 2020).

La declaratoria del estado de emergencia sanitaria por COVID-9 la realizó el presidente Moreno el 15 de marzo, con el objeto de tomar medidas a nivel nacional y evitar el contagio masivo de la población, producto de la pandemia. El 12 de marzo, el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus, aseguró que la pandemia del COVID-19, que se acercaba en ese momento a los 125 000 casos, aún era «controlable», pero podía convertirse en un problema mucho más grave, si los gobiernos no tomaban en serio la amenaza (*El Comercio* 2020). En esta fecha, también en Ecuador se anunció la suspensión de clases en todos los centros educativos. El 13 de marzo se inició la restricción total de eventos masivos. El 17 de marzo empezó la restricción total de circulación, por lo que ya se contaban 111 casos (*El Comercio* 2020). Probablemente, las medidas de contención fueron tomadas por el gobierno principal y local de manera diferida, por lo que no resultaron efectivas en reducir la tasa de contagio y, por lo tanto, el crecimiento exponencial de casos continuó.

En tanto, países sudamericanos, como Argentina y Perú, tomaron medidas de emergencia el 12 de marzo. En Ecuador, provincias como Ambato y Azuay tomaron medidas preventivas para evitar contagios a nivel de transporte público, realizando desinfección y restringiendo la movilidad el 12 de marzo. Para el 15 de marzo, provincias como Loja cumplían con un estricto aislamiento y disciplina de su población. El 16 de marzo se restringió el ingreso de viajeros a las islas Galápagos. Asimismo, se declaró el estado de emergencia y toque de queda a nivel nacional. Se suspendieron las admisiones universitarias, así como las visitas a las cárceles estaban completamente suspendidas. Los vuelos nacionales fueron cancelados hasta nueva disposición el 17 de marzo. El 18 de marzo se suspendió el transporte urbano en Quito. El ministro de Salud aseguró que la transmisión del SARS-CoV-2 se daba por vía comunitaria. En la misma fecha se reportaron ferias de mercado en Quito, Pichincha, sin ninguna restricción, especialmente en San Roque y el sur de Quito.

El 24 de marzo de 2020, Galápagos registró sus primeros cuatro casos de COVID-19. Hasta el 15 de abril, se registraron 10 000 sanciones por incumplimiento del toque de queda. Mientras que en países como Brasil y México sus líderes decían que el coronavirus solo provocaba una gripe común. El 25 de marzo se lanza una aplicación para monitorear casos desde el teléfono móvil en Ecuador, complementando el sistema de atención de llamadas 171. La Secretaría de Gestión de Riesgos declara que es imposible armar y reportar un cerco epidemiológico en las provincias de Guayas y Pichincha. El 27 de marzo, Estados Unidos registró un récord de 345 muertes por COVID-19 y casi 18 000 casos nuevos

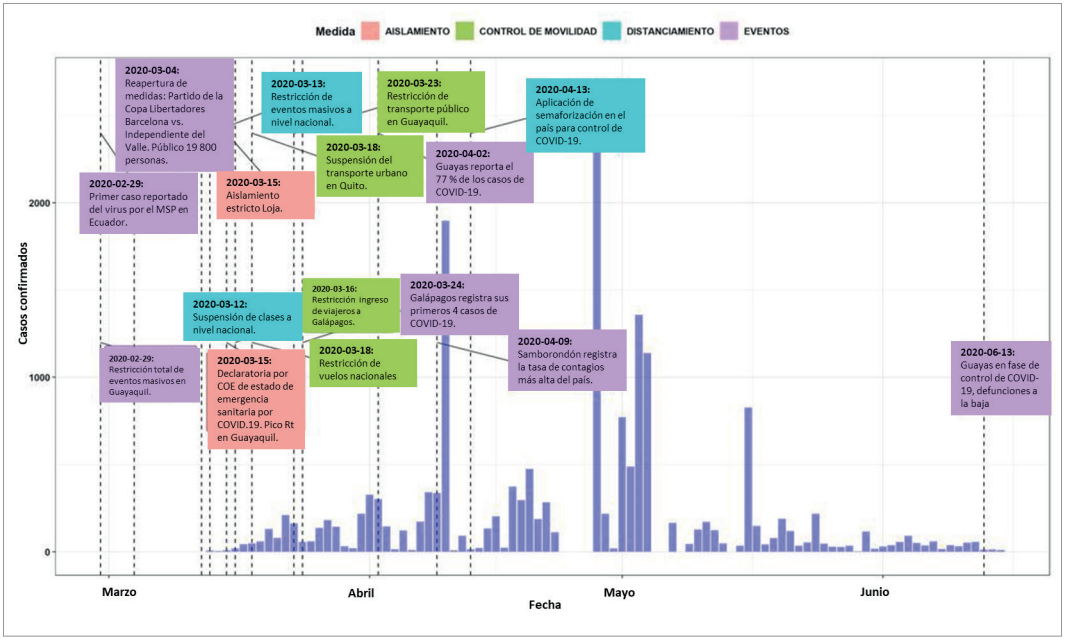
en 24 horas. El Ministro de Salud informó el 1 de abril de 2020 que en el país había 2 758 pacientes positivos por coronavirus en Ecuador. «La curva sigue aumentando», dijo. El 3 de abril se informó que Guayaquil se encontraba desbordada desde el punto de vista sanitario y logístico, con un número creciente de contagios y una emergencia sanitaria reflejada en decenas de cadáveres que, durante días, en casa o en la calle, permanecían sin entierro (*El Comercio* 2020).

El presidente Lenín Moreno anunció que, a través de un mapa digital, se podría registrar el movimiento de ciudadanos infectados en las ciudades con más contagios en Ecuador, teniendo en Guayas Los Ceibos, Samborondón y el suburbio como las de mayor movimiento. En Quito, hubo más actividad en las parroquias de Calderón, Carapungo, Iñaquito y Los Valles. Desde el 11 de abril, se decidió prohibir la circulación total de vehículos durante el fin de semana como medida para prevenir el contagio en la capital. El 14 de abril de 2020, la provincia de Santa Elena registró 78 contagios del virus y un aumento de muertes (*El Comercio* 2020).

El 17 de abril, el ministro de Gobierno anunció que el semáforo en rojo permanecería entre el 20 y el 26 de abril de 2020, manteniendo la cuarentena. El 20 de abril, el presidente Lenín Moreno dijo que el aumento de la movilidad era peligroso. En Quito fue de alrededor del 16,5 %, y en Guayaquil del 17,7 %. El 23 de abril, el ministro de Salud, Juan Carlos Zevallos, negó que hubiera un nuevo brote de infecciones por COVID-19 en Ecuador (MSP 2020d).

Figura XXXIX-1

Medidas de control de movilidad, aislamiento y eventos en el Ecuador en relación a los casos nuevos confirmados de COVID-19



Creadas por los autores del artículo.

Ecuador, el epicentro perfecto para una pandemia. Una visión desde la determinación social

Guayas es la provincia que acumula casi el 70 % de los casos desde el inicio de la pandemia en Ecuador, teniendo velocidades de trasmisión nunca antes vistas en otros lugares del país (Rt por encima de 3 en lo peor de la crisis). Esto se puede explicar en la mayoría de sus cantones por razones técnicas, demográficas y culturales. Un ejemplo es el funcionamiento de los aeropuertos de Guayaquil, que, al ser internacionales, reciben gran cantidad de personas, aproximadamente 155 vuelos y 111 rutas semanales. Además, cantones y barrios como Samborondón, La Libertad, Naranjal, El Triunfo y Milagro tienen el comercio informal como principal actividad económica y su demografía presenta alta densidad poblacional, según datos del INEC. Samborondón es una localidad en la que, a pesar de no tener mucha densidad poblacional, se produjeron algunos eventos masivos que permitieron la propagación y el contagio. Este cantón tuvo la tasa de contagio más alta del país al 9 de abril del 2020, con 254 infectados con COVID-19 por cada 100 000 habitantes.

Esta última característica demográfica podría explicar la transmisión en Pichincha y Manabí, que constituyen, además de Guayas, las provincias con mayor densidad poblacional del Ecuador. Otra razón que explica el aumento de transmisibilidad en estas localidades tiene relación con algunos patrones radiales que se pudieron observar (en la cuenca baja del río Guayas), y lineales (en la Sierra, Amazonas y Galápagos) de propagación del virus, correspondientes a los mismos patrones de flujos de movilidad, contigüidad y vecindad. Esto demuestra que también existe una autocorrelación espacial entre las tasas de prevalencia de cada cantón y la prevalencia promedio de los cantones conectados, determinando algunos escenarios de dispersión del virus entre estas tres provincias, las que presentan mayor movimiento humano interprovincialmente (*El Comercio* 2020). El 23 de marzo se suspendió el transporte en Guayaquil, hecho que tiene relevancia en la tasa de contagio porque alrededor de dos millones de personas se mueven diariamente en transporte público en esa ciudad.

En la línea del tiempo, es importante reconocer que, a nivel del país, los contagios comenzaron en la Costa ecuatoriana. Cronológicamente, Ecuador experimentó sus picos máximos (muertes en exceso) así: Guayas / Sta. Elena, inicio de abril; Manabí / El Oro / Los Ríos, a finales de abril; Esmeraldas / Amazonía, en mayo-junio; Pichincha / Imbabura / Chimborazo, en julio-agosto, y Azuay / Loja en el período de agosto-septiembre.

El patrón de comportamiento temporo-espacial en la transmisión del COVID-19 en el Ecuador está estrechamente ligado a la movilidad de las personas entre sus provincias y ciudades, tal como se observa en el mapa, y muestra riesgos de vecindad que orientan las acciones de prevención y control. El corema, como un instrumento de reflexión del territorio, sus interrelaciones

y dinamismo muestran no solamente los patrones de movilidad o migración interna, sino el reflejo de patrones de comercio formal o informal que llegan a la capital para obtener ganancias económicas. Además, se agrega la concentración de hospitales de tercer nivel, de instituciones públicas para efectos de trámites burocráticos, entre otras que aglomeran población en la ciudad capital.

En Quito, el análisis de la transmisión del virus se puede realizar desde un contexto histórico y geográfico:

El Distrito Metropolitano de Quito figura como una ciudad que ha atravesado varios procesos de conformación en múltiples aspectos, como el crecimiento espacial, poblacional, industrial y económico. Además, es la ciudad más poblada del país, según las proyecciones del INEC para el año 2020. Las condiciones de vida de los conglomerados sociales (alto: empresarios e industrias; medio: técnicos, profesionales, militares, policías, agricultores, trabajadores; bajo: trabajadores, agricultores y comerciantes de baja cualificación) han permitido una diferenciación de la ciudad según su equipamiento arquitectónico, valor económico, valor ideológico y clases sociales.

De acuerdo con la composición social de la ciudad, existen cuatro zonas (Breilh 1983):

- Zona 1: Residencial (30 % de la clase social), grupos medios altos
- Zona 2: Residencial media (30 % de la clase media)
- Zona 3: Popular media (40 % de la clase media, asalariados y subasalariados)
- Zona 4: Asentamientos informales (80 % de subasalariados y asalariados)

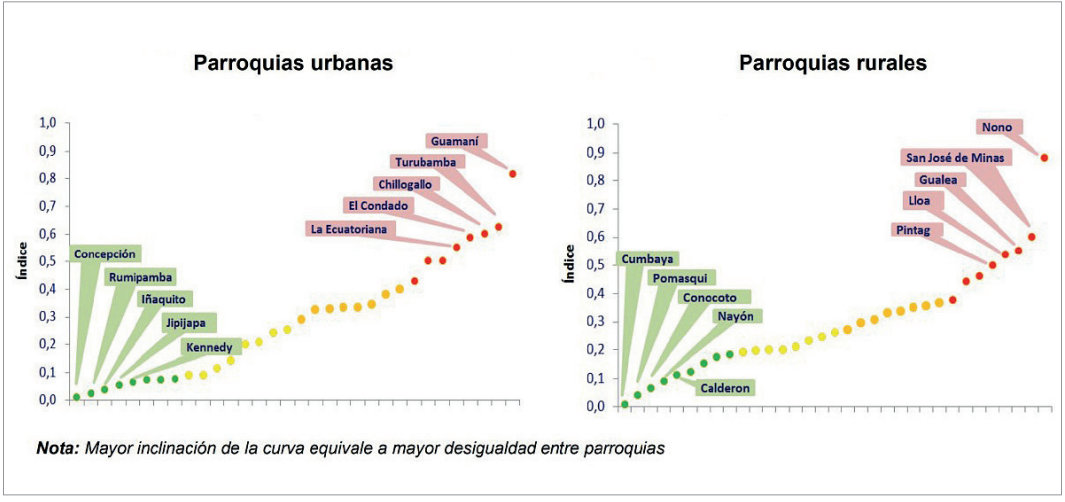
Existe segregación, especialmente en los sectores de subasalariados y asalariados: el Distrito Norte concentra casi el 40 % del área residencial, y el Distrito Central tiene el 13 % del área residencial para el 20 % de la población total. Existen brechas visibles en cuanto a calidad de vida entre barrios informales y/o asentados en zonas de riesgo. Hay zonas que concentran riqueza económica, servicios y equipamientos, versus otras en condiciones físicas, sociales, económicas y ambientales deficitarias. Justamente son los barrios con menor calidad de vida los que concentran la mayor población del Distrito, así como los más problemáticos en temas sociales, tales como inseguridad, desempleo, violencia, abandono escolar, falta de transporte, entre otros (Alcaldía Metropolitana de Quito 2019).

El costo de vida en barrios más alejados supone ser mayor, debido al transporte o el encarecimiento de productos, tomando en cuenta que existe una gran diferencia en la calidad de la infraestructura y equipamientos requeridos. El «hipercentro» concentra los espacios considerados de mejor calidad y en los que se ha dado mayor inversión pública. En tanto el mayor déficit cuantitativo y cualitativo de espacio público tiende a concentrarse en los barrios social y económicamente más vulnerables (Alcaldía Metropolitana de Quito 2019). La segregación espacial se nota a través de las amplias diferencias socioeconómicas

entre sectores de la ciudad, que generan rupturas del tejido social manifiestas en urbanizaciones privadas, barrios urbano-marginales, proliferación de espacios privados de uso público, como por ejemplo los 15 centros comerciales de la capital, altos costos de los servicios de seguridad pública y privada, entre otros. En la capital habitan 43 800 personas vulnerables (niñez, personas con discapacidad, estudiantes, adultos mayores) registradas por la Misión Manuela Espejo en el año 2012; el 70 % de los casos están registrados en las zonas dispersas del cantón (Alcaldía Metropolitana de Quito 2019). Las brechas en la calidad de vida son visibles entre barrios informales y/o asentados en zonas de riesgo, sin dejar de tomar en cuenta que existen zonas que concentran riqueza económica en servicios y equipamientos, versus otros en condiciones físicas, sociales, económicas y ambientales deficitarias.

Figura XXXIX-2

Plan de desarrollo territorial 2020



Fuente: Secretaría Metropolitana del DMQ.

Aún es existente la inequidad en la distribución de recursos o el enfrentamiento de las problemáticas particulares entre los territorios. La pobreza por NBI afecta al 29,7 % de la población quiteña. En la zona rural de Quito, la pobreza por NBI alcanza el 40 % y la extrema pobreza el 11,3 %; es más del doble que en lo urbano. Por lo tanto, se evidencia cómo Quito está caracterizado por la inequidad y la poca uniformidad entre los diferentes barrios, lo cual la volvió claramente vulnerable a la transmisibilidad de un virus introducido (Alcaldía Metropolitana de Quito 2019).

Desde la determinación social, los procesos que contribuyeron a la transmisión del virus ocurrieron a todo nivel. En los modos de vida tenemos a los barrios más afectados: Chillogallo, Guamaní y Belisario Quevedo, donde las actividades informales prevalecen. La movilidad se da mediante el transporte público, en el que no se respeta ningún tipo de distanciamiento social, y además existen niveles socioeconómicos diferenciados en una misma zona. Dentro de

los estilos de vida, existe vulnerabilidad de acuerdo con las actividades laborales, en su mayoría informales, o si se trata de actividades con alto riesgo de contagio, como personal de salud, policías, trabajadores de la empresa de agua potable, entre otras.

Sin embargo, Quito dejó de ser el epicentro de la pandemia, lo cual se evidenció con los registros actuales publicados por la Secretaría de salud del Distrito Metropolitano de Quito, con una tasa de positividad del 2,7 %; una tasa de incidencia por 100 000 habitantes de 4,9 por 100 000 habitantes en las dos últimas dos semanas epidemiológicas. Asimismo, la ocupación de camas UCI se encuentra en 61 % (variable influenciada por el recambio lento de pacientes); la ocupación de camas de hospitalización está en 44 % y el exceso de mortalidad ha disminuido notablemente teniendo en 8,4 % hasta septiembre.

COVID-19, malaria y dengue, la sindemia de 2020

Sindemia es un concepto que apareció en los 90s. Fue desarrollado por Merril Singer para ayudar a entender la relación del SIDA con la violencia y el abuso de sustancias en Estados Unidos (Bambra et al. 2020).

La pandemia por COVID-19 ocurre en medio de un sinnúmero de procesos de inequidad en las enfermedades no transmisibles. La severidad del virus se magnifica por estos procesos de vulneración y comorbilidades que son acumulativos y exacerban la condición de salud de un paciente. De tal manera, se desarrolla una sindemia. Dos epidemias sinérgicas que mutuamente se proveen de condiciones para sobrevivir y aumentar su morbimortalidad.

Ecuador es uno de los países más afectados en América Latina y en el mundo por la pandemia de COVID-19, desde que se tomaron medidas de restricción en un intento de mitigar y contener los contagios, tales como cierre de escuelas, prohibición de eventos masivos y cierre de consultas externas de los hospitales y centros de salud (Torres y Sacoto 2020). Se tomaron ciertas medidas en favor de mantener el cuidado de los pacientes, mediante estrategias como la provisión de medicación necesaria durante la cuarentena, en algunos casos telemedicina, entre otras (*The Lancet Respiratory Medicine* 2020). Sin embargo, por estos factores y otros de base, el sistema sanitario, fundamentalmente el de atención primaria, atraviesa una situación límite, encontrándose más fraccionado debido a la destinación prioritaria de recursos al brote pandémico. Por ello, el resto de enfermedades prevalentes de cada región, y que afectan a la población más vulnerable, han pasado a segundo plano, lo que a largo plazo podría desembocar en un brote de las epidemias preexistentes, llamadas así en la ya mencionada sindemia (Bambra et al. 2020) en la que vivimos.

El acceso restringido a las consultas externas para control y seguimiento de la patología, la interrupción de disponibilidad y acceso a medicamentos de administración crónica, los obstáculos para obtener las recetas para reabastecimiento de la medicación habitual, la falta de acceso a farmacias abastecidas

de suministros y vacunas para niños, la falta de control de niño sano, mujeres embarazadas, además de las restricciones relacionadas a las medidas de distanciamiento social, como acceso a espacios abiertos para realizar actividad física y mayor inseguridad alimentaria, constituyen procesos de vulnerabilidad que multiplican la probabilidad de la población de presentar complicaciones que bien pueden controlarse de manera favorable, o bien podrían terminar en mortalidad.

Acerca de las enfermedades transmisibles, tenemos a los casos de influenza que disminuyeron debido a un reporte inespecífico, ya que la mayoría de los casos de síndrome agudo respiratorio, fácilmente fueron confundidos por COVID-19, según la OMS. Asimismo, los contagios por dengue continuaron su ritmo natural y, en algunos poblados, aumentaron los casos, debido a que las brigadas de control no pudieron realizar su trabajo, permitiendo la aparición de nuevos criaderos (Torres 2020).

Un ataque a la salud pública

La pandemia ha tenido tres características particulares que destacan y que permiten entender el complejo manejo epidemiológico: su velocidad de propagación e infección; la gravedad y letalidad; y la perturbación social y económica. Las primeras características saturaron los sistemas de salud a nivel mundial, siendo la tasa bruta de mortalidad mayor al 3 % (Callejas et al 2020).

La implementación de medidas de salud pública conlleva todo un marco conceptual y de planificación que incluye fases de diseño, iniciación, mantenimiento y ejecución (Sohn et al. 2020). Sin embargo, debido al contexto pandémico, sin ser una justificación, lamentablemente se obviaron o, en su defecto, se aceleraron ciertas fases, por lo que no se abordó a la pandemia en contexto de la determinación social y en matriz de procesos críticos tratando los modos de las colectividades, sino desde un sistema centralizado y enfocado a la enfermología (Sohn et al. 2020).

Las medidas no farmacológicas instauradas al inicio de la pandemia mostraron ser útiles en la mitigación y contención del brote (Ortiz-Prado et al. 2020a), tales como uso de mascarilla, cuarentena, es decir, la separación de la población sana de la que probablemente tiene el virus, y el aislamiento, medida similar a la cuarentena pero específica para las personas que han sido positivas en el test para el virus, entre otras que fueron tomadas en varios países por recomendación de la Organización Mundial de la Salud (WHO 2020a). Con respecto a la utilidad y eficacia de estas medidas, existen revisiones que analizan las experiencias y modelos en diferentes escenarios. Por ejemplo, la cuarentena que ha demostrado evitar la incidencia de casos del 44 al 96 % y evitar la muerte en un 31 al 76 %, además de disminuir el número básico reproductivo. El beneficio ha demostrado ser mayor si se combina la cuarentena con medidas, restricciones de viaje, etc. (Nussbaumer-Streit et.al 2020).

Las restricciones como medidas de salud pública para la mitigación y contención del SARS-CoV-2 han reducido el acceso a los servicios de atención primaria, lo cual podría impactar en la morbilidad y mortalidad de los pacientes que tienen condiciones crónicas (OPS 2020b). El aumento de la morbilidad en época de pandemia representa varios efectos en salud pública, tal como el incremento de costos indirectos al sistema de salud, debido al aumento de admisiones hospitalarias por descompensaciones o reagudizaciones de los cuadros crónicos, o la saturación de los sistemas de segundo nivel de atención que empeora la condición ya desbordada de hospitales por atenciones de casos sospechosos de COVID-19 (Frost et al. 2020). Existen varios ejemplos de esto, según se reporta acerca del aumento de morbilidad en pandemias pasadas, como ocurrió en el caso del virus del Ébola (Bambra et al. 2020; Siedner et al. 2020).

La atención primaria es una de las estrategias pragmáticas de la Organización Mundial de la Salud para alcanzar objetivos de garantizar cobertura universal de salud, promover bienestar integral y de brindar protección en casos de emergencias de salud. La atención primaria es la estrategia más costo-efectiva para asegurar acceso a salud para las enfermedades transmisibles y no transmisibles, las cuales son integradas de forma horizontal a los sistemas de salud, incluyendo a la comunidad. La pandemia por SARS-CoV-2 ha constituido un fuerte recordatorio y llamado de atención para asegurar el acceso universal a salud a través de la atención primaria, llamada «el antídoto poderoso» para la crisis de la pandemia (Kraef et al. 2020). La importancia de la atención primaria de salud en el contexto de la pandemia se mantiene intacta y prevalece mucho más, debido a que garantiza el derecho a la salud de los individuos y reduce complicaciones en sus patologías de base (Kraef et al. 2020).

Una nueva vigilancia. Las lecciones del virus para el sistema sanitario

Las recomendaciones de confinamiento son coherentes con la prevención de contagios y transmisibilidad de SARS-CoV-2 a nivel mundial, pero son contradictorias para el cuidado y seguimiento de los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes, que requieren una adecuada comunicación entre el paciente y el médico para su educación, prescripciones y manejo de condiciones que, de alguna manera, pueden exacerbar su enfermedad. Además, la cuarentena como tal puede conducir a estilos de vida no saludables, como sedentarismo o dietas con comida rápida, ansiedad o depresión, entre otros que podrían empeorar los trastornos crónicos.

Nuestro sistema de salud requiere que las desigualdades sean visibilizadas en el tratamiento y control de las enfermedades crónicas consideradas como epidemias preexistentes, que han sido exacerbadas por las desigualdades en los determinantes y en la determinación de la salud en la pandemia de COVID-19, teniendo como base el concepto conocido de la «Pandemia sindémica o Sindemia»

(Bambra et al. 2020). Es urgente analizar estas problemáticas vitales en el manejo de salud pública para establecer mejores bases que den soporte al sistema de salud primario y, a su vez, solventen la crisis desencadenada por la pandemia de COVID-19 en Ecuador y a nivel mundial.

La respuesta de salud pública al COVID-19 debe centrarse en la contención de los casos positivos, el refuerzo de la vigilancia y el rastreo de los contactos dentro de la comunidad. Un serio reto adicional en la respuesta al virus ha sido el de tratar proteger al personal médico de la infección por el SARS-CoV-2 y aislar adecuadamente a los pacientes.

En China, el Reino Unido y los Estados Unidos de América se notificaron dificultades en el suministro de equipos de protección personal (EPP) durante la primera etapa de la pandemia, peor aún en aquellos países que tenemos recursos limitados y nulas capacidades productivas. La escasez de equipos de protección personal (EPP) en los países de América Latina ha sido más grave, ya que la poca capacidad industrial limita la producción de estos recursos vitales.

No solamente la respuesta sanitaria frente a la pandemia se vio afectada por la limitación en brindar equipo de protección a personal de primera línea, sino que también se vio afectada por la escasez de recursos dentro del sistema sanitario, lo que obligaba a la toma de decisiones basadas en disponibilidad de recursos, mas no en prácticas médicas estandarizadas.

Dentro de un Estado de derecho, el acceso a la salud está garantizado desde la constitución. Sin embargo, en Ecuador, el rol del sistema público de salud como gestor de la vigilancia y control, así como también de la mitigación de la pandemia, se vio severamente afectado por el discurso anti Estado del gobierno de Lenín Moreno Garcés. En un país con un sistema público de salud que tiene una población beneficiaria de más del 60 % de los habitantes a nivel nacional, lo mínimo esperado era recibir la capacidad diagnóstica necesaria para enfrentar la pandemia. Sin embargo, las cifras demuestran claramente que la cantidad de pruebas realizadas per cápita en el Ecuador nunca pudo satisfacer las necesidades recomendadas por la Organización Mundial de la Salud. Por otro lado, el sistema privado tomó la tutela de la realización de las pruebas diagnósticas de PCR, volviéndose un giro de negocio lucrativo para muchas empresas, teniendo durante más de un año pruebas que superaban los 120 dólares, cuando el valor comercial no debería ser mayor a 40 o 45.

El Estado no solamente falló con la provisión de pruebas diagnósticas de su población, sino también con la provisión de medidas de contención de aquellos pacientes que requerían atención hospitalaria de emergencia. Por ejemplo, muchos pacientes que requirieron oxígeno murieron fuera de hospitales debido a la pobre respuesta nacional que se vivió durante gran parte de la pandemia.

Finalmente, y una vez que la pandemia causó el daño que todos conocemos, la provisión del recurso seguramente más deseable, que es la vacuna, se vio afectada por un sinnúmero de problemas dentro de la asignación y priorización de estas a nivel nacional.

De tal manera, el plan de acción que se observa que da resultados es el que contempla, como una parte operativa, un flujo de trabajo, gestión de información y los sectores involucrados en la vigilancia propuesta. Esta propuesta se articula con el Modelo de Atención Integral del Sistema Nacional de Salud. Este documento contiene principios que aseguran Garantía de Derechos, Universalidad, Integralidad, Equidad, Continuidad, y es Participativo, Desconcentrado, Eficiente, Eficaz y de Calidad (MSP 2020d).

La vacunación ha sido la principal estrategia para reducir el impacto de la enfermedad y prevenir la transmisión del virus para obtener protección inmunológica a nivel poblacional procurando la inmunidad comunitaria o de rebaño, además de reducir la morbilidad y mortalidad. De tal manera se tienen los datos publicados por Ministerio de Salud Pública acerca de cobertura de vacunación de primeras dosis con el 68,8 %; 61,8 % de segundas dosis, a nivel nacional hasta octubre de 2021.

La OMS estableció una estrategia de testeo, trazado y rastreo de contactos; sin embargo, la falta de acceso a las pruebas sigue siendo un problema para la reducción de contagios y el eficaz aislamiento. Se ha propuesto el testeo selectivo a población vulnerable, o el testeo masivo, a sintomáticos y asintomáticos, tomando en cuenta que, según los últimos estudios, si solamente se hace testeo a los pacientes sintomáticos, únicamente se diagnostica al 40 % de la población, es decir, menos de la mitad del colectivo. La determinación social, la medicina comunitaria (rastreo de contactos) y los elementos sociales se incorporan en este análisis, priorizando el acceso a la salud como una garantía, y es así que se esquematizan la distribución y los niveles de atención de las casas de salud, que van desde el nivel I de atención hasta el III, aplicando la descentralización y desconcentración como medidas óptimas e imprescindibles en el manejo.

La tendencia de la incidencia acumulada de casos a nivel nacional definitivamente va hacia la baja, debido a las estrategias mencionadas; sin embargo, la importancia del abordaje desde la salud pública y colectiva radica en flexibilizar las medidas de manera gradual y según un análisis crítico, focalizado y además según un análisis de vulnerabilidad que incluya las determinantes sociales y permita un estudio integral y completo de la población.

Definitivamente, la pandemia nos deja aún muchas lecciones que aprender en términos de salud pública. El reto sigue siendo grande para el sistema de salud.

CAPÍTULO XL

El COVID-19 prolongado

Esteban Ortiz-Prado[1]

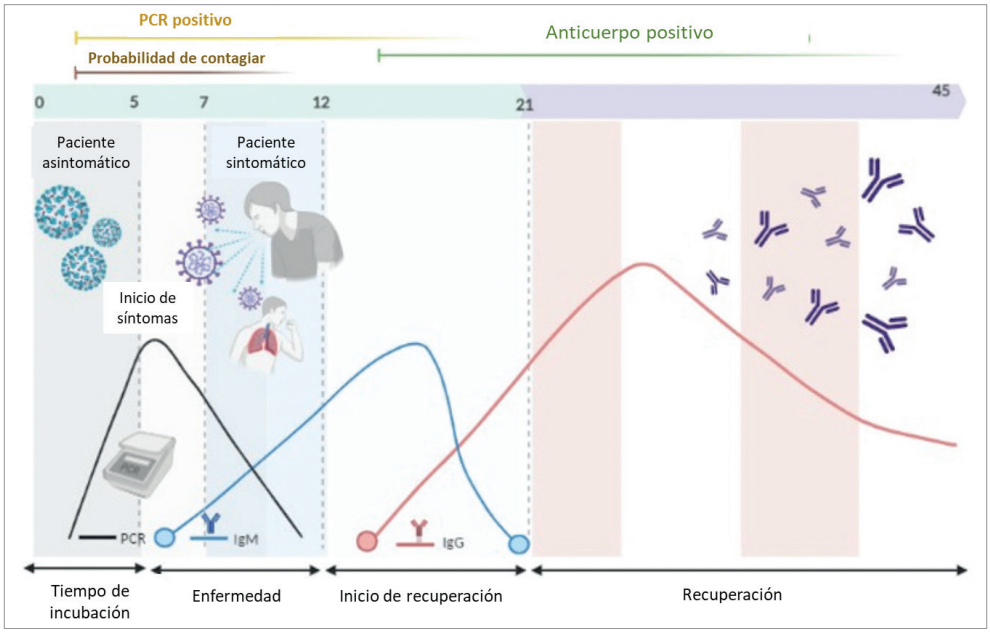
1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

¿Qué es el COVID-19 Prolongado?

Son múltiples las revisiones y los análisis que se han publicado alrededor del tema de las secuelas del COVID-19, llamado también COVID prolongado o post-COVID o COVID-19 crónico o simplemente long COVID-19. Inclusive la definición de post-COVID-19 es poco conocida, ya que, si una persona tuvo COVID-19 leve o moderado, su proceso de enfermedad dura entre una a dos semanas en la gran mayoría de personas, pero un grupo de pacientes presentan molestias persistentes incluso semanas o meses después de haberse recuperado de la fase aguda de la enfermedad.

Figura XL-1

Duración de la enfermedad por COVID-19



Elaborado por Doménica Bedón, UDLA 2021.

En estos pacientes, el coronavirus ya no tiene capacidad de replicación ni de contagio, y en la gran mayoría de ellos las pruebas de PCR son negativas (aunque algunas veces, puede existir positividad por semanas o meses en casos muy raros, en los cuales el virus se amplifica en el termociclador, pero no tiene la capacidad de contagio) (Kang H. et al. 2020).

En general, la gran mayoría de pacientes con COVID-19 no complicados desarrollan síntomas respiratorios, pero un 30 % de ellos desarrollan afectaciones sistémicas extrapulmonares que causan daños en casi todos los órganos del cuerpo (Mahase 2020b).

¿Cuáles son las causas principales del COVID-19 prolongado?

La mayoría de las personas que se han enfermado con COVID-19 se recuperan sin mayores complicaciones. Sin embargo, uno de cada tres pacientes podrían presentar sintomatología que puede durar varias semanas, o incluso meses, después de una aparente recuperación de la fase aguda de la enfermedad.

Todavía no está claro cuáles pacientes son más susceptibles o menos susceptibles a desarrollar un COVID-19 prolongado. Sin embargo, parecería ser claro que los pacientes que fueron hospitalizados y que tuvieron COVID-19 más grave son aquellos que tienen más posibilidad de mantener síntomas persistentes. Sin embargo, inclusive en personas que han tenido COVID-19 asintomático, la presencia de fatiga crónica podría estar presente por largo tiempo después de la infección aguda (Carfi et al. 2020; Townsend et al. 2020).

Varios estudios han demostrado que hacer seguimiento a aquellos pacientes hospitalizados que son dados de alta y se van a su casa, se acompaña de reportes continuos de síntomas persistentes por más de 60 días de infección (Carfi et al. 2020).

Las causas de COVID-19 prolongado son aún inciertas; sin embargo, la presencia del virus en el cuerpo puede relacionarse con la expresión de los receptores ACE-2 en todas o casi todas las células del cuerpo, entre lo que se incluye no solamente los pulmones y el corazón, sino también el sistema nervioso central, los riñones, el hígado y otros órganos en general (Hopkins et al. 2021).

¿Cuáles son las características principales del COVID-19 prolongado?

Según los CDC, USA, los síntomas más comunes en los «Long-haulers» como se denomina a los pacientes con síntomas persistentes, son la fatiga, la dificultad respiratoria de distinta intensidad, la tos seca o productiva, el dolor en las articulaciones y el malestar o dolor en el pecho. Otros síntomas reportados son problemas cognitivos, dificultad de concentración, depresión, el dolor muscular generalizado, la cefalea, la taquicardia o, en algunos casos, la fiebre intermitente (Miyake y Martin 2020).

Uno de los hallazgos más llamativos son los problemas relacionados con la alteración neurológica, que puede ser clínicamente irrelevante, como la presentada durante la anosmia prolongada. Puede ser mínimamente evidente como aquella relacionada con la fatiga crónica o definitivamente pueden ser más graves, como aquellos con componentes psiquiátricos y neurológicos, como la neblina cerebral, la fatiga crónica, el estrés postraumático o la depresión (Raveendran et al. 2021; Sykes et al. 2021).

Varios estudios se han publicado a nivel mundial, y parecería que la pérdida del olfato y del gusto, así como el daño en el miocardio, la fibrosis pulmonar y algunas alteraciones gastrointestinales, podrían ser las características principales de estos pacientes (Salehi et al. 2020; Yelin et al. 2020).

Características clínicas más frecuentes en pacientes con COVID-19 prolongado

Los síntomas a largo plazo más comúnmente reportados a nivel mundial incluyen:

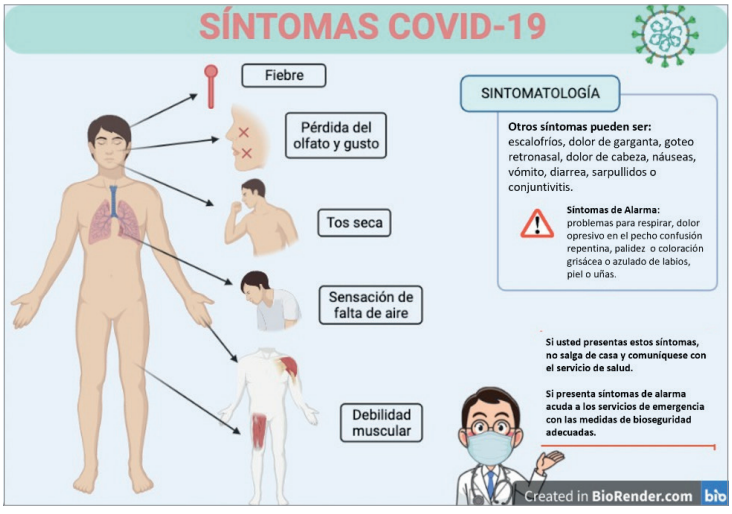
- Fatiga
- Dificultad para respirar
- Tos seca o productiva
- Dolor en las articulaciones o de los músculos
- Dolor en el pecho y sensación de opresión
- Cansancio cerebral
- Cefaleas crónicas

Otros síntomas reportados a largo plazo incluyen manifestaciones como son:

- Dificultad para pensar adecuadamente
- Cansancio
- Estrés post traumático
- Depresión
- Dolor muscular
- Fiebre intermitente
- Taquicardia post COVID-19
- Taquipnea
- Signos positivos a nivel radiológico

Figura XL-2

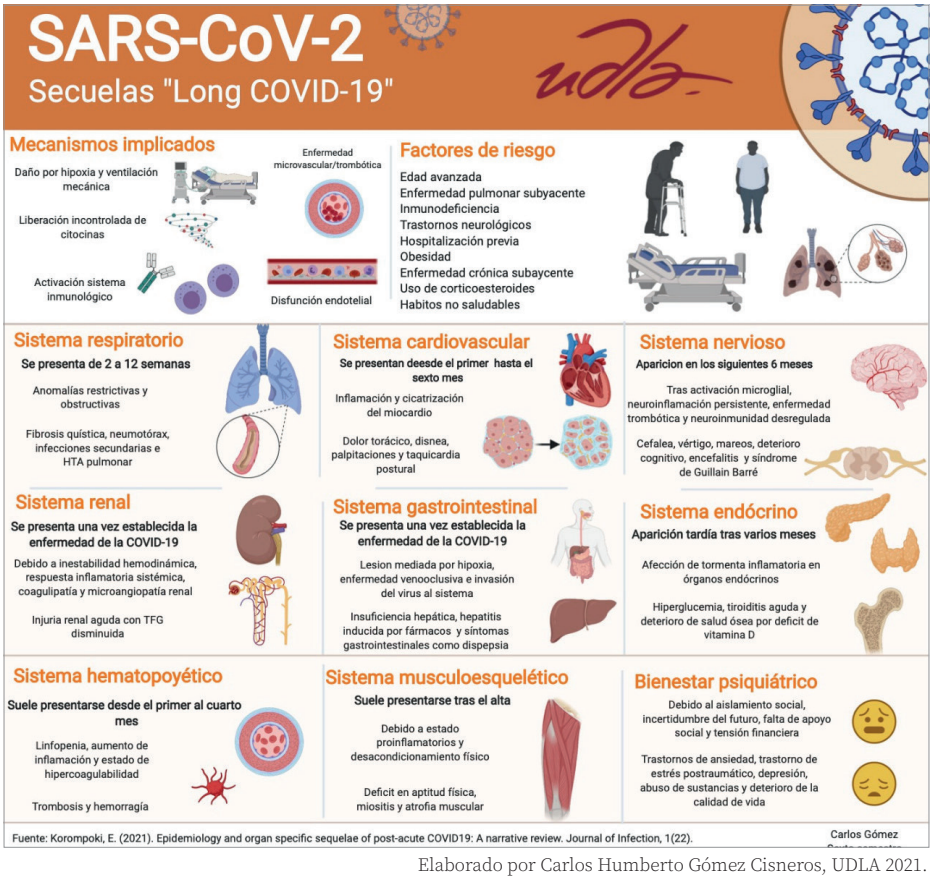
Síntomas del COVID-19



Elaborado por Emilia Benalcazar, UDLA 2021.

Figura XL-3

Secuelas de «Long COVID»



Elaborado por Carlos Humberto Gómez Cisneros, UDLA 2021.

Las complicaciones más graves a largo plazo parecen ser menos comunes, pero se han informado. Se ha observado que afectan a diferentes sistemas de órganos del cuerpo. Estas incluyen:

- **Cardiovasculares:** inflamación del músculo cardíaco
- **Respiratorias:** anomalías en la función pulmonar
- **Renales:** lesión renal aguda
- **Dermatológicas:** erupción cutánea, caída del cabello
- **Neurológicas:** problemas de olfato y gusto, problemas de sueño, dificultad para concentrarse, problemas de memoria
- **Psiquiátricas:** depresión, ansiedad, cambios de humor

Un estudio de 143 personas en el hospital más grande de Roma, publicado por JAMA, siguió a varios pacientes que estuvieron hospitalizados a raíz del COVID-19 y describió que un porcentaje mayor al 87 % de los afectados tenía al menos un síntoma casi dos meses después, y más de la mitad todavía tenía fatiga prolongada meses después de haber dejado el hospital (Carfi et al. 2020).

En el Reino Unido, el uso masificado de la aplicación móvil denominada Covid Symptom Tracker, utilizada por más de cuatro millones de personas, y sus datos muestran que al menos un 12 % de las personas aún presentaban síntomas después de 30 días post-infección. De estos, hasta un 2 % de todas las personas infectadas tenían síntomas de COVID-19 prolongado después de 90 días (Fraser 2020; Søreide et al. 2020).

COVID-19 prolongado en niños y adolescentes

Todavía no se sabe a ciencia cierta si los niños que han tenido COVID-19 son más o menos propensos que los adultos a desarrollar síntomas duraderos o secuelas post-COVID-19.

Varios reportes sugieren que el COVID-19 prolongado entre niños y adolescentes es una posibilidad y que, al igual que los adultos, los niños podrían desarrollar fatiga crónica, sensación de angustia y depresión, taquipnea y taquicardia (Buonsenso et al. 2021).

La inflamación del corazón tras el COVID-19 es una preocupación, especialmente entre los jóvenes atletas que vuelven a practicar deporte de manera competitiva después de haber superado un COVID-19 leve o moderado. En estos casos, un chequeo con un médico cardiólogo o especialista es recomendado.

CAPÍTULO XLI

Medidas de prevención contra el COVID-19

Daniela Fuentes
Samanta Landázuri Navas[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Actualmente, el COVID-19 es una pandemia que afecta a muchos países de todo el mundo, es de alta transmisibilidad y se propaga principalmente de persona a persona a través de las gotículas que salen despedidas de la nariz o la boca de una persona infectada al toser, estornudar o hablar. Estas gotículas son relativamente pesadas, no llegan muy lejos y caen rápidamente al suelo. Una persona puede contraer COVID-19 si inhala las gotículas procedentes de otra persona infectada por el virus (OMS 2021).

El SARS-CoV-2 puede causar una infección tanto sintomática como asintomática, puede transmitirse durante el período de incubación e incluso después de la recuperación clínica. Posee una afinidad alta por los receptores ECA 2, mismos que se expresan en varias de las superficies mucosas, lo que hace que sea de alta transmisibilidad y que pueda ser propagado por fómites. Estas y otras características ya mencionadas en capítulos anteriores hacen que la prevención de este virus sea compleja.

Dada la alta propagación que existe desde principios de marzo de 2020 a nivel mundial, se implementaron y se adoptaron medidas estrictas de contención y aislamiento para intentar controlar la expansión de la enfermedad. En muchos países, incluyendo Ecuador, tras la declaración de pandemia se inició una intensa respuesta de salud pública, adoptando varias estrategias como: cuarentena masiva, mandatos de distanciamiento social, cierre de aeropuertos, escuelas, colegios, lugares públicos y comerciales, cancelación de reuniones públicas, restricción de movilización vehicular y organización para compras de víveres, desarrollo de medidas ambientales y difusión de medidas preventivas, y prendas de protección personal. Además hubo un seguimiento estricto de contactos por parte de los equipos de salud. Todas estas medidas tuvieron como objetivo retrasar grandes oleadas de pacientes para reducir la demanda en hospitales y así evitar saturar el sistema de salud. Además se intentó proteger a la población de la infección, especialmente a personas vulnerables (ancianos y pacientes con comorbilidades).

De momento, no existe un esquema de tratamiento específico para combatir esta enfermedad. Con estos antecedentes, en este capítulo trataremos sobre las medidas preventivas que existen para prevenir el contagio de este virus.

Las medidas preventivas dispuestas por el Ministerio de Salud Pública de Ecuador son las siguientes (MSP 2021):

- Uso obligatorio de la mascarilla
- Distanciamiento social
- Lavado de manos
- Uso de gel antibacterial
- Hábitos de higiene
- Mantenerse informado en medios oficiales
- Para personas vulnerables: procurar quedarse en casa
- Vacunación

Distanciamiento social

El director de la Región de Asia Sudoriental de la OMS, Poonam Khetrapal Singh, descubrió que podríamos reducir la transmisión del virus siguiendo las medidas de distanciamiento social (Qian 2020). Se trata de una intervención de prevención y control implementada para disminuir y evitar el contacto entre quienes están infectados con una enfermedad y quienes no lo están, para disminuir o detener el contagio (Swati Singla 2020).

El análisis de la situación de la epidemia en siete ciudades bloqueadas en China, Italia y España mostró que mantener el distanciamiento social realmente logró resultados (Qian 2020). Este implicaba mantener una distancia de 1,5 m entre las personas, lo que puede prevenir la propagación de la mayoría de las enfermedades infecciosas respiratorias (Qian 2020). El distanciamiento social es una de las medidas más eficaces para reducir la propagación del virus, que se transmite por gotitas de aire (Qian 2020). Las gotitas producidas al toser, estornudar o hablar forzado tienen una cierta distancia de transmisión. Manteniendo esta distancia, se puede reducir la propagación del virus (Qian 2020).

En términos de costo, el distanciamiento social también ahorra recursos médicos, como mascarillas, desinfectantes de manos, desinfectantes a base de alcohol, etc. Esto brinda a los profesionales de la salud, hospitales y otras instituciones un tiempo valioso para prepararse, prevenir la enfermedad y ayudar a las personas que han sido diagnosticadas con coronavirus (Qian 2020).

Sin embargo, hay objeciones al distanciamiento social, ya que puede conducir a la depresión y la ansiedad en la población y podrían causar más pánico y ansiedad entre las personas, lo que también tendría un impacto en la estabilidad social (Qian 2020).

Debemos reflexionar sobre los impactos psicológicos que esto conlleva. El personal sanitario debería brindar apoyo psicológico de manera rutinaria a quienes lo necesitan, en lugar de detener las medidas de distanciamiento social, ya que esta es la forma más eficaz que existe para combatir este desastre global (Qian 2020).

Higiene de manos

Nuestras manos son un vector crítico para la transmisión de microorganismos, y esto sucede cuando no hay un lavado de manos eficaz (Aveyard 2020).

El lavado de manos es una medida preventiva primaria y simple que la mayoría de las personas pueden hacer de forma independiente. Lavarse las manos con agua y jabón durante al menos 20 segundos, o el uso de desinfectantes de manos con base en alcohol cuando no se dispone de agua y jabón, es la primera línea de defensa para detener la propagación de la infección por COVID-19 (CDC 2021). Esto ocurre porque este virus tiene una envoltura lipídica que, al lavarse con jabón, puede romper la grasa del envoltorio, evitando que el virus se propague y llegue a infectar células humanas (Aveyard 2020).

La OMS recomienda lavarse las manos, especialmente después de toser o estornudar, antes de comer y después de ir al baño o compartir espacios comunes. Dentro de los sistemas y servicios de atención de la salud, se han llevado a cabo campañas de concienciación casi continuas para fomentar el lavado de manos entre el personal de los servicios de salud, los pacientes y el público general (Aveyard, 2020).

En la sección Anexos, se puede encontrar información sobre el correcto lavado de manos y sobre los cinco momentos de este proceso.

Higiene respiratoria (MSP 2020):

- Evite tocarse los ojos, la nariz y la boca.
- Cubrirse la boca y la nariz con el codo doblado o con un pañuelo de papel al toser o estornudar. El pañuelo usado debe desecharse de inmediato.
- Usar mascarilla

Prendas de protección personal

Existe poca evidencia con respecto al Equipo de Protección Personal (EPP) requerido para la prevención de SARS-CoV-2. Sin embargo, con base en la experiencia con otros patógenos similares, se han adecuado las prendas de protección de acuerdo con las necesidades generadas por este nuevo virus (ARAHI 2020).

- Las prendas de EPP están destinadas para uso estricto del personal de salud. Deben ser de un solo uso, a menos que el fabricante indique lo contrario (ARAHI 2020).
- Como se menciona en el apartado anterior, se requiere el uso de mascarillas quirúrgicas o N95 en áreas clínicas, o cubiertas faciales en áreas no clínicas, además de medidas de distanciamiento físico para reducir el riesgo de transmisión del virus (ARAHI 2020).

- En períodos de escasez de EPP, como es el caso de Ecuador, la decisión de reutilizar EPP (respiradores, batas y overoles resistentes a fluidos, gafas y viseras faciales) debe basarse en una evaluación de riesgos que considere las actividades de atención, la población de pacientes y el estado del EPP en cuestión (ARAHI 2020).

Mascarillas

Según la OMS, las mascarillas médicas se definen como máscaras quirúrgicas o de procedimiento que son planas o plegadas; se fijan a la cabeza con correas. Se evalúan de acuerdo con un conjunto de métodos de prueba estandarizados (ASTM F2100, EN 14683 o equivalente) que tienen como objetivo equilibrar una alta filtración, una transpirabilidad adecuada y, opcionalmente, la resistencia a la penetración de fluidos (Swati 2020).

El uso de una mascarilla de forma comunitaria es una de las medidas de prevención que pueden limitar la propagación de ciertas enfermedades virales respiratorias, incluido el COVID-19 (Swati 2020).

Una mascarilla quirúrgica proporciona sólo protección unidireccional y evita la propagación de gotas durante los estornudos y la tos del usuario a las áreas circundantes (Howard 2020). Por el contrario, los proveedores de atención médica que atienden casos sospechosos o comprobados de COVID-19 deben usar un respirador especializado, N95, que técnicamente es una máscara de buen ajuste que evita la entrada de gotitas y, por lo tanto, minimiza la posibilidad de contraer la infección (Swati 2020).

El personal de salud, que trabaja en hospitales y en ancianatos, debe usar una mascarilla N95 resistente a fluidos durante cualquier procedimiento en el que exista riesgo de contacto con sangre, fluidos corporales, secreciones o excreciones que salpiquen hacia la nariz o la boca (ARAHI 2020). Sin embargo, el personal sanitario que no se encuentre en contacto directo con el paciente y no presente riesgo de salpicaduras puede usar mascarilla quirúrgica de tipo II (ARAHI 2020).

- Todos los trabajadores de la salud fuera del área de servicio o fuera de las áreas clínicas en hospitales y asilos deben usar una cubierta facial (ARAHI 2020).
- Todos los pacientes y usuarios que vayan de visita e ingresen a áreas clínicas deben usar una cubierta facial (ARAHI 2020).
- Todos los pacientes hospitalizados sintomáticos deben tener una mascarilla quirúrgica resistente a fluidos, si la pueden tolerar (ARAHI 2020).

Mascarillas quirúrgicas vs. mascarillas caseras

En una revisión bibliográfica realizada por Jeremy Howard (2020) se determina, según estudios realizados en laboratorios, que la tasa de filtración de partículas de 0,02 µm de una mascarilla quirúrgica es del 89 %, mientras que en una mascarilla casera, dependiendo del material usado, la capacidad de filtración va del 49 al 86 %.

Se ha demostrado también que la mascarilla quirúrgica es tres veces más eficaz al momento de bloquear la transmisión de microorganismos con relación a la mascarilla casera. Sin embargo, pese a estas diferencias, también se ha logrado demostrar que las mascarillas caseras sí poseen cierta capacidad de filtración en un rango de tamaño de gota relevante, así como eficacia para bloquear las gotas y partículas del usuario. Es decir, estas mascarillas ayudan a los usuarios a guardar sus gotas para sí mismos evitando que salgan al ambiente (Howard 2020).

En conclusión, podemos decir que el uso general de mascarillas caseras ayuda a que disminuya la exposición y el riesgo de infección a nivel de población, especialmente en personas asintomáticas, a pesar del ajuste y la adherencia imperfecta que poseen (Howard 2020).

Consideraciones económicas

En países como Ecuador, en donde los recursos se han visto limitados y los precios sobreelevados de estos suministros, las mascarillas de tela se promueven como alternativa a las mascarillas quirúrgicas como control de origen de la infección.

Las máscaras de tela ofrecen beneficios de sostenibilidad adicionales a través de la reutilización, lo que limita los costos y reduce los desechos ambientales (Chang y Worby 2020).

Pantallas faciales

Se ha sugerido el uso de mascarillas faciales como una medida de protección frente al coronavirus, cuando las mascarillas no médicas se encuentran escasas o en casos especiales en los que el uso de máscaras pueda ser difícil o causar inconvenientes, como en personas con problemas de salud mental, con discapacidad intelectual y problemas de audición (ARAHI 2020). Varias organizaciones sanitarias se han ocupado de llevar a cabo estudios para determinar recomendaciones en cuanto al uso de pantallas como un factor protector frente al COVID-19, como se observa a continuación.

- La OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos señalan que los protectores faciales por sí solos no funcionan tan bien como las mascarillas con respecto a la prevención de la transmisión por gotitas. Los protectores faciales deben cubrir los lados de la cara y extenderse por debajo del mentón (CDC 2021d; WHO 2020i).

- La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América enumera los protectores faciales como parte de las medidas de distanciamiento físico y no como EPP (Public Health Ontairo 2020). No se especifica si los protectores faciales deben usarse solos o con una mascarilla. Otras prácticas descritas incluyen máscaras faciales, reuniones limitadas y distanciamiento continuo para adultos susceptibles (Public Health Ontairo 2020).
- El Ministerio de Salud y Servicios Sociales de Quebec recomendó que se pueda usar una cubierta facial cuando exista preocupación sobre dificultades en la comunicación como resultado del uso de un tipo de protección facial, y cuando el distanciamiento físico no es posible (Public Health Ontairo 2020).
- Los CDC no recomiendan el uso de protectores faciales para las actividades cotidianas normales, para recién nacidos o bebés, o como sustituto de las cubiertas faciales de tela (CDC 2021d). Afirman: «No se sabe si los protectores faciales brindan algún beneficio como control de fuente para proteger a otros del rocío de partículas respiratorias? Si los protectores faciales se usan sin una máscara, deben envolver los lados de la cara del usuario y extenderse hacia bajo la barbilla». Por tanto, es importante recalcar que los protectores faciales no sustituyen el uso de mascarillas (CDC 2021d).

En cuanto a lo que corresponde al entorno sanitario, la evidencia encontrada es la siguiente:

Una revisión del Instituto de Medicina evaluó la evidencia sobre el EPP para los trabajadores de la salud. En esta revisión, evaluaron la evidencia de los protectores faciales y, citando muchas investigaciones, se afirma que es poca la evidencia sobre el potencial de los protectores faciales para prevención de la transmisión de enfermedades respiratorias virales (Public Health Ontairo 2020).

Guantes

En comunidad

De momento no existe evidencia suficiente que recomiende el uso regular de guantes como medida preventiva frente al COVID-19 al público. La evidencia que existe establece lo siguiente:

- El uso de guantes en la comunidad puede llevar a la idea errónea de que se pueden descuidar las prácticas de higiene de manos (ECDC 2020).
- El uso regular de guantes puede conllevar el riesgo de efectos secundarios dermatológicos (ECDC 2020).
- La generación de residuos por el uso innecesario de guantes provoca daños ambientales (ECDC 2020).

En entornos sanitarios

- Se recomienda el uso de guantes médicos como parte de las precauciones estándar para reducir el riesgo de contaminación de las manos de los trabajadores de la salud con sangre y otros fluidos corporales, incluido el contacto con la piel no intacta y las membranas mucosas, así como también son indicados para reducir el riesgo de diseminación de patógenos al entorno del paciente, a otros pacientes y para la protección de los trabajadores de la salud (ECDC 2020).
- En lo referente al virus COVID-19, se recomienda el uso de guantes cuando se atiende a pacientes infectados, especialmente cuando existe riesgo de contacto con fluidos corporales, mas no existe evidencia directa de que el uso de guantes aumente la protección contra el COVID-19, en comparación con la higiene de manos adecuada por sí sola (ECDC 2020).
- Teniendo en cuenta los tipos de guantes disponibles actualmente para su utilización en entornos sanitarios, no se recomienda el uso prolongado, la desinfección y mucho menos la reutilización de guantes médicos de un solo uso (ECDC 2020).

Descontaminación en el ambiente

- Debido a la falta de certeza con respecto a la supervivencia en el ambiente del SARS-CoV-2 en condiciones de la vida real, es esencial que el ambiente esté libre de desorden y aumente la frecuencia de la limpieza de rutina, particularmente las superficies que se tocan con frecuencia (ARAHI 2020).
- Se debe usar una solución combinada de detergente o desinfectante a una dilución de 1 000 ppm de cloro disponible para la descontaminación ambiental. Las superficies pequeñas, y las que no se pueden limpiar con agentes a base de cloro, se pueden desinfectar con etanol al 70 % (ARAHI 2020).
- La frecuencia de la desinfección ambiental en las áreas de COVID-19 en todos los entornos de salud y cuidados debe realizarse al menos dos veces al día, centrándose en las áreas que se tocan con frecuencia (ARAHI 2020).
- Siempre que sea posible, se debe considerar el uso de luz radiante ultravioleta (UVGI) como parte de la limpieza de rutina (ARAHI 2020).
- En entornos de salud y atención que no contienen o no fueron destinados para pacientes con COVID-19, la frecuencia de la limpieza ambiental de rutina con detergente debe aumentar mientras la transmisión comunitaria está en curso (ARAHI 2020).

Medidas preventivas en niños

Recomendaciones generales

- Se debe enseñar y educar a los niños sobre medidas preventivas, como el uso de mascarilla de acuerdo con la edad que tengan, lavado regular de manos y distanciamiento social (Grace van Leeuwen 2020).
- Todas las personas que comparten un entorno común con un niño con SARS-CoV-2 positivo deben considerar el uso de guantes y mascarillas, si están disponibles (Grace van Leeuwen 2020).
- Los familiares en riesgo (por ejemplo, personas mayores de 65 años, mujeres embarazadas, personas inmunodeprimidas o que padecen afecciones cardíacas, pulmonares o renales crónicas) deben aislarse en un ambiente protegido, evitando la exponerse a niños infectados (Grace van Leeuwen 2020).
- Debido a que los bebés no pueden usar máscaras, los padres deben usarlas, lavarse las manos antes de tener contacto cercano y esterilizar los juguetes y la tableta de forma regular (Grace van Leeuwen 2020).

Uso de mascarillas en niños

Según la evidencia disponible, la cual es limitada, los niños pequeños pueden tener un menor riesgo de contraer la infección en comparación con los adultos; sin embargo, esto puede verse influido por factores como edad y estado inmunológico de los niños (UNICEF y World Health Organization 2021).

Todo lo mencionado anteriormente ha llevado a las organizaciones de salud a la formulación de políticas que deben tomar en cuenta las autoridades nacionales al momento de establecer reglas de uso de mascarillas en niños. Dentro de las consideraciones están (UNICEF y World Health Organization, 2021):

- No hacer daño: se debe priorizar el interés superior, la salud y el bienestar del niño.
- La orientación no debe afectar negativamente a los resultados del aprendizaje y el desarrollo.
- La guía debe considerar la viabilidad de implementar recomendaciones en diferentes contextos sociales, culturales y geográficos, incluidos entornos con recursos limitados, entornos humanitarios y entre niños con discapacidades o condiciones de salud específicas.

Uso de mascarillas en niños menores de cinco años

Según la opinión de expertos recopilada, los niños de hasta cinco años no deben usar mascarillas. Este consejo es motivado por un enfoque de «no hacer daño» y considera (UNICEF y World Health Organization 2021):

- No todos los niños han cumplido los hitos del desarrollo infantil donde se incluyen la destreza manual y los movimientos de coordinación motora fina necesarios para usar una máscara de manera adecuada con una asistencia mínima.
- Desafíos de cumplimiento y autonomía necesaria para utilizar correctamente una máscara y evitar cualquier daño potencial asociado con el uso de la máscara por parte del niño.

Uso de mascarillas en niños entre seis y 11 años

Para los niños de entre seis y 11 años, se debe aplicar un enfoque basado en el riesgo a la decisión de usar una mascarilla, en donde se deben tomar en cuenta los siguientes aspectos (UNICEF y World Health Organization 2021):

- Carga viral o intensidad de transmisión del área donde se encuentra el niño y datos sobre riesgo de infección que han suscitado en este grupo etáreo.
- Entorno social y cultural, ya que pueden existir normas sociales que influyen en las interacciones de la persona y su medio.
- La capacidad del niño para acatar la norma del uso apropiado de la mascarilla y si cuenta con la supervisión de un adulto que sea adecuada.
- Adaptaciones específicas que se han llevado a cabo en entornos como hogares con familiares adultos mayores, escuelas, actividades deportivas o para niños con discapacidades o con enfermedades subyacentes (UNICEF y World Health Organization 2020).

Uso de mascarillas en niños y adolescentes mayores de 12 años

En este grupo poblacional se deben seguir las directrices para el uso de mascarillas en adultos (UNICEF y World Health Organization 2021).

Pantallas faciales en niños

La OMS y la UNICEF recomiendan el uso de pantallas faciales en casos en los que no se pueda cumplir con el distanciamiento social y en situaciones especiales en las que sea complicado el uso de una mascarilla. Por ejemplo, en niños con pérdida auditiva u otras discapacidades o condiciones de salud en las que las mascarillas, ya sean médicas o de tela, no puedan ser usadas. De acuerdo con estas dos organizaciones, las pantallas faciales se pueden utilizar teniendo en cuenta las siguientes consideraciones (UNICEF y World Health Organization 2021):

- El protector facial es una barrera física incompleta y no proporciona las capas de filtración de una mascarilla.
- El protector facial debe cubrir todo el rostro, envolverse alrededor de los lados del este y extenderse por debajo del mentón.

- Los protectores faciales reutilizables deben limpiarse de forma regular con jabón o detergente y agua. La desinfección se debe realizar con alcohol al 70-90 %. Tomando en cuenta esto, se deben adquirir pantallas faciales que resistan el uso de desinfectantes que no dañen sus propiedades ópticas.
- Se debe manejar esta herramienta con cuidado para evitar lesiones o golpes al momento de colocar y retirar esto en los niños.

Vacunas

Las vacunas desarrolladas para combatir a la pandemia por el virus del SARS-CoV-2 están disponibles a nivel mundial. Al 30 de septiembre del 2021, hay disponibles al menos siete vacunas distintas que los países están administrando a sus poblaciones, entre ellas se encuentran la vacuna de Oxford/AstraZeneca, Johnson & Johnson, Moderna, Pfizer/Bio Tech, Sinopharm y Sinovac. Existen más vacunas desarrollándose al momento en fase de ensayos clínicos.

Las vacunas contra el COVID-19 han demostrado eficacia y seguridad contra la posibilidad de infección severa y mortalidad, aunque no se ha desarrollado aún una vacuna con protección al 100 %.

La recomendación por parte de la Organización Mundial de la Salud es «Vacúnese con la primera vacuna que esté disponible para usted, sea cual sea lo más pronto posible...» (WHO 2021).

Para conocer más sobre la información disponible acerca de vacunas véase el *Capítulo XXXV: Vacunas*.

Información oficial

El Ministerio de Salud Pública recomienda a la población mantenerse informada sobre acontecimientos actuales en relación con el COVID-19. Además de seguir las directrices del dispensador de atención de salud, las autoridades sanitarias pertinentes a nivel nacional y local o del empleador sobre la forma de protegerse a sí mismo y a los demás (MSP 2020e).

Tras una exhaustiva revisión bibliográfica sobre las medidas preventivas adoptadas a nivel mundial para prevenir el contagio y la propagación del virus COVID-19, se puede observar que el llevar a cabo todas estas medidas de forma simultánea ayuda a contrarrestar esta enfermedad. Tras varios meses de vivir en pandemia, la población a nivel mundial se adapta a un nuevo estilo de vida, lo cual sugiere que el público ha mejorado en cuanto a la conciencia de su riesgo y muestra niveles más altos de adherencia a las estrategias de prevención que durante otras epidemias que se han suscitado.

Los modelos de salud sugieren que el uso de mascarillas públicas en el 70 % de la población, combinado con la realización de pruebas generalizadas, el rastreo de contactos, el distanciamiento social y el continuo lavado de manos se convierten en herramientas valiosas para detener el crecimiento epidémico (Howard 2020).

En cuanto al ámbito económico, se sugiere que el impacto del uso de mascarillas podría significar un ahorro de miles de dólares estadounidenses invertidos en recursos hospitalarios.

Como recomendación invitamos a que, a través de medios oficiales, redes sociales, voceo, folletos, etc., difundamos el uso de mascarillas, especialmente en organizaciones que brindan servicios de cara al público, como son las tiendas y locales comerciales, con reglas del tipo «sin mascarillas, no hay servicio». También se recomienda la desinfección de manos al momento de la manipulación de productos para poder educar a la población.

También es importante y recomendable que las autoridades sanitarias proporcionen lineamientos claros para producción, uso, reutilización y desinfección de mascarillas.

Todas las estrategias, mientras sean claras e implementables, pueden ayudar a aumentar el cumplimiento y acercar a la sociedad al objetivo de reducir y ayudar a detener la propagación de coronavirus.

Para concluir este capítulo, tras una exhaustiva revisión bibliográfica y un análisis sobre el correcto uso de medidas preventivas que debemos llevar a cabo, podemos determinar que son estrategias de fácil acceso y aplicación, y que todos podemos llevarlas a cabo y contribuir para limitar la propagación del COVID-19. Es de vital importancia crear conciencia, educar y difundir esta información para poner en práctica estos parámetros y salir adelante como sociedad en esta lucha frente a esta enfermedad.

Figura XLI-1

Pasos de lavado de manos



Fuente OPS Ecuador 2020. Creada por autores.

Figura XLI-2

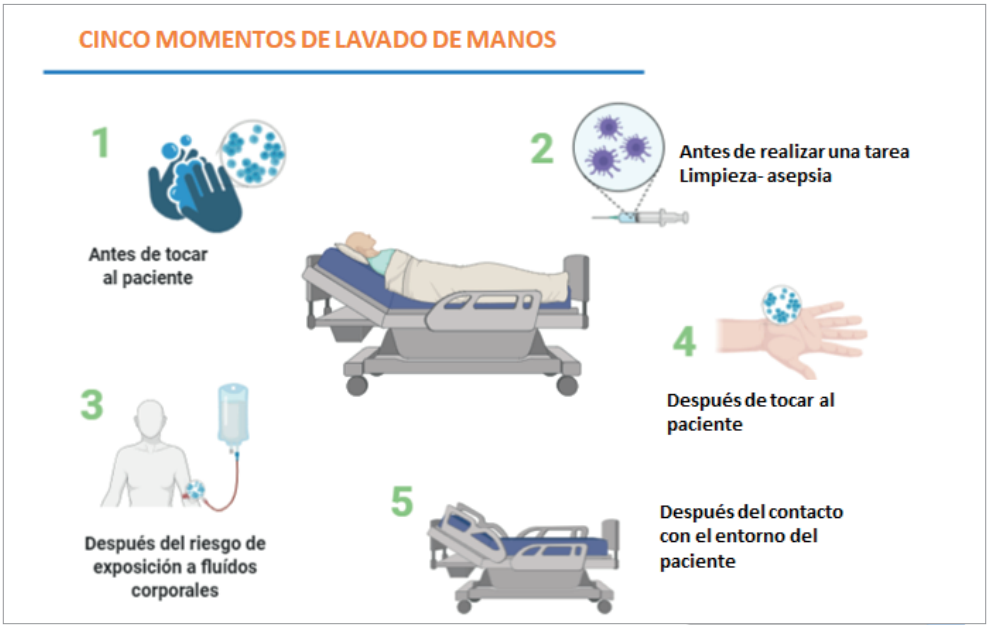
Pasos de desinfección de manos



Fuente OPS Ecuador, 2020. Creada por autores.

Figura XLI-3

Momentos de higiene de manos



Fuente: OPS Ecuador 2020. Creada por autores.

CAPÍTULO XLII

COVID-19 y medio ambiente

Pierina Simone Cordovez[1]
Rasa Zalakeviciute[2]
Esteban Ortiz-Prado[3]
Gines Viscor[4]
María de Lourdes Noboa Lasso[5]

1 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

2 BIOMAS, Universidad de Las Américas.

3 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

4 Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la Facultad de Biología de la Universidad de Barcelona.

5 Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

Hablar del COVID-19 y el medio ambiente nos lleva a analizar no únicamente los efectos de la propagación vírica a nivel mundial, la afectación y la reacción del medio ambiente ante los sucesos, sino también todos aquellos factores que han influido en su dispersión y que, sin duda, tienen participación desde antes del inicio de la pandemia. Hay puntos de enfoque que contienen repercusiones de acciones del ser humano en el medio ambiente, como también factores del medio ambiente que influyen en el COVID-19.

Para esta sección, con un enfoque general, se debe tomar en cuenta la diferencia entre la interacción humana en el medio ambiente con fines investigativos y aquella con fines de explotación, siendo esta última muy frecuente y agresiva en la actualidad; ya que se busca, a través de los recursos naturales, responder a las demandas de alimento y energía que aumentan a la par del crecimiento poblacional. Lastimosamente, los recursos naturales son cíclicos y, tras su explotación, el perjuicio causado provoca que el medio ambiente no sea capaz de cumplir sus propios procesos de regeneración natural y menos aún sustentar las exigentes necesidades del ser humano. Esto produce riesgos para todas las especies, incluyendo la humana.

En la actualidad y tras el tiempo transcurrido de pandemia, es ampliamente aceptado que el SARS-CoV-2, causante de COVID-19, emergió como consecuencia del contacto humano con especies salvajes como pangolines y murciélagos vendidos en el mercado de Wuhan, China (Cortés 2020). Este planteamiento tomó sustento tras el análisis que arrojó como resultado que el genoma de coronavirus encontrado en estas especies tiene aproximadamente el 88,5 % de similitud con la secuencia de SARS-CoV-2 encontrada en humanos (Cortés 2020). Así se ha evidenciado también anteriormente en enfermedades infecciosas de rápida propagación, como lo son: SARS (2003) y MERS (2012). El contacto estrecho y sin medidas de precaución entre el humano y especies animales salvajes, ha facilitado un salto vírico entre especies, dando como resultado una nueva enfermedad humana de rápido esparcimiento y gran afectación global.

Según información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), más del 50 % de enfermedades infecciosas emergentes ocurren por un proceso de adaptabilidad entre especies conocido como transferencia zoonótica, que se establece por el vínculo estrecho de contacto del ser humano con especies animales (WHO 2020j). Es de suma importancia comprender las acciones específicas del ser humano que provocan este fenómeno que se explicarán más adelante en este capítulo.

Así como el medio ambiente, tras su desequilibrio, se puede convertir en un medio propicio de diseminación del COVID-19, también existen factores naturales que se ha logrado evidenciar que limitan su propagación como se describe más adelante en este capítulo.

Peligros modernos

En el Informe de Riesgos Globales emitido a inicios de 2020, no se registró el riesgo de pandemia mundial por infecciones de origen viral; sin embargo, se trata de la problemática sanitaria más fuerte actualmente, tomando en consideración la tecnología con la que se cuenta y la capacidad de difusión mediática sobre medidas de protección.

La Organización Panamericana de Salud (PAHO) emitió una lista de peligros modernos a los que nos vemos expuestos en la actualidad y que son consecuencia de muchos factores físicos y ambientales de los seres humanos. Dentro de estos, se describe el riesgo de enfermedades infecciosas nuevas o reemergentes como una de las principales, según se ve en la Tabla XLII-1.

Se debe tomar en cuenta que la aparición y consideración de estos nuevos peligros para la humanidad están fuertemente ligadas a un rápido desarrollo que no contempla como prioridad la salud ni el medio ambiente. De tal manera que podemos describirlos como el resultado de un consumo insostenible de recursos naturales.

Tabla XLII-1

Peligros modernos que afectan a la población mundial

AMENAZAS
• Enfermedades infecciosas nuevas o reemergentes. • Contaminación de recursos hídricos por sobreexplotación agrícola de suelos, núcleos de población, industrias textiles y petroleras. • Acumulación de residuos sólidos potencialmente peligrosos. • Deforestación, sobreexplotación y degradación del suelo. • Riesgos químicos por radiación, dada la introducción arbitraria de industrias y tecnologías. • Incremento y agudización de enfermedades respiratorias por perjuicio directo a la calidad de aire por emisión de gases de motores de vehículos, centrales energéticas de carbón, industria y ganadería. • Cambio climático, pérdida de calidad de la capa de ozono, contaminación atmosférica, degradación de calidad de aire, disminución de áreas verdes. • Peligro de transporte, dieta desequilibrada, mala calidad de vida, humo de tabaco, alcohol, riesgos de índole ocupacional.

Fuente: PAHO 2010.

A través de este análisis, podemos observar la magnitud de repercusión de la acción humana en el medio ambiente, y así como en su propia salud. Dirigiendo nuestra atención al factor de riesgo que encabeza esta lista emitida hace ya 10 años, podemos encontrar nuestra realidad actual y la aparición del SARS-CoV- 2 (Ortinez et al. 2020). La aparición del SARS-CoV- 2 se da como consecuencia del cúmulo de acciones antropogénicas, como deforestación, control de plaga, límites ecológicos, sobrepoblación y cambio climático.

- **Deforestación:** La pérdida de espacios naturales perturba la fauna local, provocando el hacinamiento de las especies en áreas reducidas. Ello facilita la transmisión de enfermedades y patógenos entre especies, entendidas como el conjunto de organismos que comparten características similares que los asignan bajo una familia taxonómica y que pueden cruzarse y generar una descendencia (Iannacone 2020).
- **Control de plagas:** Los mecanismos utilizados en la actualidad para controlar plagas en cultivos no solo actúa sobre organismos a los que se pretende eliminar, sino sobre el ambiente general en el que se desarrollan estos organismos. Es decir, el aire, los suelos y otras especies cercanas. Además, muchos de estos agentes nocivos son ingeridos, provocando a su vez la acumulación de material tóxico en el organismo, entendiendo como tal al conjunto de células, tejidos y órganos que interaccionan entre sí y cumplen con las funciones vitales del cuerpo (Iannacone 2020).
- **Límites ecológicos:** La falta de figuras legislativas, y el irrespeto o desconocimiento de las mismas, ha llevado al ser humano a sobrepasar los límites ecológicos, poniendo en riesgo las especies en estas áreas. Este fenómeno de esparcimiento demográfico aumenta el contacto del humano con especies animales y microorganismos que facilitan la transmisión zoonótica de patógenos hacia las personas (Iannacone 2020).
- **Sobrepoblación:** El aumento de la masa poblacional a nivel global en las últimas décadas, la pérdida de estabilidad económica y la mala distribución de recursos han llevado al ser humano a tomar medidas para subsistir que salen de los parámetros establecidos dentro de los rangos de seguridad poblacional. Este fenómeno creciente, sobre todo en países de extrema pobreza, conlleva a la ingesta de especies fuera de la pirámide alimenticia, lo que aumenta los riesgos para la salud, como lo hemos evidenciado en esta pandemia mundial (Ortinez et al. 2020).
- **Cambio climático:** Se sabe con certeza en la actualidad que algunas de las patologías por las que se ha visto drásticamente afectada la salud de las poblaciones, se debe a su rápido esparcimiento, y este, a su vez, es un factor que se ha potenciado por el cambio climático. Los múltiples factores ya conocidos que generan disturbios en el medio ambiente, a su vez, generan medios propicios para la propagación de organismos patógenos con mayor facilidad. La migración humana y animal es uno de los tantos factores de este rápido esparcimiento. Los microorganismos patógenos requieren de ambientes específicos propicios para su propagación. Sin embargo, los cambios constantes a través del tiempo logran generar modificaciones que, más allá de alterar la función del patógeno, le permiten generar mecanismos de estabilidad. Muchos de estos microorganismos potencian su adaptabilidad, y esta característica se evidencia ante los bruscos cambios climáticos que vivimos (Gavilán 2011). Estos ambientes de replicación estable, como se conoce al efecto de multiplicación patógena según el medio en el que se desarrollan,

se han extendido a grandes magnitudes territoriales, alcanzando poblaciones vulnerables. Es así que, según Poirier y colaboradores (2020), podemos afirmar que los cambios climáticos ocurridos en las últimas décadas dejan como consecuencia una degradación ambiental que propicia la presencia de microorganismos causantes de enfermedades emergentes en las poblaciones, propiciando la letalidad de estas afecciones e incrementando la mortalidad poblacional general (Poirier et al. 2020).

Entre los factores precursores o impulsores de la diseminación patógena alterada, encontramos: la temperatura ambiental, porcentaje de humedad, radiación solar, altitud, salinidad, pH, contaminación del aire, superficies de contacto y patógenos preexistentes (Gavilán y Martínez 2011). Todos estos factores pueden propiciar un medio óptimo para la persistencia de patógenos, como es el caso del COVID-19.

Virus y Clima

Numerosos estudios confirman que el clima tiene un impacto en la propagación del virus, al manipular las condiciones de I) su difusión, II) la supervivencia del virus fuera del huésped y III) la inmunidad de la población del huésped (Tamerius et al. 2011). Principalmente, el virus respiratorio se transmite entre las personas a través de gotitas de aerosoles respiratorios. Esta transmisión se produce entre personas muy próximas entre sí a una distancia menor a 1,8 m. Luego, una vez que está fuera del cuerpo del huésped, las condiciones meteorológicas, como la temperatura, la humedad, la velocidad y dirección del viento, la presión atmosférica, la radiación solar (incluido el espectro ultravioleta, UV) y la cantidad de precipitación y su intensidad, podrían influir en la sobrevivencia y transporte del virus.

Una serie de estudios, que investigaron la relación entre los factores climáticos y la actividad de la influenza en todo el mundo, concluyó que, en las latitudes altas del mundo, los picos de influenza se correlacionan con las condiciones climáticas frías y secas (es decir, la temporada de invierno), mientras que, en la zona ecuatorial, es más común durante los meses de alta humedad y precipitación (Dosseh et al. 2000; Finkelman et al. 2007; Moura et al. 2009; Rao y Banerjee 1993; Roussel et al. 2016; Tamerius et al. 2013; Viboud et al. 2004). Esencialmente, depende de condiciones de umbral explícitas basadas en promedios mensuales de humedad y temperatura específicas. Cuando la humedad específica cae por debajo de 11-12 g/kg y la temperatura cae por debajo de 18-21 °C, el pico de influenza se estimula durante la estación fría-seca; sin embargo, para las regiones tropicales y subtropicales (siempre húmedas y cálidas), es probable que prevalezca durante los meses de alta precipitación (≥150mm) (Tamerius et al. 2013). El conjunto de condiciones climáticas «frío-seco» avala una mayor supervivencia del virus fuera del cuerpo humano y, por lo tanto, resulta en una mejor transmisión (Lofgren et al. 2007;

Lowen y Steel 2014). Se llegó a la conclusión de una dependencia de la temperatura similar para el coronavirus del SARS-CoV-2 (cepa CoV-P9) (Lolli et al. 2020). Los experimentos de laboratorio que probaron la estabilidad del virus demostraron una infectividad decreciente con el aumento de la temperatura ambiente, donde a 4 °C, 56 °C y 75 °C las tasas de supervivencia fuera del hospedador disminuyeron de, al menos 96, a 1,5 y 0,5 horas, respectivamente (Duan et al. 2003). Además, el aire frío enfría el epitelio nasal que, a su vez, disminuye las defensas mecánicas de los sistemas respiratorio e inmunológico (Eccles 2002).

COVID-19 y altura

El impacto generado por la rápida dispersión del COVID-19 puso en marcha muchos estudios para lograr identificar factores predisponentes para el contagio, y uno de los principales estudiados hasta ahora, aparte del factor medioambiental, es la situación geográfica de las poblaciones.

Investigadores de todo el mundo han puesto el ojo en poblaciones ubicadas en altitud, específicamente sobre los 2 500 msnm. Esto se debe a que, desde hace ya más de una década, se viene estudiando la diferencia de afectación de ciertas patologías en poblaciones que habitan en alturas (Accinelli et al. 2020)

El vivir a gran altura podría estar relacionado con una menor transmisibilidad del virus del SARS-CoV-2. Pero también con una reducción en la mortalidad atribuida a la COVID-19 a nivel poblacional y en pacientes hospitalizados (Viscor 2020).

Epidemiología del COVID-19 y su relación con la altura

A nivel planetario, la pandemia se ha extendido con más virulencia en lugares con mayor densidad de población y peores condiciones socioeconómicas. Tal distribución no responde aparentemente a condiciones ambientales, sino más bien a determinantes sociales. Sin embargo, es evidente que el hecho de vivir en lugares apartados, con baja densidad de población, bajo climas inhóspitos y sin gran movilidad humana, podría justificar per se un menor riesgo de infecciones por SARS-CoV-2 (Viscor et al. 2020).

En 2020, el primer estudio que trató de descifrar la relación entre altura y transmisibilidad del virus encontró menor proporción de infecciones por SARS-CoV-2 en altitud. Además, aparentemente, la mortalidad relacionada con COVID-19 resultó ser menor en lugares montañosos de la meseta tibetana y de los Andes ecuatorianos y peruanos.

Después, varias investigaciones han apuntado en esa misma línea. Por ejemplo, en Ecuador se ha descrito que, de los primeros 9 468 pacientes con COVID-19 registrados en el país, aquellos que vivían por encima de 2 500 metros de altura presentaron menor gravedad y una tasa de mortalidad más baja que quienes vivían a nivel del mar. Asimismo, estudios en Perú y Colombia

permiten especular con un papel protector de la altura frente a la trasmisión del virus SARS-CoV-2 (Viscor 2020).

En otro trabajo realizado por Roberto Accinelli y Juan León-Abarca (2020) en poblaciones con características geográficas y de altitud similar entre varias ciudades a lo largo de la cordillera de los Andes, específicamente en Bolivia y Perú, se identificó una menor incidencia de casos de COVID-19 en poblaciones que habitan sobre los 2 500 msnm, lo que supone una menor tasa de transmisión de SARS-CoV-2 en poblaciones de altura.

De la misma forma, un estudio realizado en Perú, por Segovia (2020), indica que se ha observado la diseminación del virus de SARS-CoV-2 en las regiones de mayor altura, dando como resultado una disminución de casos y contagios a medida que se avanza sobre los 2 500 msnm, siendo este un factor protector contra la propagación de contagios masivos en estas áreas. Estos datos, además, son fácilmente replicables en las poblaciones de altura sobre los 2 500 msnm en Ecuador, ya que se presentan características demográficas similares en ambos países.

Factores fisiológicos y biológicos vinculados con la altura

Algunos mecanismos fisiológicos podrían justificar, al menos en parte, esa aparente protección conferida por la altura geográfica. Se cree que a gran altura existe una menor expresión de los receptores ECA 2, que son precisamente la puerta de entrada a nuestras células para el virus SARS-CoV-2.

También se sabe con certeza que los habitantes de grandes altitudes expresan genes responsables de producir más glóbulos rojos (mejor transporte de oxígeno) y más vasos sanguíneos (mayor aporte de oxígeno).

A eso hay que sumarle ciertas características anatómicas, morfológicas y fisiológicas, como que estas poblaciones humanas tienen tórax más amplios y mayor capacidad ventilatoria, o mejor función vascular. Por tanto, tiene sentido que dispongan de cierta ventaja para evadir o superar la hipoxia asociada con el síndrome de distrés respiratorio hallado en pacientes con COVID-19 grave.

Pero además, desde el punto de vista medioambiental, se han enumerado un puñado de factores que pueden estar relacionados con una menor capacidad de contagio del SARS-CoV-2 en los lugares de gran altitud.

Entre los factores que se destacan como posibles protectores en la altura están: radiación ultravioleta, hipoxia, presión atmosférica y humedad. A diferencia de lo que podría pensarse, la temperatura no ejerce ningún cambio en cuanto a los rangos de propagación y contagio en la altura. A continuación, se describen los factores protectores según los estudios realizados por Segovia y colaboradores (2020).

- **Radiación ultravioleta:** se entiende bien que, a mayor altura, mayor exposición a radiación ultravioleta. La luz ultravioleta emite ondas de radiación

que son medidas en nanómetros: el espectro UV-A tiene longitud de onda de 315 – 400 nm, el espectro UV-B - 280 – 315 nm, el espectro UV-C- 200 – 280 nm (efecto germicida) (Giese 1976; McLean 1956). A partir de una altura de 2500 msnm, la radiación aumenta, incluyendo el espectro ultravioleta, ca usando así mayor efecto destructivo a las partículas de virus, por lo que se puede establecer que contribuye a la disminución en la propagación del virus (Darnell et al. 2004). En un estudio reciente se demostró que, a nivel del mar de 40 oN de latitud de radiación solar (en un día despejado), la exposición a la radiación solar desactiva el SARS-CoV-2 en 7 a 14 minutos (Ratnesar-Shumate et al. 2020). Esto puede implicar que en regiones tropicales de mayor elevación este tiempo podría ser incluso más corto, debido a niveles más altos de radiación ultravioleta. La exposición a la radiación solar puede ser reducida por sombras naturales o artificiales, como árboles, edificios, nubes, y la contaminación química y el polvo, más comunes en ciudades. Los niveles variables de ozono también afectarán el nivel de UVB y, por lo tanto, los niveles de inactivación del virus (Sagripanti y Lytle 2007). Duan y colaboradores (2003) concluyeron que incluso una exposición relativamente corta (1 hora) a la radiación UV destruye la infectividad viral del coronavirus del SARS (cepa CoV-P9). Otros estudios también relacionan la secreción de vitamina D y la inmunidad contra la influenza, debido al papel de los rayos ultravioleta en la producción de vitamina D (Cannell et al. 2006; Helming et al. 2005). Esto último y el sistema inmunológico reducido debido a las oscilaciones de la melatonina durante las temporadas de invierno oscuras (falta de horas de luz solar) podrían explicar aún más los brotes invernales de influenza en las regiones de alta latitud (Dowell 2001).

- **Presión atmosférica:** a mayor altura, menor es la presión atmosférica, lo que actúa directamente en la volatilidad del virus, disminuyendo su propagación y reduciendo así el riesgo de contagio (Accinelli y León 2020).
- **Humedad:** La disminución de acuosidad y humedad en la atmósfera en altitudes superiores a los 2 500 msnm favorece la desecación e inactivación viral, siendo este un posible factor de protección para la población que habita a esta altura (Segovia et al. 2020).
- **Altos vientos:** Es conocido que los vientos aumentan con la altura. La velocidad del viento puede contribuir a la propagación de nanopartículas de virus. Si bien los vientos bajos pueden mejorar su transmisión de un huésped a otro, los vientos fuertes contribuyen a su dispersión y ventilación (Xiao et al. 2013), lo que podría ser un efecto positivo, dependiendo de la dirección del viento.

Podemos concluir que estos podrían ser los factores de protección que expliquen la disminución de casos en la altura de las poblaciones andinas del Ecuador. Sin embargo, se requiere aún realizar varios estudios para llegar a conclusiones específicas, ya que hasta el momento los datos e informes emitidos son muy limitados.

Baja densidad de población y medio hostil

Hasta la fecha solo existe un estudio bien controlado que describe la mortalidad en dos grupos comparables de pacientes ingresados en cuidados intensivos, uno a nivel del mar y otro por encima de los 2 850 metros. Esta pre-publicación, una vez corregidas otras variables de confusión, halla menor mortalidad en los pacientes de las grandes alturas (Viscor et al. 2020).

Sea como fuere, los datos epidemiológicos indican que la gran altura geográfica confiere cierto valor protector en términos de infección y mortalidad por COVID-19, pero no es fácil desentrañar las causas precisas de este fenómeno. Por un lado, las grandes heterogeneidades en las condiciones económicas, los hábitos sociales, dietéticos e higiénicos; por otro lado, por el acceso a sistemas de salud con capacidad y eficiencia muy distintas según la localización geográfica.

Todo ello hace difícil comparar estudios entre diferentes regiones, a veces incluso en un mismo país, y nos dificulta el avance en este complejo problema.

Sin desdeñar los factores fisiológicos y ambientales anteriormente citados sospechamos que la baja densidad de población en las grandes alturas, sumada a un medio ambiente hostil y condiciones socioculturales que invitan a permanecer aislados en «burbujas» familiares, podrían justificar una menor transmisión de COVID-19 en poblaciones ubicadas a grandes alturas (Viscor et al. 2020).

COVID-19 en la altura, datos de Ecuador

Ecuador se sitúa en un área en la que una gran extensión de su territorio se encuentra en la zona Andina. En total 38 ciudades del país se encuentran sobre los 2 500 msnm, y se detallan en la Tabla XLII-2 a continuación:

Tabla XLII-2

Ciudades sobre 2 500 msnm en Ecuador

Ciudad	Provincia	Altitud (mts)
Mocha	Tungurahua	3 264
Tisaleo	Tungurahua	3 245
Cajabamba	Chimborazo	3 200
Pucará	Azuay	3 160
Cañar	Cañar	3 125
Guamote	Chimborazo	3 060
El Ángel	Carchi	3 007
Huaca	Carchi	3 000
El Tambo	Cañar	2 990
Tulcán	Carchi	2 980
Quero	Tungurahua	2 960

Ciudad	Provincia	Altitud (mts)
Pujilí	Cotopaxi	2 947
Machachi	Pichincha	2 945
Saquisilí	Cotopaxi	2 920
Cevallos	Tungurahua	2 892
Tabacundo	Pichincha	2 877
San Gabriel	Carchi	2 870
Nabón	Azuay	2 864
Quito	Pichincha	2 850
Cayambe	Pichincha	2 830
Píllaro	Tungurahua	2 800
Riobamba	Chimborazo	2 764
Latacunga	Cotopaxi	2 750
Guano	Chimborazo	2 740
Suscal	Cañar	2 720
San Fernando	Azuay	2 690
Salcedo	Cotopaxi	2 683
Déleg	Cañar	2 675
Guaranda	Bolívar	2 668
Biblián	Cañar	2 620
Bolívar	Carchi	2 605
Pelileo	Tungurahua	2 600
Cuenca	Azuay	2 550
Otavalo	Imbabura	2 550
Saraguro	Loja	2 530
Azogues	Cañar	2 518
Ambato	Tungurahua	2 500
Sangolquí	Pichincha	2 500

Fuente: INEC 2019.

En Ecuador, desde marzo de 2020 hasta septiembre de 2021, se han reportado más de 509 000 casos de COVID-19 positivos y al menos 32,762 fallecidos atribuidos a esta enfermedad (John Hopkins University 2021).

Durante la ola inicial de la pandemia, entre marzo y abril de 2020, se registraron al menos 1 120 muertes en un solo día. La provincia costera de Guayas y la ciudad de Guayaquil registraron el impacto más mortífero de la pandemia con 795 y 678 muertes respectivamente en un solo día. Durante la segunda ola de COVID-19 en Ecuador, la Sierra reportó el máximo número de muertes en un

día, siendo la provincia de Pichincha, durante julio de 2020, la provincia con la mayor mortalidad excesiva para un solo día (107 muertes en un día) y Quito, la ciudad con la mayor mortalidad excesiva dentro de la Sierra, con al menos 98 muertos en un día (Viscor et al. 2020).

Al categorizar cada uno de los 221 cantones en inferior (<2 500m) y superior (>2 500m), encontramos que el número total de muertes en el grupo de menor altitud fue de 86 170, siendo 47 631 muertes excesivas, mientras que en el grupo de mayor altitud, encontramos 34 403 muertes, siendo 15 778 de ellas reportadas como muertes excesivas (Figura XLII-1).

Figura XLII-1

Evolución diaria del exceso de muertes en los cantones de menor (<2 500 m) y mayor altitud (>2 500 m) en Ecuador

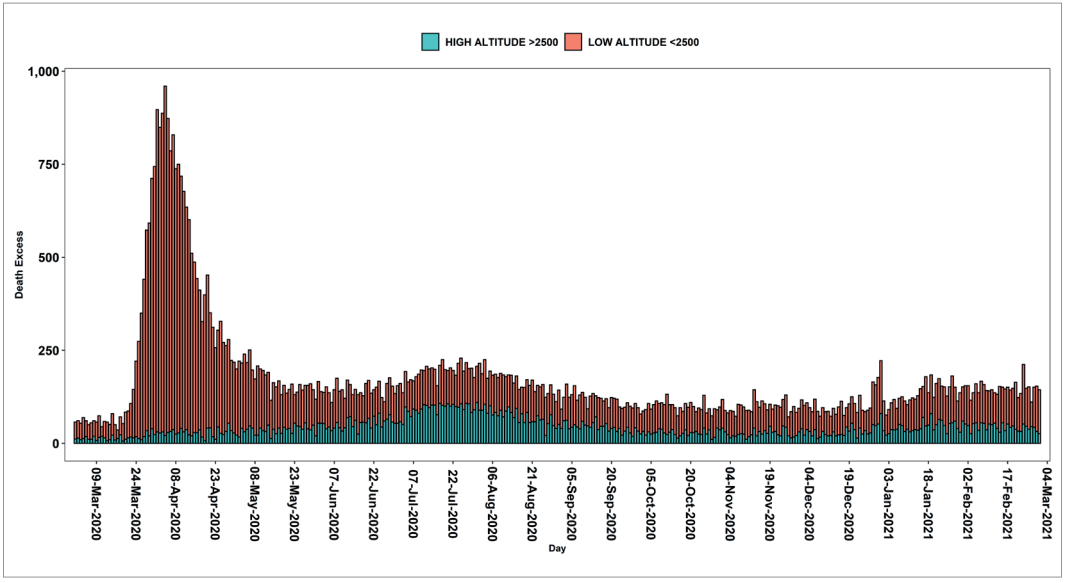


Gráfico realizado por los autores.

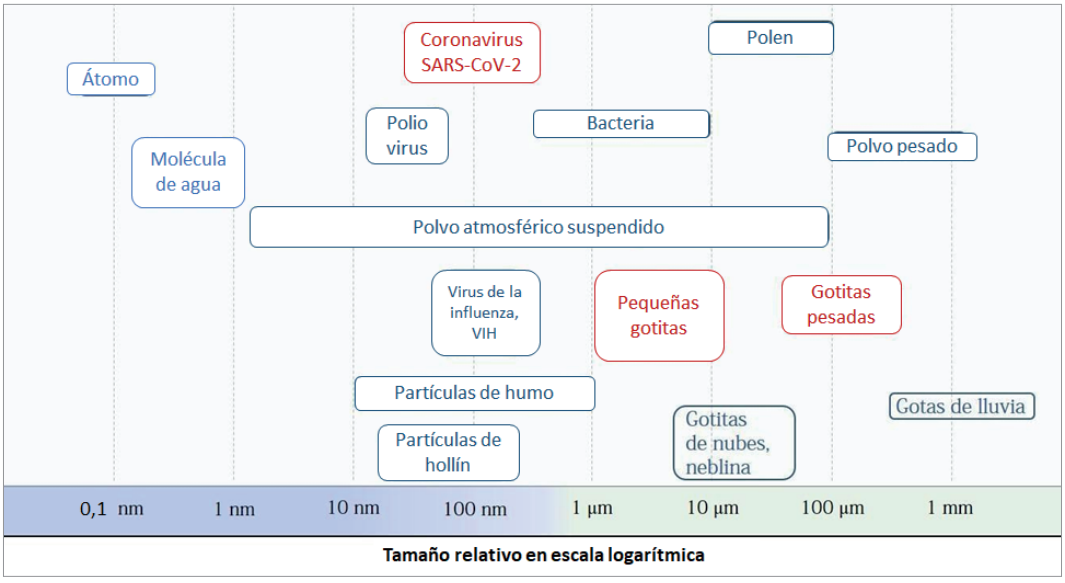
Material particulado en suspensión y aerosoles

La atmósfera de la Tierra es una mezcla de gases vitales y tóxicos, y una variedad de material particulado (MP). PM en el aire incluye partículas sólidas o aerosoles líquidos suspendidos en el aire. Hay muchos tipos de partículas microscópicas antropogénicas (que se originan a partir de actividades humanas) y naturales, como humo, vapores, partículas generadas fotoquímicamente de gases, material particulado resuspendido (por ejemplo, polvo, arena y partículas del suelo), polen, bacterias y virus, entre muchos otros. Esas partículas o aerosoles están presentes en varios tamaños, que van desde un poco más grandes que las moléculas hasta cientos de micrómetros (Figura XLII-1), y consisten en una variedad de compuestos químicos (Hinds 1999). Dependiendo de su vida útil, las partículas observadas en un lugar pueden ser tanto de origen local

como el producto del transporte a distancias de cientos a miles de kilómetros. Esto último se aplica especialmente bien a las partículas de tamaños más pequeños, debido al menor forzamiento gravitacional (J. Wang et al. 2017). Algunos estudios epidemiológicos sugieren un viaje viral a 20-300 km de la fuente (Donaldson y Alexandersen 2002).

Figura XLII-2

Tamaños relativos de partículas en suspensión y aerosoles en escala logarítmica



En rojo, los tamaños de SARS-CoV-2 y las gotitas respiratorias se muestran en el contexto de otras partículas o gotitas en suspensión (Santa-Coloma 2020)

Principalmente, el virus respiratorio se transmite entre las personas a través de gotitas de aerosol (por ejemplo, toser, estornudar, hablar). El pequeño aerosol de fluido respiratorio humano puede variar en tamaños desde unos pocos micrómetros hasta unos cientos de micrómetros (Santa-Coloma 2020) (Figura XLI-1). Dado que el coronavirus es una partícula submicrónica (~ 0,1 µm), puede viajar fácilmente en un aerosol de saliva o moco fuera del sistema respiratorio humano. Dependiendo de la condición de una persona infectada, estos aerosoles pueden tener una carga viral más baja o más alta, lo que se podría conocer como súper esparcidores, hasta el momento poco conocidos (Paules et al. 2020; Wilson y Chen 2020).

Esta transmisión se produce entre personas muy próximas a menos de 1,8 m, lo que permite que las gotitas cargadas de virus caigan en la boca o la nariz o sean inhaladas por otra persona en las proximidades (CDC 2020).

Por ejemplo, el virus de la influenza se transmite fácilmente por aerosoles (Wright y Webster 2001) y se ha informado que la diseminación viral en las secreciones nasales humanas alcanza hasta 107 partículas virales de influenza

infecciosa por mililitro (Webster et al. 2006). Similarmente, en un estudio sobre SARS-CoV-2 (Wang Y. et al. 2020), se concluyó que, de una sola tos, una persona con una carga viral alta en el fluido respiratorio (2,35 × 109 copias por ml) puede generar hasta 1,23 × 105 copias de virus que pueden permanecer en el aire después de 10 segundos, en comparación con 386 copias de un paciente normal (7,00 × 106 copias por ml). Sin embargo, usar una máscara puede bloquear eficazmente alrededor del 94 % de los virus que, de otro modo, permanecerán en el aire (Wang Y. et al. 2020).

La diseminación viral en hogares humanos e instalaciones comunitarias puede ocurrir antes de la aparición de los síntomas y continuar durante varios días o semanas después de que los síntomas hayan cesado (Barker et al. 2001). Sin embargo, los datos epidemiológicos sobre la distribución de la mortalidad por influenza durante tres siglos en Gran Bretaña no pudieron explicarse completamente por la transmisión directa de persona a persona (Hope-Simpson 1981). Por lo tanto, la abundancia de diseminación de virus infecciosos y los datos epidemiológicos no contabilizados totalmente por la transmisión de persona a persona sugieren que los factores ambientales juegan algún papel en las epidemias de influenza.

Las partículas infecciosas generadas al toser, estornudar y hablar pueden alcanzar distancias de 12,5 m (Reiling 2000). El virus de la influenza en aerosol se ha recuperado de fómites y superficies ambientales (Barker et al. 2001; England 2000), y el virus de influenza viable ha sobrevivido al menos 48 a 72 h en superficies contaminadas (Barker et al. 2001; Bean et al. 1982). El aumento en la tasa de infección al barrer vigorosamente los pisos indica que el virus de la influenza puede volver a suspenderse fácilmente sin mucha pérdida de infectividad (Loosli 1943). Toda esta evidencia indica que la transmisión de las infecciones virales incluye una fase ambiental en la que los virus siguen siendo infecciosos en aerosoles, fómites o sobre otras superficies ambientales.

COVID-19: ¿Un respiro para el medio ambiente?

Para minimizar la interacción social, el principal modo de infección, se ha implementado una serie de medidas regulatorias en el mundo durante la pandemia de COVID-19. Las actividades antropogénicas fueron limitadas o incluso prohibidas, lo que, a su vez, afectó positivamente la calidad ambiental (ej., limpieza de los mares y ríos, purificación del aire, regeneración de flora y fauna silvestre), especialmente, por la reducción de emisiones por el transporte y las industrias (Shi y Brasseur 2020; Y. Wang et al. 2020). Este fue un experimento global único, ya que las condiciones de la calidad del aire urbano, regional y global han empeorado persistentemente debido a un rápido aumento de las fuentes contaminantes por parte de la población humana (Limb 2016; UN. 2015; WHO 2016). Los contaminantes atmosféricos más comunes, como material particulado (PM, especialmente con diámetros aerodinámicos

≤ 2,5 µm, PM2.5), óxidos de nitrógeno (NO y NO2), dióxido de azufre (SO_2) y monóxido de carbono (CO) comprometen los sistemas respiratorio y cardiovascular (EPA 2018; Lelieveld et al. 2015; Pope y Dockery 2012). Además, varios estudios muestran que la población expuesta a niveles elevados de contaminación del aire a largo plazo tiene tasas de mortalidad más altas debido a COVID-19 (Coker et al. 2020; *National Geographic* 2020; Wu N. et al. 2020). Al existir mayor contaminación del aire en el ambiente, el virus aumenta su capacidad de esparcimiento y persistencia, por lo que se vuelve un factor de riesgo ambiental directamente proporcional a la tasa de contagios (Domingo et al. 2020).

Sin duda, las medidas de aislamiento y distanciamiento social implementadas casi a nivel mundial han dado como resultado una reducción significativa de la contaminación del aire (Ding et al. 2020; European Space Agency 2020; NASA 2020; Navinya et al. 2020; *Nikkei Asian Review* 2020; Querol et al. 2007; Shi y Brasseur 2020; Wang P. et al. 2020). Estas estadísticas de mejoras en la calidad del aire se pueden estimar comparando los períodos restringidos de actividad humana con las «condiciones normales» meses o años antes de la emergencia sanitaria. Según el estudio publicado por Le Queré y colaboradores (2020), durante los primeros meses de confinamiento forzoso, se evidenció una disminución de movilización y tráfico vehicular de un 36 %, lo que disminuyó la emisión diaria de CO_2 en un promedio del 26 % en la mayoría de los países a inicios del mes de abril, en comparación con las mediciones de emisión en la misma fecha en el año 2019. Este efecto se logró alcanzar principalmente por los cambios tomados en las políticas de transporte a nivel mundial.

Ecuador se encuentra entre los países que implementaron medidas de cuarentena extremadamente estrictas. El país tuvo un primer caso reportado de COVID-19 el 29 de febrero de 2020, aumentando rápidamente en números y, en dos semanas, reportando las primeras muertes (Worldometer 2020). Para evitar el colapso del sistema de atención médica, el 15 de marzo, en vigencia desde el 17 de marzo de 2020, se comunicaron reglas nacionales de prevención. El bloqueo total solo permitió la circulación para necesidades absolutas (por ejemplo, medicamentos y alimentos) una vez por semana, según el número de matrícula, 7:00-14:00, durante los días laborales. Un estudio a nivel Ecuador (Zalakeviciute et al. 2020) concluyó que los niveles de contaminación atmosférica se redujeron un 30-70 % en zonas urbanas. Aunque en Quito las restricciones fueron eficientemente implementadas y el impacto a la mortalidad fue más suave, en Guayaquil la situación fue mucho más grave por negación de las regulaciones durante la primera semana de la cuarentena.

Es importante tomar en cuenta que la mejora en calidad del aire es temporal, ya que al iniciar o restablecer las actividades, las cifras tienden a volver a sus rangos de normalidad si no se toman acciones y no se perpetúa ciertas políticas de transporte y medioambientales que favorezcan la reducción de contaminación ambiental. Entendiendo así que no es posible apaciguar los

daños generados a pesar de la disminución de contaminación temporal que se ha vivido durante el confinamiento.

Además, aunque no existen datos establecidos en cuanto a la purificación de mares y ríos, se ha evidenciado que la disminución de contacto de la población en estas áreas ha disminuido la contaminación general, es decir, no disminuye la huella previamente generada, pero no incrementa como se esperaba según los cálculos anuales establecidos por tránsito turístico en comparación de años anteriores (Le Queré et al. 2020).

Un punto importante que resaltar en este capítulo es el incremento de consumo de plástico y utensilios de un solo uso durante la pandemia. El confinamiento trajo consigo una serie de manifestaciones sociales que podemos observar en la actualidad. Dentro de estas, la obligatoriedad del uso de mascarillas desechables, guantes de látex entre otras prendas de protección se sumaron a los millones de toneladas de desperdicios plásticos de un solo uso a nivel mundial. A esto se le suma la enorme cantidad de desechos hospitalarios, como batas, gafas, trajes de protección, protectores faciales, zapatones y demás. Cada país ha ido generando políticas para el manejo apropiado de estos desechos, pero a pesar de estas, siguen siendo potencialmente contaminantes. Patricio y colaboradores (2020) indican que el incremento en el uso de prendas de protección a nivel mundial interfiere directamente con la viabilidad del manejo de desechos que se establece como urgente para mitigar el impacto climático que ya se estaba viviendo previo a la pandemia, por lo que, a partir de esta, se establece un probable incremento en la generación de desechos que impactará negativamente al medio ambiente.

De nuevo, son los ecosistemas más frágiles los que se ven afectados ante este inevitable incremento en consumo de plásticos y generación de desechos. Es más, ya en la actualidad se ha evidenciado una creciente dispersión de mascarillas desechables y guantes en las costas de los océanos, siendo la flora y la fauna de estos lugares las más afectadas. Es aquí donde las políticas gubernamentales deben analizar las estrategias e implementaciones necesarias para el control enfático de los desechos generados (Patricio et al. 2020).

Sin duda alguna, el modelo de prevención y conservación medioambiental post pandemia requiere de un análisis complejo que permitan implementar políticas de prevención coherentes, específicas y suficientemente amplias que incorporen aquellos efectos no intencionales y que vayan acorde a la realidad global, pero enfocadas en la resolución de problemas locales, es decir, cada nación deberá generar todo un nuevo proceso de tratamiento de desechos con la finalidad de generar el menor porcentaje de impacto posible (Windt 2020).

En conclusión, en cuanto a este apartado, podemos determinar que el confinamiento puso en evidencia que es posible reducir la emisión de contaminación atmosférica y disminuir el impacto climático generado por la mayoría de industrias, pero para esto es necesario paralizarlas. También que, a pesar del

esfuerzo por mejorar la huella de deterioro ambiental hasta ahora, con la aparición del COVID-19, también inició un proceso de reestructuración de normativas de contacto social, lo que se vincula fuertemente al uso de prendas de protección y plástico de un solo uso, lo que no permite mitigar el daño ambiental generado por el humano.

CAPÍTULO XLIII

SARS-CoV-2 en aguas residuales y sus implicaciones

Blanca Ríos-Touma[1]
Laura Guerrero-Latorre[2]

1 Grupo de Investigación en Biodiversidad, Medio Ambiente y Salud, BIOMAS, Universidad de Las Américas.

2 Área de Calidad del Agua, Instituto Catalán de Investigación del Agua; Facultad de Ciencias, Departamento de Microbiología, Universidad de Girona, España.

SARS-CoV-2 en aguas residuales

Desde el comienzo de los primeros brotes de COVID-19, se detectó la presencia de material genético de SARS-CoV-2 en las heces de pacientes infectados (Holshue et al. 2020), y poco después se describió la consecuente circulación de las trazas genéticas del virus en agua residual urbana (Lodder y Roda Husman 2020). El primer caso documentado de detección de SARS-CoV-2 en aguas residuales fue en Holanda, donde analizaron muestras de siete ciudades y el aeropuerto de Schipoll, amplificando tres regiones del genoma (N1 y N2 de la nucleocápsida y E de la envoltura). Solo una semana después del primer caso reportado en Holanda, cinco de las localidades analizadas fueron positivas (Medema et al. 2020a). A partir de estos primeros reportes, muchas ciudades han realizado pruebas para detectar y cuantificar el material genético en sus aguas residuales (Tabla XLIII-1) e intentar generar herramientas integradoras a nivel de paisaje, para el seguimiento de la pandemia (Bivins et al. 2020). Por ejemplo, en París (Wutzer et al. 2020) y en Valencia (Randazzo et al. 2020) han detectado cargas virales crecientes, cuando los casos oficialmente reportados aumentaban, en distintos puntos de las ciudades. En la actualidad, incluso, ya hay estudios que sugieren algoritmos para correlacionar el nombre de personas infectadas (asintomáticas y sintomáticas) con las concentraciones de copias genómicas del virus en el agua residual (Ahmed et al. 2020a).

Así mismo, muestras de aguas residuales preservadas, de meses anteriores a los primeros casos registrados, han dado positivo para material genético del virus, indicando que la enfermedad habría estado presente antes de los registros oficiales. Este es el caso de Florianópolis (Santa Catarina) en Brasil, donde se detectó el virus en aguas residuales desde noviembre de 2019, cuando el primer caso registrado para el país fue en febrero de 2020 (Fongaro et al. 2019). Este tipo de evidencia apoya la idea de que una herramienta basada en aguas residuales sería una excelente herramienta para un seguimiento epidemiológico del COVID-19 durante la pandemia, que reduciría costos y además no sería invasivo.

Seguimiento epidemiológico del SARS-CoV-2 a través de aguas residuales

La epidemiología basada en aguas residuales es una herramienta de control ambiental que ha sido usada con anterioridad para controlar la circulación de

algunos virus patógenos, como el poliovirus (WHO 2003). Pero sin duda el hallazgo del patrón de excreción fecal del SARS-CoV-2 ha hecho que sea esta la primera vez en que se han puesto tanto interés y recursos para implementar esta herramienta de monitorización ambiental en tantos países (Tabla XLIII-1). Una de las ventajas que presenta este enfoque es, además, que la excreción del SARS-CoV-2 se observa en los casos sintomáticos como en los asintomáticos, ayudando a estimar la circulación total del virus en la población y a adoptar medidas sociales y sanitarias más focalizadas y equilibradas.

Las evidencias hasta ahora sugieren que se trata de una aplicación útil para la anticipación de rebrotes y el seguimiento de la pandemia a nivel de barrio y ciudad. Sin embargo, el análisis de agua residual es metodológicamente complejo y se requieren esfuerzos para estandarizar metodologías para poder producir datos comparables (Medema et al. 2020). Hay decenas de grupos de investigación con experiencia previa en virología ambiental que están trabajando para optimizar los distintos métodos disponibles para la concentración de la muestra, así como para la detección del material genético del virus (Rusiñol et al. 2020).

Tabla XLIII-1

Resumen de estudios realizados para la cuantificación molecular del SARS-CoV-2 en aguas residuales: métodos de concentración, dianas genéticas amplificadas y resultados

Publicación	Localidad	Método de concentración de aguas residuales	Dianas genéticas amplificadas	Resultados
Prado et al. 2020	Río de Janeiro (Brasil)	Ultracentrifugación	N2	5/12 positivos (Ct 36,3 a 39,8)
Peccia et al. 2020	Connecticut (EEUU)	Extracción directa de ARN	N1, N2	1.7 x 103 a 4,6 x 105 copias/mL
Alpaslan et al. 2020	Istanbul (Turquía)	Adsorción de polietilenglicol (PEG)	N1, N2	1,17x104 – 4,02x104 GC/litro
Wurtzer et al. 2020	París (Francia)	Ultracentrifugación	Gen E	5,104 GU/L – 3,106 GU/L
Bar-Or et al. 2020	Israel	Precipitación de PEG y aluminio	Gen E	10/26 positivos (32,76 a 38,5 de valor Ct)
Randazzo et al. 2020	Valencia (España)	Adsorción-precipitación de hidróxido de aluminio	N1, N2 y N3	5,22-5,99 log gc/L
Randazzo et al. 2020b	Murcia (España)	Adsorción-precipitación de hidróxido de aluminio	N1, N2 y N3	5,15 ± 0.25 log gc/L N1 5,53 ± 0.24 log gc/L N2 5,49 ± 0.27 log gc/L N3
La Rosa et al. 2020	Roma, Milán (Italia)	método PEG-dextrano 250 ml	ORf1ab	6/12 positivos por nRT-PCR
Ahmed et al. 2020[a]	Queensland (Australia)	Extracción directa de ARN de membranas electronegativas o ultrafiltración	gen N	2,101-1,2 102 GC/L
Nemudryi et al. 2020	Montana (EEUU)	Ultracentrifugación	N1 y N2	5*102-2*104 GC/L
Wu et al. 2020	Massachusets (EEUU)	PEG	N1, N2, y N3	5.104-2,5 105 gc/L

Publicación	Localidad	Método de concentración de aguas residuales	Dianas genéticas amplificadas	Resultados
Medema et al. 2020a	Holanda	Ultracentrifugación	N1, N2, N3 y E	16/24 positivos (set N1 más sensitivo)
Guerrero-Latorre et al. 2020	Quito (Ecuador) *Muestras en ríos, no en agua residual	Floculación con leche descremada	N1 y N2	3/3 positivos para los dos genes.

Fuente: Creado por autores.

Actualmente el seguimiento del nivel de circulación del SARS-CoV-2 a partir de aguas residuales se está implantando en varios países y regiones de Europa, Asia y América. Un ejemplo es Cataluña (España), donde se ha desplegado una red de monitorización que analiza semanalmente 56 plantas de tratamiento de agua residual (correspondiente al 80 % de las aguas servidas producidas en el territorio). Este tipo de programas permite tomar decisiones respecto a las medidas sanitarias necesarias para la contención de la epidemia. Así mismo, diversas universidades en Estados Unidos están aplicando este tipo de seguimiento para detener brotes y poder continuar con las actividades presenciales. Ejemplo de esto es la Universidad de Arizona, que ha reportado material genético del virus en aguas residuales de dormitorios y, a partir de estos datos, realizó el seguimiento epidemiológico, localizando dos casos asintomáticos y logrando detener un posible brote (Kaiser 2020).

Implicaciones ambientales y para la salud en países con niveles bajos de saneamiento de aguas residuales

En América Latina, solo se trata un promedio de 30 % de las aguas residuales y en Ecuador solo un 20 % (Rodríguez et al. 2020). La ciudad de Quito, solo trata un 3 % de sus aguas residuales (EPMAPS 2020). Esta es la realidad de muchas ciudades en Ecuador y América Latina.

El grupo de investigación BIOMAS de la Universidad de Las Américas realizó un estudio en junio de 2020 muestreando tres puntos de ríos urbanos de Quito, dos en el Machángara y uno en el río Monjas, los cuales reciben la mayoría de aguas residuales sin tratar de la ciudad de Quito (Guerrero-Latorre et al. 2020). En este estudio, logramos cuantificar altas cargas virales que apuntaban a una circulación alta del virus (2,84E+05-3,19E+06 CG/L para N1) y que sugieren un sub-registro de casos COVID-19 en la ciudad. Por ejemplo, en el Norte de Quito, en el río Monjas, a la fecha del muestreo había solo 90 casos activos según los registros oficiales, pero comparando la carga viral presente (2,91E+06 CG/L N1 y 8,55E+05 CG/L N2) con estudios que presentaron cargas similares, equivaldría a 10 000 hospitalizados en París (Wutzer et al. 2020) o 5 000 en Valencia (Randazzo et al. 2020a).

Nuestros resultados demostraron que la metodología usada, concentrando el virus con el método de concentración/floculación con leche descremada, es efectivo, económico y no requiere de equipos costosos, que no siempre están disponibles en el país. Así mismo, demuestran que hay un importante sub-registro de casos, lo cual puede deberse a la poca capacidad de hacer exámenes a la población a la fecha del estudio, junio de 2020, y también a la contribución de casos asintomáticos, como se ha visto en otros estudios, que sugieren que alrededor del 40 % de los infectados pueden ser asintomáticos (Oon Tek, Ng et al. 2020).

El hecho de haber cuantificado por primera vez el virus de SARS-CoV-2 en importantes cantidades en ríos urbanos de Quito (Guerrero-Latorre et al. 2020), así como demuestra que puede ser usado también como herramienta epidemiológica en sitios sin sistemas sofisticados de alcantarillado o tratamiento es, por otro lado, extremadamente preocupante. Aunque datos sobre la infectividad del SARS-CoV-2 en las aguas no se conocen, sí sabemos que en agua residual el virus permanece detectable hasta 20 días, dependiendo de la temperatura (Ahmed et al. 2020b). Si parte de estas partículas víricas detectadas fuera viable en agua, estaríamos exponiendo a las personas que están más abajo en la cuenca, así como al ganado y a poblaciones animales silvestres a futuras infecciones, convirtiéndose en un posible reservorio del patógeno y pudiendo generar nuevos brotes futuros (Franklin y Bevins 2020). Esto tiene implicaciones mayores en países donde las recargas de aguas residuales a los cuerpos de agua se hacen sin previo tratamiento.

La pandemia ha desnudado las desigualdades frente a la disponibilidad de agua segura, necesaria para una correcta prevención de esta y otras enfermedades. Así también, el tratamiento efectivo de aguas residuales, que aumenta el riesgo de diseminación del virus en el ambiente. Frente a la falta de saneamiento y al aumento de riesgo por enfermedades zoonóticas, la conservación y recuperación de la biodiversidad puede ser el camino más económico y tal vez el único para prevenir futuras pandemias de origen zoonótico (UNEP y ILRI 2020). Existe vasta información que ha demostrado que una cobertura vegetal más conservada determina una mejor salud infantil en poblaciones rurales (Herrera et al. 2017).

Por esta razón, es necesaria una visión integral de la salud, para afrontar esta y futuras pandemias.

CAPÍTULO XLIV

Tabaquismo y COVID-19

María Camila Medina
Esteban Ortiz-Prado[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La propagación del SARS-CoV-2 alrededor del mundo ha puesto en cuestión la relación que existe entre fumar y el riesgo de contraer la infección por COVID-19 o, a su vez, el mal pronóstico en el curso de la enfermedad.

Según el Instituto de Investigación Sanitaria de España, la pandemia por COVID-19 ha acarreado problemas que van más allá de la misma enfermedad, como son: problemas económicos, sociales y psiquiátricos, (el estrés y la preocupación han sido estados constantes durante este tiempo). Una de las consecuencias de este fenómeno es el aumento del consumo de tabaco, tanto en cantidad como en frecuencia (García-Álvarez 2020). Hay un sinfín de argumentos en cuanto a los efectos negativos del cigarrillo a nivel pulmonar y el daño causado por el virus SARS-CoV-2. En la siguiente revisión aclararemos las interrogantes que existen al respecto.

El humo del tabaco deteriora varios mecanismos de defensa del sistema respiratorio, afecta el mecanismo de limpieza mucociliar, promueve la inflamación crónica celular (Bello 2005), aumenta la apoptosis (muerte) celular y disminuye la inmunidad innata de las células respiratorias (Arcavi y Benowitz 2004).

Se ha demostrado que el humo del tabaco, además, aumenta la expresión de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA 2) en las células epiteliales que conforman el pulmón (Leung 2020). Dicha enzima es el receptor que el virus del SARS-CoV-2 utiliza para infectar al huésped (Hoffmann et al. 2020a).

El mecanismo de aumento de expresión de la ECA 2 en fumadores está regulado por la exposición a la nicotina, específicamente por el subtipo α7-nAChR que se encuentra presente tanto en células neuronales como en no neuronales, es decir, puede encontrarse en pulmón, linfocitos y endotelio. Por esta razón el SARS-CoV-2 puede causar daño en varios órganos del cuerpo, incluido el cerebro (Russo 2020).

Es conocido que la nicotina juega un papel importante dentro del equilibrio del Sistema Angiotensina-Renina (SAR), lo que contribuye a un deterioro del sistema cardiovascular y pulmonar (Russo 2020).

Sorpresivamente, estudios realizados en países como China, Italia y Estados Unidos han informado tasas bajas de fumadores actuales o de exfumadores en pacientes con infección por COVID-19 (Leung 2020).

En un estudio realizado en un hospital en China, en donde se contó con una muestra de 1 097 pacientes entre hombres y mujeres mayores de 15 años, se pudo observar 926 pacientes sin afección severa, de los cuales el 11,8 %

correspondía a fumadores; 173 pacientes con afección severa, de los cuales el 11,8 % corresponden a fumadores, y de 67 pacientes que ingresaron a UCI, el 25,8 % fueron fumadores (Sussman y Escrig 2020). Por lo tanto, existe un índice mayor de fumadores en pacientes con sintomatología grave de la enfermedad por SARS-CoV-2. Sin embargo, es incierto el riesgo de contraer la enfermedad en fumadores o exfumadores.

Al momento no existen estudios que determinen si el tabaco es o no un factor de riesgo para contraer COVID-19, pero sí se puede asegurar que el tabaquismo agrava la infección por SARS-CoV- 2 con los siguientes datos (Jiménez-Ruiz 2020):

- **OR** (odds ratio, posibilidad de que una enfermedad se presente en una población, cohorte de 1) 1,96.
- **IC** (intervalo de confianza) del 95 %, 1,36-2,83.

Recomendaciones

- En la medida de lo posible, dejar de fumar.
- Si se es fumador, evitar fumar alrededor de más personas.
- Buscar otra forma de reducir y liberar el estrés.
- Realizar ejercicio físico.
- Buscar ayuda profesional (psicológica).
- Cambiar hábitos alimenticios.
- Hidratación constante y oportuna.

La pandemia por COVID-19 ha transformado al mundo entero, nos ha obligado a realizar cambios en nuestro estilo de vida, y uno de ellos es el hábito de fumar. Aunque no hay estudios concluyentes que expliquen si fumar o ser exfumador aumenta la probabilidad de contraer la infección por SARS-CoV-2, es claro que ser fumador sí contribuye a una peor evolución de la enfermedad. Se requiere de más estudios para responder a la interrogante propuesta; sin embargo, independientemente de cuál sería la respuesta, la recomendación médica siempre será dejar de fumar y tener hábitos saludables.

A través de la historia, se han reportado múltiples episodios pandémicos, como el que vivimos ahora; sin embargo, es la primera vez que un evento de estos llega a tal magnitud que afecta al mundo entero. Fumar ha sido un mal hábito que genera adicción y se ha venido popularizando a lo largo de los años, poniéndolo como un arduo tema de estudio en todos los ámbitos de la vida, y dándole relevancia al entorno biopsicosocial. Es por esto que no se pueden poner en tela de duda los efectos negativos que causa el cigarrillo.

Los estudios que se han realizado hasta el momento indican peor pronóstico en pacientes que han contraído infección por COVID-19 y fuman, que en pacientes que no lo hacen. No se ha demostrado que fumar ayuda a infectar a una persona de SARS-CoV-2 (Reddy et al. 2021)

El humo del tabaco como vehículo para transporte el virus del SARS-CoV-2

El consumo de tabaco no solamente predispone a las personas a complicarse si es que tuvieran COVID-19, sino también pone en riesgo al resto de la sociedad, debido a la probabilidad de contagio por las prácticas relacionadas al tabaquismo.

Tabaquismo como instrumento para la transmisión del virus

El fumar cigarrillos definitivamente es un mal hábito. Varios reportes y estudios demuestran claramente su vínculo con el desarrollo de distintas enfermedades, entre las cuales se incluyen las cardiovasculares, los eventos cerebrovasculares, el cáncer y, definitivamente, la aparición de muchas enfermedades respiratorias (Goodchild et al. 2018).

Antes de la regulación del consumo de tabaco a nivel mundial, el fumar en público y en lugares cerrados era común. En este sentido, los fumadores pasivos tenían que respirar el aire cargado de humo que circulaba en todo el ambiente (Miller y Nazaroff 2001).

Dentro del contexto del COVID-19, el tabaquismo ha sido asociado múltiples veces a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave atribuida al COVID-19; sin embargo, el rol que tiene el humo del tabaco como potencial vehículo de las partículas virales aún es incierto (Reddy et al. 2021).

Algunos reportes, sin embargo, sugieren que el humo del tabaco puede servir como un vehículo en el cual las partículas virales «surfean» sobre las partículas de humo. De esta forma, estas podrían movilizarse de mejor manera en lugares cerrados y potencialmente incrementar el riesgo de contagio (Bax et al. 2021).

Los recuerdos de los lugares cargados de humo y la saturación del aire en relación a la cantidad de productos de desecho de la combustión del cigarrillo nos recuerdan claramente que los lugares cerrados son de gran acumulación de CO_2 y, por ende, potencialmente con altas cargas de partículas virales.

Si bien el rol del humo, como potencial vehículo para las partículas virales, no ha sido demostrado contundentemente, existe plausibilidad biológica de su posible vínculo y, por lo tanto, el consumo del tabaco en lugares tanto abiertos como cerrados en personas que potencialmente son asintomáticas y portadoras del virus puede ser un determinante en contagios que no tienen otro vínculo epidemiológico.

Tabaquismo como hábito que puede incrementar el riesgo de transmisión

Una vez que nosotros ya hemos visto los potenciales vínculos que existen entre el tabaquismo y el desarrollo de enfermedad complicada por COVID-19, tenemos que considerar otro factor importantísimo relacionado al tabaquismo y a la transmisión del virus. Durante la pandemia y durante gran parte de las actividades que se retoman de forma temprana, en todos los grupos laborales, de amigos o familiares siempre había alguien o algunos que decidían ir a fumar afuera. Para esta actividad, la gente definitivamente tiene que sacarse la mascarilla, intercambiar fósforos y fosforeras y, obviamente, aerosoles cargados de humo o viceversa.

Si bien gran parte de las actividades relacionadas con el consumo de tabaco hoy por hoy se las hacen al aire libre, eso no contempla el hecho de que, al estar sin mascarilla, nos expongamos innecesariamente a aerosoles ajenos, a pesar de que hemos cumplido con todas las normas de bioseguridad mientras estamos dentro de un lugar de trabajo.

Por lo tanto, si bien no hay información sobre vínculos entre nuevos contagios y fumadores, se cree que definitivamente las personas, al estar sin mascarilla, se exponen innecesariamente a los aerosoles de otras personas. Más aún, entendiendo que el sacar humo de los pulmones requiere esfuerzos espiratorios, el aerosol proyectado agarra más fuerza, *momentum* y, por ende, mayor distancia, convirtiéndose en un vehículo mucho más eficaz que el simple hecho de hablar entre dos personas.

CAPÍTULO XLV

Telemedicina y COVID-19

María de Lourdes Noboa Lasso
Dayra Navarrete Santacruz
Samanta Landázuri Navas[1]

1 Todos los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La pandemia ocasionada por el SARS-CoV-2 o COVID-19 ha representado un desafío para toda la sociedad y, de manera especial, para los Sistemas de Salud de todos los países. Uno de los retos más grandes para los Sistemas de Salud es el poder dar atención a todos los usuarios que lo requieran, sin que esto implique un riesgo adicional para el personal de salud ni para los usuarios. Como alternativa para poder evitar que se saturen los servicios de salud, pero al mismo tiempo poder brindar un tratamiento adecuado a quienes lo necesitan, se impulsa alrededor del mundo, cada vez con mayor apertura, la herramienta de la telemedicina. La telemedicina permite que sigan operando tanto las consultas clínicas como el abordaje de emergencias. Existen varios componentes de la telemedicina, como son: telepresencia, teleconsulta y telefarmacología. Todos estos temas y su aplicación serán descritos en este capítulo (OPS 2021).

Según la Organización Mundial de la Salud, en el año 2010 se definió la telemedicina como «La prestación de servicios de atención médica por todos los profesionales de la salud, mediante el uso de tecnologías de comunicación e intercambio de información válidas, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento o la prevención de enfermedades y lesiones». Todo esto tomando en cuenta a todos los medios de comunicación que permitan interactuar tanto al médico con el paciente y al médico con otro médico u otro profesional de la salud (Ena 2020).

Componentes de la telemedicina

Telepresencia

La telepresencia se da cuando el paciente y el profesional de salud están frente a una pantalla con cámara que les permite a ambos verse. Esto genera una situación en la cual el paciente, sea él o ella, pueden interactuar con el profesional de la salud de manera virtual mediante el uso de la tecnología, pero evitando estar físicamente en contacto. De tal manera que no existe un riesgo de contagio y permite a los pacientes despejar sus dudas, obtener un diagnóstico o seguir en los controles programados (OPS 2020b).

Teleconsultas

Las teleconsultas son también conocidas como telesalud o consultas remotas. Se originan por la interacción de un profesional de la salud y un paciente. Varios de los profesionales de la salud se pueden beneficiar de esta

herramienta: médicos generales o especialistas, psicólogos, fisioterapistas, obstetras, odontólogos, nutricionistas, entre otros. Esto permite el diagnóstico de nuevas enfermedades o control subsecuente de las enfermedades que han sido diagnosticadas anteriormente. Además de que las teleconsultas evitan parar el progreso ganado con una terapia ya establecida, por ejemplo en el caso de niños que acudan a terapia de lenguaje (OPS 2020a).

¿Cuáles son los principales requisitos para poder acceder a una teleconsulta?

1. Los recursos tecnológicos pueden ser aparatos electrónicos, como un celular inteligente, una tableta, telefonía móvil o fija, correo electrónico, una computadora con cámara o cualquier dispositivo tecnológico que se pueda conectar a Internet y tenga una cámara que transmite imagen y audio (OPS 2020b).
2. El conocimiento básico para el manejo del aparato electrónico que disponga y, si no puede ser el paciente quien lo maneje, tenga una persona cercana que pueda ayudarle para la conexión de la teleconsulta (OPS 2020).
3. Conexión estable de Internet, sea a través de una red Wifi, por cable o a través de datos móviles proporcionados para navegar en Internet con el servicio de una operadora telefónica (OPS 2020b).
4. Disponer de la aplicación para teléfono o computadora que permita la teleconsulta. Puede ser alguna de las siguientes aplicaciones: Webex, Skype, Zoom, Elluminate, MSN Teams, FaceTime, Whatsapp, entre otras (OPS 2020b).
5. Conocer qué institución o profesional está brindando la atención en salud a través del uso de la telemedicina (OPS 2020b).
6. Que el paciente esté de acuerdo con la consulta y lo manifieste a través de un consentimiento verbal, el motivo por el cual solicita la consulta, tener la historia clínica (si ha tenido una cita previa), sugerencias y el análisis completo de su historial con los datos entregados (Ena 2020).

¿Cuándo se puede desarrollar una teleconsulta?

Para evitar aglomeraciones en los servicios de Emergencia y hacer un correcto enfoque y seguimiento al paciente, se puede utilizar una teleconsulta. Además, en un paciente que haya sido diagnosticado con coronavirus positivo se puede realizar mediante teleconsulta la evaluación, el monitoreo y el seguimiento, en los casos que no requieren estar hospitalizados (OPS 2020b).

Por ordenanzas públicas, los gobiernos pueden limitar la movilidad de transporte, el horario en el que se puede transitar por vías públicas, el libre paso entre fronteras o incluso ordenar el aislamiento de algunos sectores de

la comunidad. Todo lo cual puede desencadenar inconvenientes al momento de necesitar atención en salud. En estos casos, se tornará la opción más conveniente la telemedicina, a través de teleconsultas. Pero siempre existirán situaciones que requieran atención de manera presencial, como se detalla más adelante (OPS 2020).

¿Cuáles criterios se podría tomar en cuenta para escoger entre una teleconsulta y una consulta presencial?

La Sociedad Española de Hipertensión, en el año 2021, recogió evidencia sobre el uso de la telemedicina en las consultas de pacientes con hipertensión y enfermedad cardiovascular, concluyendo que se deben tomar en cuenta los riesgos y los beneficios. Como resultado de su análisis, realizaron la publicación de los criterios que se deberían considerar al momento de seleccionar el tipo de consulta (Gijón-Conde et al. 2021).

Se recomienda que exista una consulta presencial cuando (Gijón-Conde et al. 2021):

- Se debe dar una mala noticia.
- Se sospecha de patologías urgentes o potencialmente graves.
- Sea una primera consulta, existan cambios clínicos, descompensación o deterioro del estado del paciente y necesidad de estar acompañado durante la consulta.
- Que exista dificultad para comunicarse con el paciente: hipoacusia (disminución de la audición), problemas cognitivos, lenguaje.
- Es necesario complementar la anamnesis con el examen físico.
- En caso de que se necesite capacitar al paciente para que pueda realizar un autoexamen de peso o medición de la presión arterial.
- Se requiere realizar pruebas complementarias en un corto período de tiempo.
- Se necesita información sobre cambios importantes en el tratamiento o mayor educación sanitaria.
- Existe una enfermedad cardiovascular mal controlada.
- Presencia de varias comorbilidades.

Se puede optar por tener una teleconsulta en el caso de que (Gijón-Conde et al. 2021):

- El paciente tenga una situación clínica estable.
- El paciente no tiene dificultades de comunicación.
- Se puede obviar el examen físico del paciente.

- El paciente ya haya recibido una formación previa sobre auto examen físico.
- Se requieren pruebas complementarias a un mediano y largo plazo, que incluso deban ser gestionadas por canales administrativos.
- No requiere cambios en el tratamiento.
- No haya enfermedad cardiovascular o que esta esté controlada.
- No haya otras comorbilidades significativas.

¿Cómo se estipulan los valores a pagar según el servicio de teleconsultas?

En algunos casos, los establecimientos de salud han tomado en consideración el tiempo como el determinante para colocar el valor a pagar por la teleconsulta. Teniendo en cuenta si además existe un informe escrito o verbal de la consulta, se envía una prescripción médica o se realiza una interconsulta a un especialista u otro profesional de la salud (Gadzinski et al. 2020). Según los autores de este artículo, se agruparon los diferentes servicios de telemedicina de la siguiente manera, para poder correlacionarse con un valor monetario:

Tabla XLV- 1

Servicios de telemedicina

MEDIO DE COMUNICACIÓN	DESCRIPCIÓN	TIEMPO USADO (min)	MEDIDA DE TIEMPO
Telemedicina por videoconferencia	-Consulta de telemedicina	30	MINUTOS
	-Departamento de emergencias	50	
	-Hospitalización inicial	70	
	Teleconsultas de seguimiento	15	
		25	
		35	
Telemedicina por otros medios que no sean videoconferencia	Revisión de registros médicos por Teléfono/ Internet/ medio electrónico que incluye un informe verbal y escrito de un médico certificado	5-10	
		11-20	
		31-30	
		Más de 30	
	Servicio interprofesional de gestión y evaluación de Salud por teléfono/ Internet/ medio electrónico que incluye un informe escrito	Desde 5	

Fuente: Gadzinski et al. 2020. Creada por autores.

Aplicación de la telemedicina en distintas áreas de servicios de salud

La aplicación de la telemedicina se puede desarrollar en todos los ámbitos que no requieran la intervención física del profesional con el paciente. Esto se puede realizar en varias de las ramas clínicas o aplicación clínica de la Medicina como son: dermatología, oncología, endocrinología, medicina ocupacional, pediatría, geriatría, neumología, medicina general, entre otras. Basándose en el conocimiento del profesional y la anamnesis (preguntas orientadas a conocer los síntomas del paciente), se puede llegar a un diagnóstico oportuno que permite realizar, según la necesidad, sea una prescripción médica (píldoras, inyecciones, jarabes) o una interconsulta para ser atendido por otra especialidad médica o de otras ramas de la salud (OPS 2020).

Telemedicina aplicada en pediatría durante la pandemia por COVID-19

Según refieren Gómez y García, en el año 2020, en su artículo «Epilepsia pediátrica y telemedicina: una alternativa en tiempos del COVID-19», la telemedicina es una herramienta tecnológica que permite llegar al diagnóstico, tratamiento y educación del paciente. Educar al paciente y a sus familiares es de vital importancia en la epilepsia, una de las enfermedades pediátricas más frecuentes en este grupo etario y cuyo control, por la pandemia, se ha visto limitado. Destacan los autores, además, que la telemedicina permite evaluar el control de la enfermedad, ajustar dosis de medicamentos y dar asesoría sobre estilos de vida para mantener el aislamiento social, pero precautelar la salud mental (Gómez et al. 2020).

Adicionalmente, está el manejo de la epilepsia y de algunas otras enfermedades crónicas, como son las afecciones que requieren control, tratamiento y no tienen cura, sino solamente control de los síntomas. Este manejo ha tenido que ser modificado para un correcto abordaje de la enfermedad, para manejar otros problemas que aparecen con las medidas de aislamiento durante la pandemia. Los pacientes que antes de la pandemia podían tener un adecuado control de la enfermedad, hablando de la epilepsia, con el inicio de restricciones de ventas y movilidad, se enfrentaron a una escasez de medicamentos que los ponía en riesgo de presentar nuevas crisis convulsivas. Además, esto trae como consecuencia que pacientes con enfermedades neurológicas crónicas empiecen a presentar síntomas como ansiedad o depresión (Brigo et al. 2020).

Dentro de las enfermedades que se presentan en el grupo pediátrico, varias Sociedades de Pediatría destacan la vital utilidad de la telemedicina, como también de la hospitalización domiciliaria, en regiones geográficas que se pueda adaptar para su monitorización y siempre bajo la supervisión de personal de salud. Recalcan que los servicios pediátricos en varios hospitales, por la demanda de camas, han sido utilizados para atención de adultos, lo que resta espacio

para diferenciar a los pacientes sanos de quienes puedan estar contagiados por SARS-CoV-2. Por el cambio de estación, se espera la aparición de las epidemias estacionales que pueden generar una mayor demanda para la hospitalización de pacientes (Alcalá Minagorre et al. 2020).

Por lo tanto, la Sociedad Española de Pediatría, en el artículo escrito por Alcalá Minagorre y colaboradores en junio de 2020, recomienda medidas para garantizar que los servicios médicos sigan operando, de las cual se destacan las siguientes:

- Se deben promocionar nuevas formas de hospitalización.
- Dar prioridad a la hospitalización domiciliaria.
- Limitar a lo mínimo necesario la atención presencial por parte del personal de Salud.
- Implementar Sistemas Telemáticos de Comunicación para evitar el contacto físico.

Telemedicina aplicada a los controles postoperatorios

En Alemania, se realizó un plan piloto en el año 2018 que buscó evaluar qué tan efectivas son las consultas postoperatorias de control de neurocirugías electivas. Se basaron en una plantilla electrónica de preguntas a pacientes que decidieron realizar el control presencialmente y los que eligieron realizar el control virtualmente. Obtuvieron resultados que indican que el seguimiento de manera virtual no tenía ninguna diferencia del control presencial en más del 80 % de los casos, lo cual permite determinar que se pueden seguir realizando nuevos estudios para evaluar la eficacia de la telemedicina versus la medicina presencial (Reider-Demer et al. 2018).

Aplicación de telemedicina en pacientes hospitalizados

En Estados Unidos se ha dado prioridad a disminuir el personal de salud que trabaja de manera presencial en los hospitales desde el año 2018. Un estudio realizado en Minnesota, tiene como objetivo que los médicos especialistas en Infectología (profesionales que se especializan en las enfermedades infecciosas) a través de la Telemedicina puedan atender pacientes en el establecimiento que se encuentran físicamente pero también en otros hospitales que puedan requerir de sus conocimientos y experiencia, beneficiando a resolver las necesidades de los pacientes. De tal forma que los profesionales eran consultados a través de medios digitales, como una plataforma o correo electrónico, y enviaban sus respuestas en menos de 24 horas. En el caso de necesitar mayor asesoría, se podía realizar una videoconferencia o una llamada telefónica. De esta manera se logró que varios pacientes se pudieran beneficiar del conocimiento de los especialistas, ya que no se puede disponer de un especialista infectólogo en cada hospital (Tande et al. 2020).

Aplicación de atención psicológica durante la pandemia por COVID-19

Con el aparecimiento de la enfermedad provocada por SARS-CoV-2, se ha destacado también la aparición de otras enfermedades o hábitos perjudiciales, producto del miedo y la ansiedad que representa el desconocimiento de una enfermedad. En el ámbito psicológico de las personas, que estudia el comportamiento de estas, se han observado varias respuestas emocionales que generan consecuencias que ponen en riesgo la salud de la persona. Entre las emociones más comunes se encuentran el miedo y las incertidumbre, que generan comportamientos de angustia como pueden ser insomnio, ira, miedo extremo que, finalmente, pueden desencadenar en enfermedades mentales como trastornos de depresión, ansiedad, aislamiento social extremo o hábitos no saludables: consumo de alcohol, tabaco y drogas.

Estos comportamientos se han visto en todos los grupos de edad, desde niños hasta adultos mayores. Por lo cual se ha visto la necesidad de utilizar medios de comunicación digitales, similar a la realización de telemedicina, para implementar intervenciones psicológicas precautelando la salud mental y minimizando los daños psicológicos producto de la pandemia. La incorporación de ayuda psicológica en todos los ámbitos de la enfermedad resulta ser un instrumento de gran valía, desde la prevención del COVID-19 con la educación y el razonamiento de las medidas de protección y aislamiento, el acompañamiento de las personas enfermas por COVID-19 y sus familiares, en caso de duelo por fallecimiento de un familiar o también en el caso de recuperación de la enfermedad y retorno a las actividades de la vida diaria. En este mismo sentido, el impacto de la psicología en trabajadores de la salud es muy alto, ya que les permite identificar los miedos y encontrar soluciones para no afectar su desempeño en las actividades laborales ni en sus relaciones personales (Urzúa et al. 2020).

Beneficios de la aplicación de Telemedicina durante la Pandemia por COVID-19

Los pacientes que han estado en contacto con alguien que tiene un resultado positivo para COVID-19 o tienen la sospecha de haberse contagiado requieren consultas médicas, pero muchas veces no desean asistir de manera física a un consultorio. Entonces se presenta como la mejor opción la aplicación de la telemedicina, ya que permite abordar la sintomatología del paciente, coordinar exámenes de laboratorio y revisión de resultados, además de promover la higiene y las medias para evitar el contagio de enfermedades respiratorias. De igual manera, realizar el seguimiento a pacientes que hayan sido dados de alta o se encuentren en el período de cuarentena para monitorizar la severidad de los síntomas conforme transcurre la enfermedad (Mehrotra et al. 2020).

Adicionalmente, la Telemedicina permite clasificar a los pacientes que deben acudir al servicio de emergencias por COVID-19 y a quienes también deben acudir al mismo, pero al área que no está determinada para pacientes con afecciones respiratorias. Incluso permite determinar qué pacientes deben acudir a emergencia o pueden ser diagnosticados en su domicilio o con atención ambulatoria, sin que deban acudir a establecimientos de salud.

Es necesario precautelar durante la pandemia los recursos de bioseguridad y evitar que exista un mayor contagio de COVID-19, además de impedir que exista un aumento del riesgo de transmisión nosocomial del virus (Gadzinski et al. 2020). Esto se explica en el siguiente ejemplo: Juan sufre un accidente de tránsito durante la pandemia y es diagnosticado con una fractura de fémur que debe ser intervenida con la mayor brevedad. Después de ser operado, permanece hospitalizado durante su recuperación y dentro del hospital se contagia de COVID-19 que, como conocemos, tiene una fácil transmisión. Entonces Juan adquirió una enfermedad nosocomial, ya que se contagió de COVID-19 dentro del hospital, a pesar de todos los protocolos de bioseguridad que se siguen para limitar la propagación del virus.

Otro beneficio de la telemedicina es que los grupos que se han determinado con mayor riesgo para contraer COVID-19 (los adultos mayores y personas con enfermedades crónicas como hipertensión arterial primaria, diabetes mellitus tipo II) puedan permanecer en sus hogares y evitar el contagio de la enfermedad (Mehrotra et al. 2020).

Otra de las ventajas de la utilización de teleconsultas es la versatilidad que tienen al momento de aplicar a las distintas ramas de la Medicina. En febrero de 2020, Witrick y sus colaboradores publicaron sus resultados sobre un estudio realizado desde 2009 a 2016 para identificar pacientes con eventos trombóticos cerebrales, que se explica con daños a nivel cerebral que pueden desencadenar efectos tan graves como la muerte. En este artículo mencionan la utilidad del uso de la comunicación audiovisual a través de sistemas informáticos que permiten la colaboración de diferentes profesionales de la salud para la atención de pacientes con accidentes cerebrovasculares, lo que se denomina telemedicina aplicada a accidentes cerebrovasculares. Uno de los objetivos de este programa es que el equipo de telemedicina pueda colaborar con hospitales rurales de Estados Unidos para el diagnóstico y tratamiento más eficiente de los eventos agudos que requieren intervención inmediata. Según mencionan los autores, cada vez existe mayor evidencia de que la telemedicina es factible, efectiva y segura en el tratamiento de accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos (Witrick et al. 2020).

Se ha comprobado que la aplicación de telemedicina tiene buenos resultados en la adherencia al tratamiento por parte del paciente y representa un menor gasto tanto para el paciente como para el profesional de la salud, ya que no se tienen que trasladar a un establecimiento y tampoco se deben cancelar servicios adicionales por el mantenimiento del consultorio o instalaciones (Gómez et al. 2020).

Limitantes de la aplicación de telemedicina durante la pandemia por COVID-19

En Estados Unidos, frente a la demanda de atenciones de salud durante la pandemia, tuvieron que rápidamente adaptar sus establecimientos de salud a las consultas virtuales durante el mes de abril del año 2020. Evidenciaron las siguientes complicaciones al momento de ejecutar la telemedicina: los profesionales de salud requerían ser capacitados en uso de medios tecnológicos y plataformas digitales; en algunos casos necesitaban adicionalmente un intérprete que facilite la comunicación entre dos lenguajes y, en ciertos casos, se requería proveer de aparatos electrónicos a los profesionales de salud. Parte de las dificultades que se presentan se deben a la calidad del servicio de Internet que genera, que las llamadas duren más del tiempo establecido, se interrumpan o se retrasen respecto a lo programado. Sin embargo, a pesar de todas las limitaciones tecnológicas, los pacientes han referido sentirse mejor después de haber participado de la teleconsulta (Mehrotra et al. 2020).

Durante la ejecución de teleconsultas, se observa un reto también para el ámbito financiero al momento de cobrar la consulta a los pacientes y pagar a todo el equipo que ha brindado atención en salud, ya que en la mayoría de los países no existen políticas establecidas para la facturación de estos servicios. Genera similar desafío para quienes tienen seguros de salud y fueron atendidos por un profesional particular, pues no existen normativas claras para el reembolso de los fondos (Castaneda y Ellimoottil 2020).

Al momento de realizar esta investigación, no se tienen todavía los resultados finales de estudios que se están realizando para evaluar la efectividad de brindar consultas por telemedicina versus la atención de pacientes de manera presencial. Todavía no se conoce objetivamente la manera de evaluar las llamadas telefónicas o videoconferencias versus las consultas cara a cara del profesional de la salud con el paciente (Downes et al. 2017).

Las principales limitantes de la aplicación de la telemedicina se enfocan en las personas que no tienen suficientes recursos económicos para poder obtener los dispositivos tecnológicos y no lograrían acceder a este tipo de atención de salud. Otro factor que limita su ejecución es la falta de cobertura de telefonía móvil, fija e Internet en zonas rurales de Ecuador como en varios países de la región latinoamericana.

Telemedicina aplicada en Ecuador durante pandemia por COVID-19

Desde hace aproximadamente cinco años, en Ecuador se ha empezado a utilizar la telemedicina como una herramienta de atención en Salud. Como lo menciona la revista ecuatoriana *Edición Médica* en una de sus publicaciones, la telemedicina se puede aplicar en nuestro país a las personas que viven en

lugares alejados de la ciudad, pero que tienen alta demanda de atención médica. En estos casos se requiere acortar la distancia entre el equipo de trabajo capacitado para brindar atención integral en salud, con los objetivos de prevenir, tratar y curar diferentes enfermedades.

El equipo de profesionales que forman parte de la telemedicina puede interactuar para explicar e incluso mostrar a través del medio audiovisual el cuadro clínico del paciente y, basándose en esto, evaluar la necesidad de transferirlo a un establecimiento de mayor complejidad o iniciar el tratamiento más oportuno en la unidad en la que está recibiendo la atención inicial de salud (Veletanga 2016).

El Ministerio de Salud Pública, en conjunto con el Gobierno, tomó la determinación de establecer el estado de excepción a nivel nacional y decretar la emergencia sanitaria provocada por el COVID-19. Desde el inicio de la pandemia, se instituyó formalmente el uso de la telemedicina para realizar la clasificación, o el llamado triage, de pacientes sospechosos de padecer el virus COVID-19. A través del Call Center 171, se dispuso que se asistiera con telemedicina a todos los pacientes que presentaran síntomas respiratorios, de tal forma que se han realizado millones de llamadas y miles de atenciones por este medio para dar atención gratuita a usuarios de la salud pública. En el ámbito privado también se han conformado plataformas digitales que puedan dar atención a los pacientes a través de teleconsultas. Reporta el periódico *El Comercio* que en la plataforma Doctorisy, solo desde el 15 de marzo al 15 de abril de 2020, tuvieron lugar alrededor de 1 000 teleconsultas. Sin embargo, hay especialidades médicas que requieren programar consultas presenciales posteriores a la primera evaluación en teleconsulta, ya que existen procedimientos básicos, como tomar la presión arterial, que no se pueden realizar si no es de manera presencial (Trujillo 2020).

Cabe destacar que en Ecuador se ha implementado la opción de realizar videollamadas entre el paciente y sus familiares a través de equipos tecnológicos de comunicación, ya que en la mayoría de los establecimientos de salud, para precautelar que menos personas se contagien, no está permitido el ingreso de visitas ni la permanencia de familiares que acompañen a los pacientes hospitalizados por COVID-19 u otras enfermedades.

Esta herramienta de comunicación se implementó en el Hospital Los Ceibos del Norte de Guayaquil, para mejorar el estado emocional de los pacientes que permanecen en aislamiento por haberse contagiado de COVID-19. De esta manera, se ha visto que la comunicación con seres queridos ayuda a que el paciente mejore su estado de ánimo y disminuya el tiempo de recuperación, y además permite también que los familiares disminuyan su nivel de ansiedad por no poder verlo físicamente (*El Telégrafo* 2020).

Se debe recalcar que, para la ejecución de la telemedicina en Ecuador, todavía no se encuentra establecida una legislatura en relación a este sistema de atención por parte del servicio brindado por profesionales de la salud. Lo cual puede acarrear dudas, confusión y, en algunos casos, malas interpretaciones

tanto por parte del paciente como de prestadores de salud. Por lo cual, se debe regularizar esta actividad y proveer la confianza necesaria para que los usuarios puedan acceder a este servicio con mayor frecuencia y garantizando que se cumplan los derechos establecidos en la Constitución ecuatoriana, tanto para los pacientes como para los profesionales (Veletanga 2020).

Después de haber realizado una investigación sobre la efectividad y eficiencia de la aplicación de teleconsultas, se obtiene un resultado favorable y, en varios casos, una solución al control de monitorización de la enfermedad provocada por SARS-CoV-2, las afecciones que se puedan relacionar con la pandemia y las que no tienen ninguna relación con la misma, pero se muestra igual eficacia con seguimiento de consultas virtuales.

Desde hace varios años, se viene trabajando en la innovación de las ramas de la salud para lograr un abordaje integral de las necesidades de los pacientes. Se ha buscado un medio para poder brindar el mejor servicio, que permita la comodidad tanto para el paciente como para el profesional, eliminando las barreras que pudieran impedir una atención por un especialista tanto a nivel nacional como internacional. Se ejecutan protocolos y recomendaciones actualizadas al igual que se espera poder mantener discusiones de casos de manera remota, lo que trae grandes beneficios para los pacientes. Todos estos avances son parte de la era de la globalización en la que vivimos en el siglo XXI y cada día se transforman en cambios e innovación.

A futuro, se deberán desarrollar normativas públicas acordes con las necesidades de cada país para facilitar la aplicación de teleconsultas de todos los profesionales de salud. Estableciendo cuáles serían las formas de pago, certificaciones de profesionales calificados que brinden prestaciones tanto para personas que aportan a los servicios de Salud Pública a través de instituciones, como el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS), como para quienes aportan a seguros de salud privados.

CAPÍTULO XLVI

Salud y medicina ocupacional en época de la pandemia de COVID-19

Ana Lucía Iturralde
Esteban Ortiz-Prado[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La pandemia del COVID-19 ha puesto muchísima presión sobre la prevención de esta enfermedad en ambientes laborales. Desde el mismo inicio de la pandemia, trabajadores de la primera línea estuvieron expuestos a una enfermedad desconocida hasta aquel entonces Y se vieron enfrentados a casos crecientes de COVID-19 hasta que más información existió en relación a la prevención de dicha enfermedad.

En este capítulo, buscamos abordar el tema de la salud ocupacional y laboral en términos de la enfermedad por COVID-19 abordando desde los riesgos de trabajar en casa, en un ambiente laboral poco apto para esta misión, hasta los temas relacionados a la prevención y control de enfermedades infecciosas respiratorias dentro del ambiente laboral.

Teletrabajo y sus implicaciones sobre la salud de las personas

En respuesta a la pandemia de COVID-19, muchos países han adoptado un amplio espectro de medidas de contención, desde recomendaciones para quedarse en casa hasta cuarentenas en grandes regiones geográficas. Como parte de esta respuesta, tanto las empresas como los gobiernos han alentado encarecidamente a los trabajadores a trabajar a distancia, siempre que sea posible. Más de 3 400 millones de personas en 84 países han sido confinadas en sus hogares, según las estimaciones a finales de marzo de 2020, lo que potencialmente se traduce en muchos millones de trabajadores expuestos temporalmente al teletrabajo (Bouziri et al. 2020).

Tener a millones de personas en teletrabajo se puede convertir en un problema de salud pública de magnitud importante si no prestamos la atención requerida a dichas condiciones laborales.

Evaluar cómo los riesgos para la salud y los beneficios del teletrabajo se ven afectados por su adopción repentina y a gran escala en el contexto de COVID-19 es clave para preservar mejor la salud ocupacional. El contexto actual de la pandemia conlleva varias especificidades. En primer lugar, ni los trabajadores ni los empleadores podrían haber previsto el cambio repentino al teletrabajo, por lo que la seguridad del entorno de trabajo en el hogar no se ha garantizado necesariamente.

Para muchas personas, trabajar desde casa tiene sus ventajas. Estamos perdiendo menos tiempo en los desplazamientos, lo que, para algunos, crea un

mejor equilibrio entre el trabajo y la vida. Podemos pasar más tiempo con nuestras mascotas y familias y usar ropa con la que nos sentimos cómodos; sin embargo, en el hogar no tenemos las herramientas necesarias para prevenir daños causados por el mal uso de las computadoras personales o el uso inadecuado de sillones, sofás y mesas que no están diseñados ergonómicamente para servir de estaciones de trabajo, y se vuelven escritorios temporales.

Según algunos estudios, se ha demostrado que siete de cada diez británicos han empezado a trabajar en casa desde el inicio de la pandemia. Esta cantidad seguramente es mayor en países con más prestaciones y mejores condiciones económicas que garantizan que el confinamiento efectivo se puede hacer desde la casa. Si bien trabajar en el hogar parecería que es parte de la nueva realidad, algunos estudios sugieren que alrededor del 17 % de las personas se sienta en el piso o en su cama para trabajar con sus computadoras, y hasta un 24 % trabajan en sus sofás o sillones (Burdorf et al. 2020).

Si bien la información es escasa, muchas personas están experimentando problemas de salud relacionados con el teletrabajo y el trabajo de la casa. En lecturas no científicas, y en análisis de percepción entre personas que trabajan en casa, hemos podido evidenciar que la gran mayoría de las personas jóvenes adultas se están quejando de molestias relacionadas a las malas condiciones de trabajo en el hogar.

Un estudio realizado por investigadores italianos ha proporcionado una visión temprana del impacto potencial que podría tener el aumento en el trabajo desde casa en medio de la pandemia del COVID-19 (Moretti et al. 2020). Publicado en la revista científica international Journal of Environmental Research and Public Health, mostró los resultados de una encuesta realizada a algo más de 50 teletrabajadores en Italia. Los resultados mostraron que al menos el 41,2 % de quienes trabajaron en sus casas presentaron molestias que iban desde la presencia de dolor lumbar hasta un 23,5 % de personas que reportaron tener dolor del área cervical. Aproximadamente la mitad de los encuestados dijo que su dolor en las zonas altas del cuello (50 %) había empeorado desde que comenzaron a trabajar desde casa (Journal of Environmental Research 2021).

Si bien el estudio fue pequeño y de alcance limitado, hizo algunas preguntas importantes para los empleados que están tratando de minimizar el costo físico y emocional de su nueva vida laboral. La buena noticia es que existen algunas soluciones prácticas de las que la mayoría de los trabajadores pueden beneficiarse.

La pandemia nos ha puesto en condiciones en las cuales muchas veces se trabaja más que en la oficina, mientras se tiene que atender la casa, los hijos y otras actividades relacionadas con el teletrabajo.

Entre las principales molestias de las personas están los dolores de la espalda baja, las lesiones musculares por malas posturas, posiblemente alteraciones de la vista por pasar muchas horas frente a las computadoras de las pantallas o

inclusive afectaciones psicológicas y emocionales por la alta carga laboral que se puede presentar en el lugar al tener que cumplir con actividades de toda índole al mismo tiempo (McClure et al. 2020).

Control de la pandemia en el trabajo

Uno de los beneficios de la pandemia, en términos de ganancia sobre promoción y prevención de salud, es recalcar el rol vital que tiene el control y la prevención de enfermedades laborales o relacionadas al trabajo. En ese sentido, al inicio de la pandemia, muchos de los médicos, enfermeros y enfermeras, laboratoristas y fisioterapeutas tuvieron problemas con casos graves de infección y con índices de ataque más altos que en el resto de la población. Esto se debió, principalmente, a la exposición alta a aerosoles y a la falta de equipo de protección personal que definitivamente no se distribuyó de manera equitativa y oportuna.

Dentro del ámbito laboral, semanas después del levantamiento de ciertos confinamientos, las empresas se vieron obligadas a implementar planes de prevención del COVID-19 en sus lugares de trabajo. Al inicio, muchos de estos planes partieron de información poco validada y que obligó a muchas empresas a invertir recursos de forma rápida y abrupta, y no necesariamente de la mejor manera. En el lugar del trabajo los planes de seguridad ocupacional deberían estar enfocados en varios puntos principales, entre ellos y siguiendo la historia natural de la enfermedad, el abordaje debería ser basado en:

El período prepatogénico

Dentro del período prepatogénico, el nivel de prevención debería estar enfocado en entender que el agente causal, en este caso el coronavirus y el huésped, tiene una relación directa con el medio ambiente, es decir, el ambiente laboral.

En este punto, la promoción de salud a través de campañas de educación deberían ser parte fundamental del abordaje preventivo en el lugar de trabajo. Esto, a la vez de la realización de distintas intervenciones implementadas en dicho lugar, entre las cuales podemos tener:

Control de ingreso del virus

Sobre el control de ingreso del virus, varios mecanismos se han implementado de manera exitosa, y otros no tanto. Lo primero que ocurrió al inicio de la pandemia fue el uso irracional de medidas de desinfección ambiental, como era el uso de fumigadores con amonio cuaternario en calles, ingresos y oficinas.

Posteriormente, en los túneles de desinfección, se gastaron muchos recursos innecesarios que solo aumentaban la falsa sensación de seguridad. Seguido a esto, venía la utilización irracional e inoportuna de los pirómetros portátiles (termómetros) a las afueras de toda institución pública o privada, en donde los guardias de seguridad cumplían labores de inspectores de salud.

Aunque estas medidas fueron implementadas en la gran mayoría de los lugares, el uso de encuestas preventivas y de control previo al ingreso de los trabajadores definitivamente es la medida más efectiva que nosotros hemos visto en el contexto local.

Calidad de aire

La OMS reconoció hace algunos meses que la transmisión del virus se hacía por aerosoles microscópicos que viajan por el aire y que pueden acumularse en lugares con poca o pésima ventilación. Por lo tanto, el uso de filtros de aire o la implementación de tomas de ventilación estructural, como ventanas y puertas, definitivamente son estrategias útiles que tienen el mejor resultado en términos de impedir el contagio dentro del trabajo.

Muy pocas empresas le han dado la importancia que requiere a la limpieza de los ductos y la implementación de filtros (i.e HEPA), y menos aún a la calidad del aire circulante en distintos espacios confinados.

Mecanismos de barrera

Finalmente, en algunos lugares se han implementado barreras físicas de plexiglás o vidrio para tratar de separar el contacto estrecho entre funcionarios al momento de comer o de atender a clientes. Si bien nosotros creemos que esto ayuda, muchas de estas empresas prestan menos importancia a los factores más determinantes, como la calidad de aire y el tiempo de recambio del mismo.

El período patogénico

Dentro del período patogénico, debemos enfocarnos en lo que es la prevención secundaria y la prevención terciaria. Dentro de la prevención secundaria, ponemos toda nuestra capacidad para hacer un diagnóstico oportuno y brindar tratamiento rápido. Mientras que, en términos de prevención terciaria, buscamos que menos gente se contagie y que se den brotes incontrolables dentro del lugar de trabajo.

Prevención secundaria

La prevención secundaria seguramente es el área donde más problemas hemos tenido en relación a la detección oportuna de los casos de COVID-19 tanto sintomáticos como asintomáticos.

Lo primero que debemos explicar es que en el trabajo no todos tienen que someterse a una prueba diagnóstica por el simple hecho de haber estado en contacto con una persona con posible COVID-19, sino que se debe valorar caso a caso la exposición, el tiempo y el lugar en donde se realizó el contacto peligroso.

Muchas empresas optan al inicio por realizar pruebas costosas de PCR a mansalva; sin embargo, sabemos que la ventana de diagnóstico es extremadamente

pequeña con estas pruebas y que simplemente nos dan una foto de la situación de una persona 24 a 48 horas antes o después de realizada la prueba.

Por otro lado, erróneamente, muchas empresas recurrieron a las famosas pruebas de anticuerpo tanto cuantitativas como cualitativas para realizar el diagnóstico de COVID-19, cuando actualmente sabemos perfectamente que estas pruebas no sirven para diagnosticar COVID-19 y que la única utilidad que nosotros les podríamos dar es tratar de describir socio-demográficamente la población con historia previa de la enfermedad o con una seroprevalencia positiva, en pro de una campaña de vacunación priorizada. En el primer trimestre de 2021, las pruebas de antígeno se volvieron muy populares, ya que son estrategias diagnósticas rápidas y oportunas que se pueden aplicar en cualquier lugar.

Aunque conocemos los usos positivos de esta estrategia diagnóstica, muchas empresas se demoraron más de lo necesario para implementar esta estrategia dentro del ambiente laboral, y seguíamos recayendo en la necesidad de realizar pruebas de PCR o erróneamente en las pruebas de anticuerpos.

Por ahora, creemos que el seguimiento y vigilancia epidemiológica adecuada se puede hacer de buena manera con la utilización de pruebas de antígeno en una población laboral controlada.

Prevención terciaria

Una vez que la enfermedad ha causado estragos, nuestra obligación dentro de la empresa es tratar de evitar que más gente se contagie, pero en el contexto de una pandemia deberíamos ir más allá, evitando que se contagien los familiares de nuestros trabajadores enfermos de COVID-19, y así la comunidad entera.

Lo más importante de implementar dentro del trabajo es la educación y la información clara que se otorga a todos esos empleados que han tenido la enfermedad del COVID-19, y brindarles las estrategias necesarias para que se empoderen y puedan comunicar de forma asertiva y clara a todos sus contactos. De esta forma, tratar de brindar, como empresarios, aquel rol importantísimo que tenemos al ser agentes de cambio dentro de una estrategia nacional de salud pública enfocada en disminuir los contagios por COVID-19.

Semaforización de los pacientes

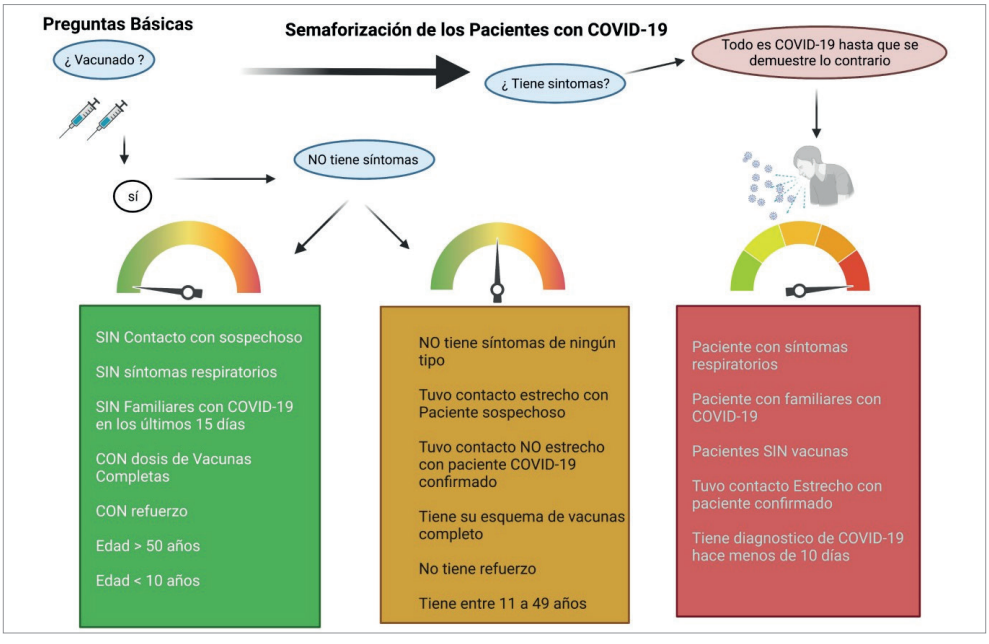
Desde nuestra experiencia asesorando a múltiples empresas e instituciones, creemos que realizar el semáforo a los trabajadores es importante para reducir gastos innecesarios en términos de diagnósticos en aquellas personas sin riesgo comprobado de tener COVID-19. En ese sentido, hemos implementado un plan de semaforización que lo ponemos a disposición a través de este libro y que puede servir como referencia para la implementación de planes similares en cada uno de los trabajos.

La infección por SARS-CoV-2 debe ser evaluada de manera oportuna por el servicio de medicina ocupacional institucional. Se requiere de una correcta estandarización de parámetros que conllevan finalmente a la inhabilitación temporal del trabajador por enfermedad. Para facilitar la toma de decisiones, se propone un sistema de categorización de posibles escenarios. El sistema toma en cuenta la sintomatología de la persona, su antecedente de contacto, el resultado de pruebas y la temporalidad de los eventos enunciados. Lo cual finalmente confluye en diversos escenarios agrupados en tres categorías:

- **Baja probabilidad de estar infectado (verde):** personas que no tienen la infección por coronavirus (falta de antecedente o pruebas negativas) o personas que han atravesado la enfermedad y al momento no presentan capacidad de contagio.
- **Moderada probabilidad de estar infectado o caso sospechoso (amarillo):** personas que, por sintomatología, antecedente epidemiológico o posible período de ventana de las pruebas, ameritan seguimiento estricto por un médico ocupacional y/o exámenes adicionales, hasta descartar o confirmar la enfermedad (Figura XLVI-1).

Figura XLVI-1

Propuesta para el tamizaje rápido para asilamiento oportuno de pacientes sospechosos

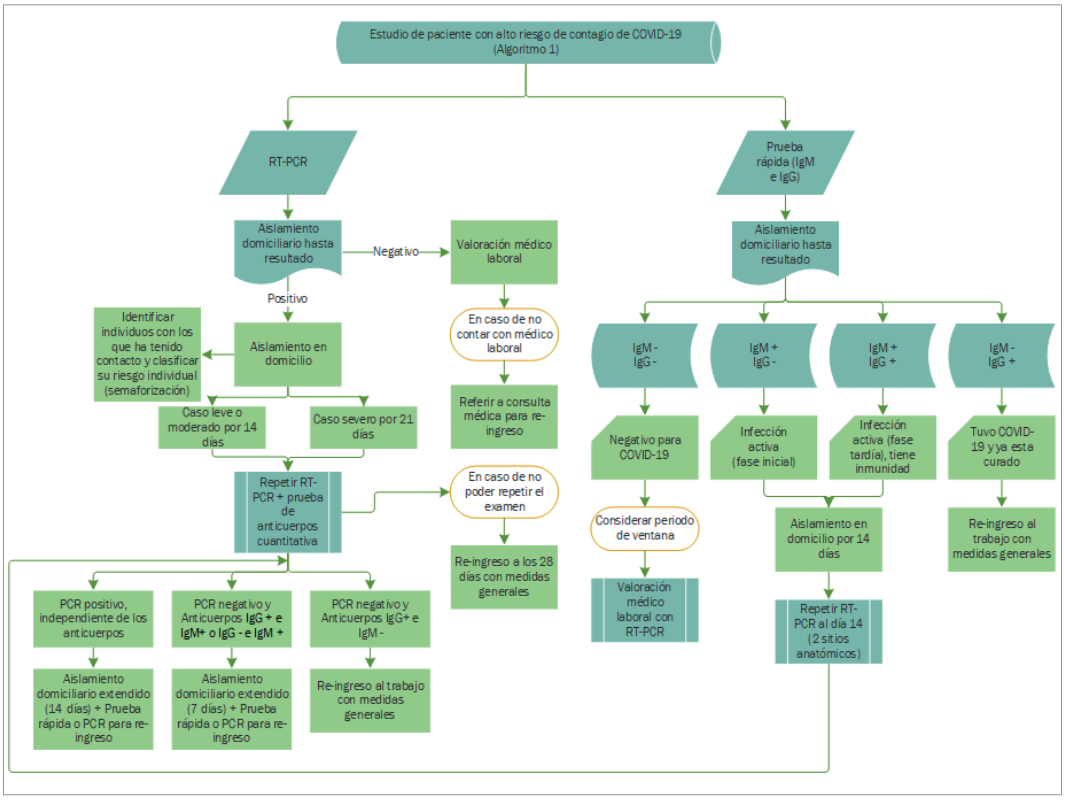


Fuente: Esteban Ortiz-Prado, 2021.

- **Persona infectada o caso confirmado (rojo):** Personas que, mediante prueba rápida o RT- se diagnostican como positivas para COVID-19, siendo además un estado temprano de la enfermedad, el cual es altamente contagioso (Figura XLVI-2).

Figura XLVI-2

Algoritmo propuesto para evaluación y semaforización del personal laboral para estudio de paciente con alto riesgo de contagio de COVID-19

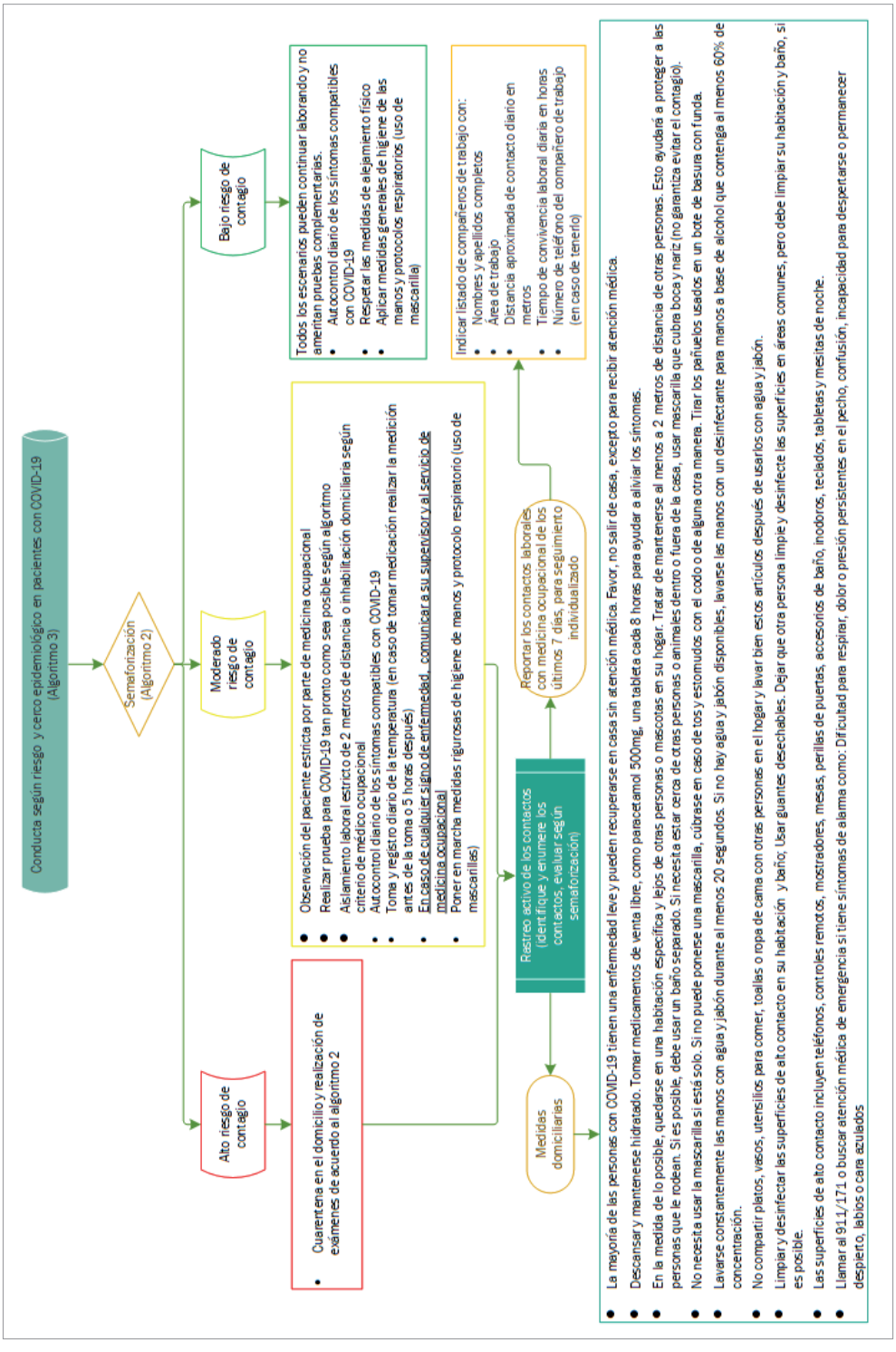


Creado por Lenin Gómez Barreno y Katherine Simbaña-Rivera.

Una vez que se ha determinado el riesgo de cada uno de los trabajadores, se pueden establecer conductas distintas de actuación para cada uno de los escenarios. A continuación, detallamos una propuesta actualizada hasta septiembre de 2020 (Figura XLVI-3).

Figura XLVI-3

Estrategia propuesta para la implementación de acciones en el ambiente laboral dentro del contexto de la primera etapa de la pandemia en Ecuador



Creada por Lenin Gómez Barreno y Katherine Simbaña-Rivera.

CAPÍTULO XLVII

Ideas y acciones que transforman: el rol de la Academia frente al SARS-CoV-2

Ismar A. Rivera-Olivero[1]
Tannya Lozada Montero[2]

1 One Health Research Group, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

2 Dirección General de Investigación y Vinculación, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

SARS-CoV-2 en Ecuador

El SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo, por coronavirus-2) causante de la enfermedad infecciosa por coronavirus 2019 (COVID-19) surgió en diciembre de 2019 en la provincia de Hubei, específicamente en su capital, Wuhan, China, donde inicialmente se reportaron numerosos casos de neumonía de causa desconocida. La mayoría tenía un vínculo epidemiológico en común, eran vendedores o comerciantes del mercado de mariscos de Huanan.

Para el 12 de enero de 2020, investigadores del Centro Clínico de Salud Pública de Shanghai, asociado a la Universidad de Fudan, identificaron el patógeno responsable de este brote como un nuevo coronavirus (Zhou P. et al. 2020). La secuencia genética de este nuevo coronavirus fue compartida con la comunidad científica en las plataformas GISAID (Global Initiative on Sharing All Influenza Data), GenBank y National Genomics Data Center, lo cual permitió mundialmente el desarrollo de pruebas de diagnóstico mediante la técnica de *real time* RT-PCR. De esta forma, entre el 17 y el 28 de enero de 2020, numerosos protocolos para la detección de este coronavirus fueron puestos a disposición mundial (Corman et al 2019).

Lamentablemente, lo que empezó como un brote local se convirtió en la peor pandemia que ha afrontado la humanidad en el siglo XXI, oficialmente así declarada el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), con más de 54 millones de casos y más de 1 300 000 de fallecidos para mediados de noviembre de 2020 (WHO 2020k).

El 29 de febrero de 2020, el Ministerio de Salud Pública (MSP) reportó el primer caso de COVID-19 para Ecuador: una ciudadana ecuatoriana residente en España que ingresó al país el 14 de febrero por el aeropuerto José Joaquín de Olmedo. El brote se extendió por la provincia de Guayas y, en pocas semanas, el sistema sanitario público y privado colapsó, especialmente en la ciudad de Guayaquil, la segunda ciudad más poblada del país, donde, en poco tiempo, la pandemia puso una carga inmanejable sobre otros servicios públicos, como los funerarios. De esta forma, Ecuador fue el primer país de Latinoamérica que experimentó el colapso de su sistema de salud, sus morgues, cementerios y funerarias, lo que llevó a la difusión, a través de medios de comunicación nacionales e internacionales, de imágenes dantescas de cadáveres abandonados en las calles (BBC 2020).

El 11 de marzo de 2020, el Gobierno ecuatoriano declaró el Estado de Emergencia Sanitaria en el Sistema Nacional de Salud por la propagación del coronavirus en el territorio, tomando medidas como la suspensión de clases presenciales a nivel nacional, la instauración de teletrabajo, la activación de los Comités de Operaciones de Emergencias (COE) nacional y provinciales para la coordinación de la Emergencia Sanitaria. De igual forma, se declaró el Estado de Excepción en Ecuador y toque de queda a nivel nacional desde las 14h00 hasta las 05h00, restringiendo la circulación de vehículos y de personas, a excepción de aquellas relacionadas con actividades consideradas esenciales (salud, seguridad y provisión de alimentos). Todo ello con el objetivo de reducir la transmisión (MSP 2020b).

Para Ecuador, como para el resto de los países de la región, uno de los principales retos fue poner a punto el diagnóstico molecular basado en RT-PCR para el virus SARS-CoV-2. Esta técnica, además de realizarse en equipos altamente especializados, requiere personal calificado y suministros de alto costo. El diagnóstico a través de esta técnica es el único que genera datos precisos para dibujar el mapa epidemiológico y comprender la evolución de la pandemia, de forma de definir políticas y tomar medidas oportunas. La realización de miles de pruebas diarias significó un desafío para todos los sistemas de salud del mundo, incluso en los países desarrollados, sobrepasando muy tempranamente la capacidad de realizar pruebas en los países en vías de desarrollo como Ecuador.

El Ministerio de Salud inició el diagnóstico, principalmente, en los laboratorios públicos que pertenecen al Instituto Nacional de Salud Pública e Investigación (INSPI), el cual tiene laboratorios en las tres ciudades principales de Ecuador (Quito, Guayaquil y Cuenca). El INSPI, además, cuenta con la acreditación de la OMS como el Centro de Referencia Nacional de Influenza y Otros Virus Respiratorios.

Sin embargo, el aumento exponencial de casos comenzó a mermar las capacidades clínicas y de diagnóstico del sistema público de salud. Por lo cual, el MSP se vio obligado a otorgar autorización para el diagnóstico de SARS-CoV-2 a otros laboratorios públicos y privados que contasen con el equipamiento y conocimiento necesarios. Una de las metas visibles del MSP era contar con una red de laboratorios que permitiera ampliar la cobertura geográfica.

El papel de la UDLA frente al SARS-CoV-2

Con el objetivo de ampliar la capacidad de diagnóstico y, sobre todo, llegar a los sitios más alejados, el MSP buscó el apoyo de las instituciones de educación superior tanto públicas como privadas. Una de las primeras alianzas entre academia y sector público que permitió ampliar la cobertura de diagnóstico del SARS-CoV-2 fue la que se establece entre LabGal, laboratorio de biología molecular perteneciente a la Agencia de Regulación y Control de la Bioseguridad y

Cuarentena para Galápagos (ABG) y el grupo de investigación One Health de la Universidad de Las Américas (UDLA). El trabajo arrancó el 7 de abril de 2020 en Puerto Ayora, en las instalaciones de la ABG, gracias a la acción coordinada de las dos instituciones que permitió contar con un laboratorio completamente equipado en un tiempo récord.

Los investigadores y técnicos del grupo One Health, junto con el personal especialista de la ABG, trabajaron en la adaptación y desarrollando protocolos de diagnóstico, la evaluación de la calidad de diferentes kits diagnósticos ofertados en el mercado ecuatoriano, así como otros insumos como los hisopos y medios de transporte. Este trabajo se enfocó en optimizar los recursos ante una pandemia que azotaba al mundo y que próximamente afectaría el acceso a los insumos y materiales de laboratorio, debido a una exorbitante demanda mundial. Además de estos avances, se logró establecer un sistema de vigilancia y contención que impidió la expansión del primer brote de COVID-19 en las islas Galápagos (Freire-Paspuel et al. 2020a, 2020b, 2020c, 2020d).

Paralelamente, en Ecuador continental, el equipo de trabajo de la UDLA realizaba las adecuaciones y los trámites pertinentes para lograr la acreditación del laboratorio de biología molecular de la universidad para el diagnóstico de SARS-CoV-2. Al mismo tiempo, el equipo se enfocó en la búsqueda y obtención de fondos externos, con el fin de llevar el diagnóstico a los grupos más alejados y vulnerables, en un esfuerzo institucional para controlar la expansión del brote.

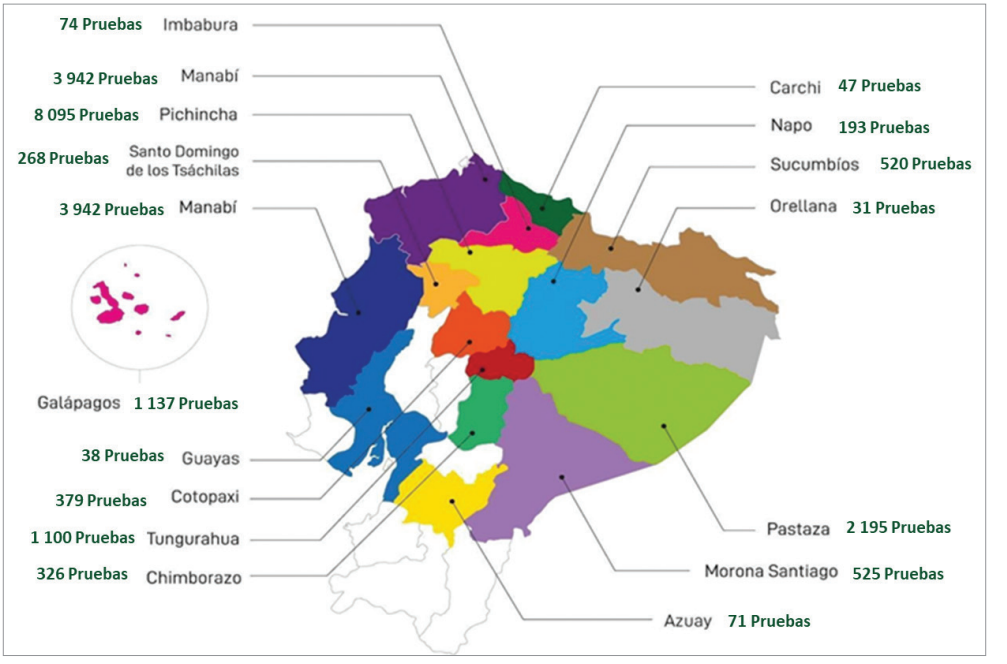
A mediados de mayo de 2020, el laboratorio de la Universidad obtiene la autorización para iniciar operaciones de diagnóstico de SARS-CoV-2 y recibe fondos del fideicomiso Sumar Juntos, lo que permite la compra oportuna y masiva de materiales e insumos para realizar el diagnóstico. A partir de ese momento, el laboratorio de biología molecular de la Universidad de Las Américas inicia oficialmente las operaciones de diagnóstico, las cuales se realizan de manera gratuita, y se enfoca en poblaciones vulnerables del país. Este trabajo implicó la coordinación y colaboración con diversos actores de la sociedad, como Fundación Pachamama, Amazon Frontlines, Land is Life, ACNUR, hospitales, Direcciones Distritales de salud, cooperativas de trabajadores, etc.

Particularmente, se acudió a las zonas alejadas, donde las restricciones de viaje, entre otras, dificultan el acceso a los servicios de salud, pudiendo ocurrir lo que ya se ha reportado en otros países del continente: que estas poblaciones se auto-aíslan como medida de protección ante la inaccesibilidad y la mala atención médica (Kaplan et al. 2020).

Durante los primeros seis meses de funcionamiento, el laboratorio de biología molecular de la UDLA procesó un total 14 674 muestras gratuitas a grupos vulnerables distribuidos en todo el país (Figura XLVII-1).

Figura XLVII-1

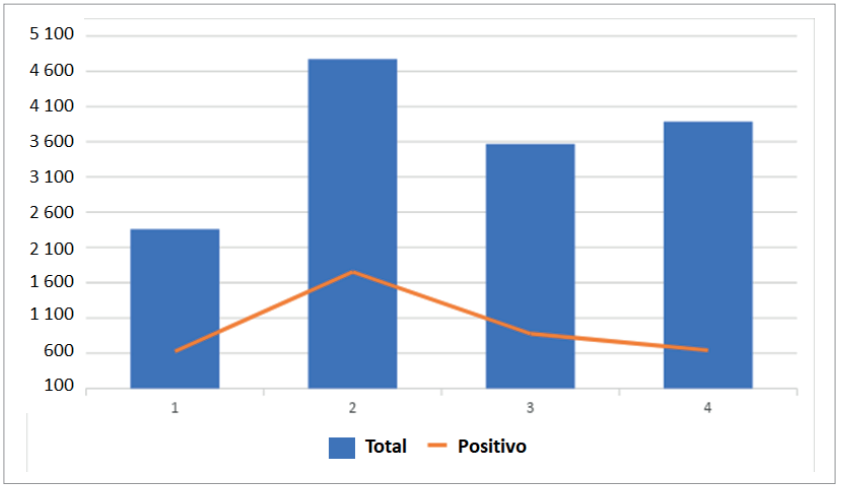
Mapa de provincias de Ecuador con el número de muestras procesadas por el laboratorio de Biología Molecular UDLA



La capacidad de diagnóstico en el laboratorio aumentó considerablemente, ya que al inicio se procesaron alrededor de 2 300 muestras en el primer mes y la capacidad diagnóstica se ha duplicado con una media de 3 500 muestras en los meses subsiguientes (Figura XLVII-2).

Figura XLVII-2

Distribución temporal de las muestras analizadas (totales y positivas) para SARS-CoV-2 RT-PCR durante el período del 23 de mayo al 26 de septiembre de 2020 en el Laboratorio de Biología Molecular UDLA



La contribución de la UDLA en la vigilancia del SARS-CoV-2 fue particularmente relevante para las provincias de Pichincha, Manabí, Esmeraldas y Chimborazo, donde más del 10 % del total de las pruebas de RT-PCR se realizaron en el laboratorio de la universidad (Ortiz-Prado et al. 2021a, 2021b). Lo mismo ocurrió con el 61,9 % del total de pruebas RT-PCR de SARS-CoV-2 realizadas en la Amazonía provincia de Pastaza. En particular, las brigadas médicas de la Universidad llevaron a cabo una vigilancia masiva de COVID-19 en comunidades waorani, una de las etnias amazónicas más amenazadas (Ortiz-Prado et al. 2021c).

En colaboración con la ABG, la UDLA fue responsable del 86,4 % de los diagnósticos de SARS-CoV-2 realizados en las islas Galápagos. A la fecha, Islas Galápagos es la provincia de Ecuador con el mayor número de pruebas de SARS-CoV-2 per cápita.

Además, esta intervención convirtió a las Islas Galápagos en la única provincia del Ecuador que logró alcanzar la recomendación de la OMS de una tasa de positividad por debajo del 5 % durante los primeros meses de la pandemia COVID-19 (Freire-Paspuel et al. 2020d).

En gran parte, la UDLA ha contribuido con casi el 10 % del total de las pruebas de SARS-CoV-2 realizadas en el Ecuador durante el primer semestre de la pandemia COVID-19. Además, como la Universidad se centró en la vigilancia de pacientes asintomáticos o población sintomática leve que no asiste a instalaciones médicas en comunidades urbanas, rurales e indígenas desatendidas, la alta positividad del 23,06 % obtenida en el laboratorio de la UDLA apoya la hipótesis de que ha estado ocurriendo una transmisión comunitaria masiva del SARS-CoV-2 en Ecuador (Ortiz-Prado et al. 2021).

Otro de los aportes más significativos de la Universidad y sus investigadores durante esta etapa de la pandemia en Ecuador es el desarrollo y producción de un kit de RT-qPCR para la detección de SARS-CoV-2, que lleva por nombre ECUGEN, una *one-step* PCR en formato triple, que tiene las sondas específicas para detectar la proteína N de la nucleocápside viral (N1 y N2), además de un control interno con cebadores y sonda para la amplificación del gen humano de la RNasa P. Además, contiene un control positivo cuantificado que permite calcular la carga viral. Este kit, hecho en la Universidad, fue validado por el organismo regulador (INSPI) y cuenta con permiso sanitario para su uso en diagnóstico humano. (Freire-Paspuel et al. 2020b). El kit sale al mercado con un valor de ocho dólares por prueba, que es menos de la mitad que los kits comerciales que actualmente se comercializan, y es el único de producción nacional en el mercado ecuatoriano y el segundo en Latinoamérica.

Trabajo de todos los actores

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 ha puesto de manifiesto, de forma inédita, la importancia de los servicios de salud en todo el mundo, pero con un mayor impacto en América Latina, donde esta crisis sanitaria ha puesto en

evidencia la falta de organización, proyección e inversión en los sistemas de salud, en países fracturados por conflictos políticos y económicos. Diezmados con numerosas enfermedades infecciosas endémicas y desasistidas, como el dengue, la malaria, el zika, la tuberculosis y otras que emergen con fuerza, como la difteria, la peste, la tosferina, todas ellas sumando números rojos a las cifras de morbimortalidad en la región y ejerciendo una presión insostenible sobre los sistemas de salud pública (Jaramillo-Ochoa et al. 2018; Borchering et al. 2019).

Es ante esta situación extrema donde los diferentes actores que conforman la malla social, política y educativa de los países deben manifestarse y unirse para trabajar mancomunadamente por un bien común. La academia, representada por las universidades, juega un papel fundamental como el sitio de formación de profesionales y de donde surge el conocimiento. En este momento histórico que a la humanidad le toca vivir es imperativo salir de las aulas y de los claustros a poner el conocimiento al servicio y beneficio de la sociedad. El apoyo y consejo de la ciencia debe ser, hoy más que nunca, escuchado para tomar las decisiones correctas con base en los hechos y la evidencia que la ciencia pueda aportar.

La Universidad de Las Américas, a través de sus investigadores y personal técnico, ha sido consciente de esa labor desde el día uno, priorizando las necesidades de las poblaciones más vulnerables, ante un sistema sobrecargado que no podía brindar respuestas. Es allí donde el binomio academia-sociedad dio sus frutos, brindando atención a los más desfavorecidos. Así ocurrió también con el acompañamiento técnico científico a los actores gubernamentales, dando información y educación a la sociedad con el objetivo de que el conocimiento sea luz para la población en momentos donde la ansiedad y la incertidumbre son la norma. La pandemia está lejos de acabar, pero el trabajo hecho hasta ahora y la experiencia obtenida han sentado las bases para responder mejor ante lo que nos espera. Esta pandemia tomó por sorpresa a la humanidad entera, aunque dio señales a las que fuimos ciegos. Alrededor del 60 % de los patógenos emergentes o reemergentes en los últimos años son de origen animal: Ébola, Marbug, MERS-CoV, entre otros.

Este hecho refuerza el concepto de que no podemos seguir viendo al ser humano aislado de su entorno, y nos lleva a reflexionar sobre las políticas públicas de salud humana, que deben interrelacionarse con las de salud animal y medioambiental. El enfoque One Health está vigente ahora más que nunca.

CAPÍTULO XLVIII

COVID-19. Diagnóstico molecular del SARS-CoV-2 desde la perspectiva de investigación de Una-Salud o One-Health

Miguel Angel García
Esteban Ortiz-Prado[1]

1 Los autores pertenecen a la Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas.

La aparición de nuevos patógenos humanos con potencial epidémico y altas tasas de mortalidad ha amenazado la seguridad sanitaria mundial durante siglos. En las últimas décadas, las nuevas enfermedades infecciosas zoonóticas de los seres humanos causadas por patógenos que surgen de reservorios animales han incluido el virus del Nilo Occidental, de la fiebre amarilla, del Ébola, de Nipah, de la fiebre Lassa, el Hanta, el dengue, la fiebre del Valle del Rift, el virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, aguda grave, y finalmente el virus del SARS-CoV-2 (Zumla et al. 2016).

El abordaje *One Health* en Ecuador

El mundo se enfrenta a una pandemia causada por un nuevo coronavirus, el ya muy conocido SARS-CoV-2, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha denominado Enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19). Desde un brote inicial en la provincia china de Hubei (ciudad de Wuhan) en diciembre de 2019, el virus se propagó por todo el mundo en unas pocas semanas, hasta que la OMS declaró oficialmente una pandemia el 11 de marzo de 2020. El COVID-19 representa la peor crisis de salud pública desde la gripe española en 1918, con más de 25 millones de personas infectadas y 800 000 muertes en todo el mundo a mediados de agosto de 2020 (Freire-Paspuel et al. 2020d).

En Ecuador, hasta el 18 de junio de 2021, se han confirmado en total 442 456 casos confirmados y al menos 21 545 defunciones (fuente de datos: Ministerio de Salud Pública de Ecuador, MSP). La primera infección por SARS-CoV-2 se identificó en Guayaquil (la ciudad más poblada de Ecuador) el 29 de febrero. En pocas semanas, el COVID-19 había desafiado al sistema público de salud ecuatoriano y lo había abrumado, particularmente en la ciudad de Guayaquil, donde se produjo el peor brote y desde donde se difundieron imágenes dramáticas de cadáveres en sus calles a todo el mundo (Freire-Paspuel et al. 2020d).

Los programas de vigilancia de COVID-19 se basan en el diagnóstico molecular basado en RT-qPCR del virus SARS-CoV-2. Esta técnica depende de personal calificado y equipos y suministros costosos. Dado que esta herramienta de diagnóstico es obligatoria para una recopilación precisa de datos epidemiológicos para comprender cómo está progresando la pandemia, la necesidad de realizar miles de pruebas por día ha desafiado a casi todos los sistemas de salud pública en el mundo y ha abrumado la capacidad de prueba en países en desarrollo como Ecuador. El MSP solo autorizó laboratorios públicos para el diagnóstico de SARS-CoV-2 dentro de la red del Instituto Nacional de Sa-

lud Pública e Investigación, ubicado solo en las tres principales ciudades del Ecuador: Quito, Guayaquil y Cuenca.

Una vez que este enfoque fue abrumado, el MSP otorgó la autorización para el diagnóstico de SARS-CoV-2 a nuevos laboratorios. El primero en obtener esas credenciales fue LabGal, el laboratorio de diagnóstico del SARS-CoV-2 en las Islas Galápagos, ubicado en la Agencia de Regulación y Control de la Bioseguridad y Cuarentena para Galápagos (ABG), que comenzó a ejecutar pruebas de diagnóstico molecular a partir del 7 de abril de 2020, con equipo y personal de apoyo para el Grupo de Investigación One Health de la Universidad de Las Américas (Quito, Ecuador).

ABG es una institución pública dentro del Ministerio del Ambiente de Ecuador que controla la salud de los animales de compañía y del ganado en las Islas Galápagos, con el alcance de Una Salud, para garantizar productos animales de buena calidad para el consumo humano y la conservación de la biodiversidad única dentro de las Islas Galápagos. ABG y One Health Research Group de UDLA han estado trabajando activamente en la vigilancia de enfermedades zoonóticas en las Islas Galápagos antes del brote de COVID-19.

El rol de la investigación con el abordaje de One Health

Aunque el concepto de *One-Health* o *Una sola salud* se ha implementado en múltiples sectores de investigación, la comunicación y la colaboración para mejorar el desempeño en salud pública aún no dan los resultados que nos gustarían. La idea de aplicar un enfoque integrado de *una sola salud* para poder articular la salud pública, la sanidad animal y el ecosistema que todos compartimos tiene como fin el evitar futuras pandemias.

Desde sus investigaciones, el abordaje de *una sola salud* tiene como objetivo principal tratar de entender que la salud de los seres humanos va mucho más allá de la simple y mera ausencia de enfermedad, y que el vivir en un ambiente adecuado, respirar aire limpio y tomar agua pura son factores fundamentales para garantizar el desarrollo de una vida sana, sin descuidar, obviamente, la salud de los animales.

La pandemia del COVID-19 nos ha demostrado que los saltos virales ocurren todo el tiempo en distintas zonas del planeta y que, definitivamente, los lugares con selvas y bosques, en especial aquellos donde residen pueblos originarios, indígenas o aborígenes, quienes mantienen sus costumbres que incluyen la caza, la pesca y la recolección de alimentos, están más expuestos a las condiciones que podrían provocar la aparición de nuevas enfermedades, tal como lo vimos hace un año y medio en relación al COVID-19.

Abreviaciones

- ECA 2: enzima convertidora de angiotensina dos
- ABG: Agencia de Regulación y Control de la Bioseguridad y Cuarentena para Galápagos
- IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- ARA 2: antagonistas de los receptores de angiotensina dos
- ALT: alanina aminotransferasa
- PO_2: presión parcial de oxígeno
- DM II: diabetes mellitus tipo dos
- ENSANUT: Encuesta Nacional de salud y nutrición
- GLP-1: Péptido similar al glucagón tipo 1
- SGLT2: proteínas de transporte sodio glucosa
- SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda
- IMACST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
- IL6: interleucina 6
- TNF α: factor de necrosis tumoral Alfa
- BNP: péptido natriurético tipo B
- BHE: barrera hematoencefálica
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- CDC: Centers for Disease Control and Prevention
- BAS: aspirado endotraqueal
- BAL: lavado endotraqueal
- TC: tomografía computarizada
- PCR: reacción en cadena de la polimerasa
- OVE: opacidades con densidad en vidrio esmerilado
- UDLA: Universidad de Las Américas

- HEEE: Hospital de Especialidades Eugenio Espejo
- COMCAD: Comité de Coordinación Asistencial Docente
- MSP: Ministerio de Salud Pública
- IFMSA: International Federation of Medical Students Associations (IFMSA)
- RMN: Resonancia Magnética Nuclear
- 229E: coronavirus humano 229E
- NL63: coronavirus humano NL63
- OC43: coronavirus humano OC43
- KHU1: coronavirus humano KHU1
- MERS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio
- SARS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo
- SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo
- S: glicoproteína de pico
- M: glicoproteína de membrana
- E: proteína de envoltura
- N: proteína nucleocápsida
- ARN: ácido ribonucleico
- BatCoV RaTH13: coronavirus de murciélago
- ORF: marco de lectura abierto
- nsp: proteína no estructural
- RBD: dominio de unión al receptor
- S1: subunidad S1 de RBD
- S2: subunidad S2 de RBD
- ECA 2: enzima 2 que recubre la angiotensina
- CTSL: proteasa de catepsina L
- CoV-GLUE: aplicación web para el seguimiento de la variación genómica del SARS-CoV-2
- PLpro: proteasa papaína
- RdRp: ARN polimerasa dependiente de ARN
- endoRNAsa: endoribonucleasa
- ssRNA: virus de ARN monocatenario
- 293T-hACE2: línea celular humana

- Huh-7: línea celular humana del hígado
- Vero: línea celular de riñón de mono de la especie *Cercopithecus aethiops*
- g: GOSt: servidor web para análisis de enriquecimiento funcional y conversiones de listas de genes
- TMPRSS2: serina proteasa 2 transmembrana
- SNV: variantes de un solo nucleótido
- gnomAD: Base de datos de agregación de genomas
- PolyPhen-2: predicción de efectos funcionales de nsSNP humanos
- CADD: agotamiento dependiente de anotaciones combinada
- AFR: poblaciones africanas / afroamericanas
- EUR: poblaciones europeas no finlandesas
- AMR: poblaciones latinas / estadounidenses mixtas
- EAS: poblaciones asiáticas del este
- FIN: poblaciones finlandesas
- SAS: poblaciones del sur de Asia
- AMI: poblaciones amish
- ASJ: poblaciones judías asquenazíes
- AGT-ACE2: interacción angiotensinógeno
- RAS: sistema renina-angiotensina
- eQTL: expresión loci de rasgos cuantitativos
- SNP: polimorfismo de nucleótido único
- QTLbase: un recurso integrador para loci de rasgos cuantitativos en múltiples fenotipos moleculares humanos
- GTEx: proyecto de expresión genotipo-tejido y su variación genética
- GERA: Epidemiología Genética sobre Salud y Envejecimiento de Adultos

Reseñas profesionales

Dra. Alejandra Barreto Grimaldos [Capítulos I, XXIX y XXXV]

Escuela de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Médico Cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas. Participó como asistente de cátedra en el curso de Anatomía Osteomuscular de la misma universidad. Participó en el proyecto de vinculación Adolescencia Saludable en Comunidades Rurales y Urbano-marginales – Feria de Salud del Barrio La Bota, en 2017. Hizo su internado en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N. 1 en Quito, donde recibió un reconocimiento por la conferencia "Secuelas del SARS-CoV-2 y actividad física / Implicaciones militares–legales del confinamiento y el aislamiento". Cuenta con publicaciones en revistas nacionales e internacionales. Es profesora suplente en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Dra. Ana Cristina Aguilar, PhD [Capítulo XXX]

Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito

Doctora en Medicina por la Universidad San Francisco de Quito, con especialidad médica en Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas en la Agrupación Sanitaria Hospital Sant Joan de Déu / Hospital Clínic / Universitat de Barcelona y Hospital del Mar / Universitat Autònoma de Barcelona, España. PhD en Fisiopatología por la Universitat de Barcelona, España. Actualmente es profesora e investigadora en la Escuela de Medicina de la Universidad San Francisco de Quito.

Dra. Ana María Gómez Jaramillo MD. Msc. PhD(c) [Capítulo XXIV]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico graduada de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE), becada por excelencia académica durante el pregrado y mejor egresada de la promoción 2011. Especialista en Medicina Interna por la PUCE, en donde obtuvo el segundo lugar en rendimiento académico. Como parte de su especialidad recibió una beca del Ministerio de Salud Pública del Ecuador estando en las primeras prioridades por excelencia académica, y devengó esta beca en las Islas Galápagos. En esta provincia estructuró la primera clínica de VIH del archipiélago e implementó la estrategia del testeo universal en la comunidad cautiva; esto le llevó a ser coautora de la *Guía Nacional de Práctica Clínica para*

el diagnóstico y manejo de adultos portadores del virus de VIH/sida (PVVS). Entre sus estudios de cuarto nivel, es Máster en Docencia Universitaria por la Universidad Europea de Madrid, y al momento cursa el doctorado en Ciencias de la Salud y Biomedicina en la misma universidad. Su proyecto se orienta a la investigación de la resistencia del VIH en la población ecuatoriana de PVVS.

En su experiencia como investigadora, tiene dos Fellowships internacionales. El primero realizado en la Unidad de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Illinois, y el segundo en la Fundación de Lucha contra el Sida (FLS) y el servicio de enfermedades infecciosas del Hospital Germans Trias i Pujol en Barcelona, España. Ha colaborado como autora de varios libros de la Sociedad de Infectología del Ecuador y de la editorial Springer *("A little world within itself:" water, food and human health in the Galapagos, Ecuador in the Springer Book Series Social and Ecological Interactions in the Galapagos Islands),* y fue parte de la revisión narrativa sobre SARS-CoV-2 publicada junto al grupo de investigadores del One Health Research Group de la UDLA. Ha presentado varios pósters en reuniones científicas internacionales, como la reunión europea de VIH de la EACS en Basel Suiza en 2019, y el Panamericano de Infectología de 2017.

Actualmente se desempeña como docente e investigadora en el campo de las enfermedades infecciosas. Es miembro del Comité Científico de asesoramiento del Municipio Metropolitano de Quito ante la pandemia de SARS-CoV-2 y mantiene actividades de divulgación científica sobre el estigma que rodea a las enfermedades infecciosas.

Dra. Ana Lucía Iturralde Espinosa [Capítulo XLVI]

Departamento de Medicina Ocupacional Grupomega, Quito, Ecuador

Ana Lucía Iturralde Espinosa obtuvo su título de Médica Cirujana en la Pontificia Universidad Católica de Quito en el año 2009. Luego realizó una residencia asistencial en Urología por tres años y, a la par, cursaba su maestría, obteniendo su título de Máster en Seguridad y Prevención de Riesgos del Trabajo en el año 2015.

Entre sus publicaciones, se encuentra un estudio descriptivo de la epidemiología de las quemaduras en el adulto en Ecuador. Tiene ocho años de experiencia en el área de la Medicina Laboral.

Ph. D. Andrés López-Cortés [Capítulos III y XXXV]

Centro de Investigación Genética y Genómica, Facultad de Ciencias de la Salud Eugenio Espejo, Universidad UTE

Licenciado en Ciencias Biológicas por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Obtuvo una beca de excelencia SENESCYT para cursar el Máster en Ciencias Biomédicas por la Universidad de Barcelona con especialidad en investigación básica y traslacional en cáncer. Realizó su tesis de maestría sobre genómica del cáncer colorrectal en el Barcelona Biomedical Genomics Lab del Institute for Research in Biomedicine (IRB Barcelona). Actualmente está culminando su cuarto año de Ph. D. en Bioinformática por la Universidad de la Coruña. Realizó su tesis de doctorado sobre priorización de genes y búsqueda de dianas terapéuticas

por medio de herramientas bioinformáticas e inteligencia artificial en cáncer de mama en el Laboratorio de Redes de Neuronas Artificiales (RNASA-IMEDIR) de la Coruña.

En el ámbito profesional, ha sido investigador y docente en la Universidad de Las Américas durante siete años, y en la Universidad Tecnológica Equinoccial durante cuatro años. Cuenta con más de 50 artículos científicos indexados en Scopus, 20 artículos indexados en Latindex y cuatro libros científicos, uno de ellos premiado por el Ilustre Municipio de Quito con la estatuilla Enrique Garcés.

En la actualidad, es investigador del Centro de Investigación Genética y Genómica de la UTE, Coordinador de Ecuador de la Red Latinoamericana de Implementación y Validación de Guías Clínicas Farmacogenómicas (RELIVAF-CYTED), miembro directivo de la Sociedad Ecuatoriana de Genética Humana y Editor de la revista *Frontiers in Pharmacology*.

Dr. Aquiles R. Henríquez Trujillo [Capítulo XXXVI]

Escuela de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Médico especialista en medicina familiar y en evaluación de tecnologías sanitarias. Graduado como Doctor en Medicina y Cirugía en la Universidad Central del Ecuador el año 2002, y como Especialista en Medicina Familiar en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, el año 2007. Cursa el Máster en Health Technology Assessment de la Universidad de Glasgow. Es docente a tiempo completo de la Escuela de Medicina de la Universidad de Las Américas e investigador del grupo One Health de la misma institución. Sus líneas de investigación incluyen epidemiología y carga local de la enfermedad, costos de la enfermedad, evaluación económica de tecnologías y modos de intervención en salud, calidad de vida relacionada con la salud y educación médica. Desde el año 2010, colabora como docente invitado del Short Course in Clinical Research and Evidence Based Medicine del Instituto de Medicina Tropical de Amberes, Bélgica.

Dra. Blanca Ríos Touma [Capítulo XLIII]

Facultad de Ingenierías y Ciencias Aplicadas, Ingeniería Ambiental. Grupo de Investigación en Biodiversidad, Medio Ambiente y Salud - BIOMAS, Universidad de Las Américas, Ecuador

Estudió Biología en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Realizó sus estudios de Maestría y Doctorado en la Universitat de Barcelona, España, especializándose en ríos tropicales, con énfasis en su biodiversidad y funcionamiento y el impacto de las actividades humanas en estos. Realizó su investigación postdoctoral en la Universidad de California, Berkeley, enfocándose en la efectividad ecológica en la restauración de ríos urbanos y paisajes altamente degradados.

Su investigación actual se centra en la biodiversidad de ríos, el efecto de la urbanización en los ríos tropicales y la restauración, conservación y regeneración de espacios fluviales. Tiene 20 años de experiencia en el estudio de ríos y cuenta con más de 35 publicaciones indexadas y capítulos de libros en temas de biodiversidad, ecología y medio ambiente, incluido el índice biótico andino y el índice de calidad biológica de ríos actualmente más usado en ríos andinos.

Es docente de Ecología, Remediación y Biodiversidad en la Universidad de Las Américas y miembro de la Academia de las Ciencias de Ecuador, además de ser activa en muchas sociedades científicas como Macrolatinos, Society for Freshwater Sciences y la Red Ecuatoriana de Limnología.

Dr. Bryan Nicolalde [Capítulo XXX]

Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito

Doctor en medicina (MD) por la Universidad San Francisco de Quito. Fue el mejor egresado de 2019 (*Summa Cum Laude*). Participante del Global Engineering Alliance for Research and Education (GEARE) en Purdue University, Indiana, EE.UU, en 2017. Actualmente es profesor asistencial e investigador de la USFQ, con interés en enfermedades infecciosas, cardiovasculares y educación médica.

Dra. Camila Schiavi-Guzmán [Capítulos XVIII, XXVIII y XXXII]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Egresada de la Universidad de Las Américas de Ecuador con el título de Medica Cirujana. Participó en las brigadas médicas realizadas por la Universidad de Kentucky en la ciudad de Santo Domingo de los Tsáchilas. Realizó el internado rotativo de medicina en el Hospital Pablo Arturo Suárez, institución centinela del COVID-19 en la ciudad de Quito 2020-2021. Redactó la tesis *Análisis epidemiológico de los accidentes ofídicos en el Ecuador desde el año 2001 a 2018*, basada en egresos hospitalarios y mortalidad según la base de datos del INEC. Envió un artículo para publicación en *Journal: Toxicon* con el título "Snake Antivenom production in Ecuador: por implementation and an unplanned cessation leads to a call for a renaissance". Actualmente, desempeña actividades clínicas quirúrgicas de Ortopedia y Traumatología en prácticas privadas. Está en busca de una especialidad médica en el área de Urología.

Dr. Carlos Javier Nieto Ramos [Capítulo XXIX]

Hospital Metropolitano de Quito, Universidad de las Américas / Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito

Médico Internista por la Universidad Internacional del Ecuador, actualmente Médico Tratante Activo del Servicio de Medicina Interna del Hospital Metropolitano de Quito, con Diplomado en Medicina Familiar y Comunitaria por la Universidad Central del Ecuador, y Médico General por la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador. Hizo sus prácticas de internado en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito y su año de medicatura rural en San Pablo de Ushpayacu, cantón Archidona, provincia de Napo.

A partir de 2006, realizó estudios en medicina interna en el Hospital Metropolitano de Quito, con una pasantía en Infectología en el Hospital Evaristo García en Cali, Colombia, hasta finales de 2008. Fue Médico tratante del Servicio de Emergencias del Hospital Metropolitano por 10 años, además de docente de pregrado con la Universidad de Las Américas y en el posgrado de Medicina Interna con la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, siendo el coordinador del mismo en el Hospital Metropolitano.

Se ha desempeñado como médico tratante de los Sistemas Médicos de la Universidad San Francisco entre los años 2009 y 2014, para luego desempeñarse como Gerente Médico hasta el año 2020. En esta última experiencia, estuvo directamente relacionado con los procesos de capacitación, investigación y desarrollo de medicamentos, dispositivos médicos, productos naturales de uso medicinal y suplementos vitamínicos, entre otros, además de ser capacitador y expositor de varias marcas en la industria farmacéutica.

Al momento se desempeña como Gerente General de MEDINTER, centro de Medicina Interna para manejo ambulatorio y estudio de pacientes adultos con patologías crónicas, así como médico activo en el Hospital Metropolitano de Quito, en donde es parte del cuerpo docente, además del grupo de médicos a cargo del manejo de pacientes en el área COVID-19. Es un defensor del acceso a la educación y las oportunidades de superación académica de los estudiantes de pregrado y posgrado en el país. Ha participado en la elaboración y revisión de varios protocolos de manejo clínico en patologías prevalentes, así como en la revisión y actualización permanente de los protocolos de manejo para COVID -19 en esta pandemia.

Dra. Carolina Desireé Merlo Bodenhorst [Capítulo X]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médica investigadora, terminó su carrera de medicina con honores como mejor graduada de su promoción en la Universidad de Las Américas en Ecuador. Realizó su internado en el Hospital Vozandes de Quito y un año de salud rural en San Fernando, Sangolquí. Actualmente, busca culminar una Maestría en Psicopedagogía en la Universidad de Nebrija e IMF Business School en España y la Universidad Internacional del Ecuador.

Ha realizado innumerables cursos de formación como estudiante de pregrado, médico rural y médico residente, que le han abierto las puertas a colaborar tanto en el sector público como en destacadas instituciones privadas del país, como el Hospital Vozandes Quito y el Hospital de Especialidades AXXIS. Esto le ha traído experiencia en diferentes sectores, incluyendo salud ocupacional, medicina ambulatoria, emergencias, medicina interna y cirugía.

Desde su culminación del año de salud rural, tiene trayectoria de docente universitaria en áreas de ciencias básicas como patología clínica, fisiología, embriología y deontología médica y ley. Su lugar en la docencia ha desembocado además proyectos de investigación y publicaciones importantes relacionadas al COVID-19 en la página de Unidad de Análisis de la Universidad Internacional del Ecuador.

Dra. Claire Muslin, Ph. D. [Capítulo II]

One Health Global Research Group, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Viróloga especializada en el estudio de la plasticidad genética de los virus de ARN. Obtuvo la ingeniería en Ciencias Biológicas en AgroParisTech en Francia, y un Máster en Enfermedades Infecciosas de la Universidad París Diderot. Luego realizó un Ph. D. en Virología en la Unidad de Biología de los Virus Entéricos del Instituto Pasteur de París. Allí trabajó durante cuatro años sobre los mecanismos de evolución y emergencia de los enterovirus por recombinación intra e interespecie. Maneja técnicas de biología y virología molecular.

Dra. Clara Paz, Ph. D. [Capítulo XX]

Escuela de Psicología, Universidad de Las Américas, Quito- Ecuador.

Doctora en Personalidad y Comportamiento por la Universitat de Barcelona, España. Máster en Investigación en Comportamiento y Cognición, y Máster en Terapia Cognitivo-Social. Actualmente, trabaja como docente investigadora en la Universidad de Las Américas, Quito, y se encuentra vinculada al grupo de investigación Cerebro, Emoción y Conducta. También es investigadora externa del grupo de "Intervención en Psicología Clínica y de la Salud" perteneciente al Instituto de Neurociencias de la UB, España. Sus intereses de investigación se centran en la evaluación de la salud mental y en la evaluación de los resultados obtenidos por los sistemas de atención de salud mental. Actualmente, está trabajando en la promoción del paradigma de la Evidencia Basada en la Práctica en el contexto Latinoamericano, siendo la coordinadora de la línea de investigación en resultados de la Red Latinoamericana de Investigación en Psicoterapia.

Dra. Claudia Silvana Alvear Matailo [Capítulo XXXI]

Facultad de posgrados-Medicina Crítica y Terapia Intensiva, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

Médica General por la Universidad Nacional de Loja. Realizó sus prácticas de internado rotativo en el Hospital Isidro Ayora del Ministerio de Salud Pública en la misma ciudad. Su año de medicatura rural lo hizo en el cantón Paltas, en la ciudad de Catacocha. Trabajó como médico en funciones de residente del servicio de emergencias del Hospital Julius Doepfner perteneciente al Ministerio de Salud en la ciudad de Zamora, en donde posteriormente fue designada como Jefe de residentes asistenciales y médicos en funciones hospitalarias. Además, trabajó como Médico en funciones hospitalarias en los servicios de emergencia y terapia intensiva de la Clínica de Especialidades Médicas Mogrovejo.

Ha sido miembro del comité de violencia de género de la ciudad de Zamora, Provincia de Zamora Chinchipe. Ha realizado publicaciones en la revista del Colegio de Médicos *Nuestro gremio*, de su ciudad natal. Al momento se encuentra cursando el último año del postgrado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva en la Universidad Central del Ecuador.

Dr. Cristian Geovanny Garcés Chávez [Capítulo XXXI]

Hospital Enrique Garcés, área de Cuidados Intensivos, Quito, Ecuador

Ganador de la beca para estudios de tercer nivel en Cuba, obtuvo su título de Doctor en Medicina en la Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM). Además es egresado de la especialidad de Medicina Crítica y Terapia Intensiva de la Universidad Central del Ecuador. Realizó el año de internado en el Hospital Hermanos Ameijeiras en la Habana, Cuba. Participó como asistente de Cátedra de Medicina Interna durante su formación de pregrado. Estudiante con alto rendimiento académico, destacó entre los mejores egresados de su promoción. Realizó su año de medicatura rural en la Amazonía ecuatoriana como Jefe del Subcentro de Salud Sarayacu. Prestó sus servicios de médico asistencial en el Hospital General Puyo, previo al inicio de su especialización. Actualmente se encuentra en el proceso de titulación como Médico Especia-

lista en Terapia Intensiva en Ecuador, labora en el área de Cuidados Intensivos del Hospital Enrique Garcés y en el Hospital Oncológico Solca, Núcleo Quito.

Dra. Daniela Alejandra Fuentes Cevallos [Capítulo XLI]

Escuela de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Titulada como Médica Cirujana por la Facultad de Medicina de la Universidad de las Américas. Realizó el año de internado rotativo en el Hospital San Francisco de Quito en 2019, y su año de medicatura rural, durante el período septiembre 2019 - agosto 2020, en la parroquia La Paz, provincia del Carchi. En el mes de octubre de 2020 completó su diplomado a distancia en Nutrición, ofrecido por la UOMI de México. Durante el año 2021, ha realizado varios cursos de actualización clínica quirúrgica ofrecidos por distintas entidades e instituciones.

Actualmente se encuentra cursando la Maestría en Bioética a distancia en la Universidad de la Rioja, España, y la Maestría en Seguridad y Salud Ocupacional en la Universidad de Las Américas, en la ciudad de Quito.

Dra. Dayra Mireya Navarrete Santacruz [Capítulos XV, XXXVII y XLV]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médica por la Escuela de Medicina de la Universidad de las Américas. Estudiante destacada, becaria por excelencia académica. Realizó el año de internado rotativo en el Hospital General San Francisco del IESS, y su medicatura rural en la provincia de Esmeraldas, donde destacó su participación de manera especial en el control y seguimiento de enfermedades vectoriales y atención médica y social de pacientes en la pandemia del COVID-19. Sus áreas de interés son: voluntariado, estudios de género, áreas médicas clínicas, salud pública e investigación. Ello ha impulsado su participación en varios proyectos de educación continua e investigación.

Se desempeñó dos años como Oficial de Derechos Humanos y Paz de la Asociación de Estudiantes de Medicina para proyectos e Intercambios (UDLA), donde tuvo la oportunidad de organizar y coordinar varios eventos de interés, como Nepal I got your back., Simposio VIH al desnudo, Lanzamiento del Vademécum Farmacoterapéutico del Ecuador y de la Plataforma de Educación Permanente Excellensis Ecuador, Proyecto Género y Violencia en la Educación Médica y el Simposio Cáncer de lo científico a lo humano, lo que posteriormente le permitió realizar una pasantía en las áreas de Medicina Interna y Emergencia en el Hospital General de Chetumal, Quintana Roo, México.

Además, posee 19 años de experiencia en voluntariado en diversas áreas de interés social, lo que la ha impulsado a crear su propia red de voluntariado: Red de Manos Solidarias. Al momento se desempeña como médica voluntaria en la Unidad de Salud Trans Tayra Evelyn Ormeño, trabaja dentro del sector privado y realiza sus estudios de maestría.

Dra. Denisse Meza Benavides [Capítulo XXVII]

Escuela de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Médico-cirujana por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas, realizó su internado rotativo en el Hospital Pablo Arturo Suárez. Completó el curso de investigación y metodología en la Universidad Internacional de Florida, donde realiza un trabajo de investigación en el campo de neurología titulado «The association between ethnicity and in-hospital mortality in patients with Acute Ischemic Stroke treated with thrombolytics». Ha trabajado junto con la empresa Microsoft Company y la fundación Timmy Global Health para brindar atención en salud en áreas rurales del Ecuador, en comunidades indígenas kiwcha de la Amazonía en las parroquias Tena, Archidona y Napo, y de la Sierra, en la parroquia Guangaje, Cotopaxi, en los años 2017 a 2019.

En el año 2019 participó junto con el Ministerio de Defensa del Ecuador, el Gobierno de EE.UU y las Fuerzas Armadas Americanas en las brigadas médico-quirúrgicas del buque hospital USNS Comfort, donde brinda atención como traductora en escenarios médicos y quirúrgicos en la provincia de Manabí. Actualmente se desempeña como médica rural del Centro de Salud Huaticocha, en la provincia de Orellana, donde organizó junto con el Distrito 22D02 la Brigada de Salud Toda Una Vida, además de prestar su apoyo en la atención y diagnóstico de pacientes con COVID-19.

Dra. Diana Carolina Checa Jaramillo [Capítulo XI]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Desde sus inicios, demostró vocación y pasión por la Medicina, involucrándose en varias misiones de ayuda en ciudades con desigualdades sociales. En el año 2011-2012 participó en las Misión Sucre y Barrio Adentro, en Mariches, Miranda, Venezuela, proporcionando apoyo al personal sanitario de la comunidad.

Médico por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas. Realizó su internado en el Hospital Vozandes, Quito, con alto rendimiento, lo que le sirvió para obtener el cuarto lugar de su generación. Desarrolló su medicatura rural en La Esperanza, cantón Pedro Moncayo, provincia de Pichincha.

En la actualidad participa como coautora de trabajos investigativos impulsados por la Universidad de Las Américas, como el recientemente publicado en la revista *GaBI Journal*: "Current trends for biosimilars in the Latin American marketing".

Univ. Diego Añazco Villarreal [Capítulo XXX]

Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito

Estudiante de Medicina en la Universidad San Francisco de Quito e Interno Rotativo de Medicina en el Hospital de los Valles. Ha realizado pasantías de investigación en el Centro de Salud Global de la University of Virginia, Charlottesville, Estados Unidos. Sus intereses incluyen enfermedades infecciosas y el uso de intervenciones de mHealth para mejorar la adherencia al tratamiento.

Dra. Doménica Nathaly Cevallos Robalino, MSc (c) [Capítulos I y XXXIX]

Escuela de medicina, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

Estudió Salud, Epidemiología y Salud Colectiva en la Universidad Andina Simón Bolívar, Quito, Ecuador. Médica por la Universidad Central del Ecuador, donde recibió la beca por excelencia académica a lo largo de toda su carrera. Máster en Epidemiología y Salud Colectiva en la Universidad Andina Simón Bolívar. Cuenta con estudios sobre cuidado de niños vulnerables por la Universidad de Strathclyde, Glasgow, Reino Unido, y de escritura científica por la Universidad de Stanford. Ha participado en varias publicaciones como investigadora adjunta de varios proyectos en Salud Pública, OneHealth, Epidemiología y Pediatría. Es parte del grupo internacional de Investigación en Salud mental infantil Think-Tank de la World Psychiatric Association.

Es parte del grupo de apoyo del comité editorial de la revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador; revisora externa de publicaciones como *PAHO* y *Springer Nature*. Estuvo a cargo del programa de fortalecimiento de Atención Primaria y empoderamiento ciudadano de la salud a través de comités locales, en una parroquia rural de Pichincha. Dirigió el primer estudio piloto acerca de experiencias infantiles adversas reportadas en adultos en una comunidad rural, como parte de su línea de investigación en temas infantiles y su asociación con enfermedades en la adultez. Miembro activo de la Sociedad de Salud Pública del Ecuador SESP. Asistente de investigación en la convocatoria de proyectos COVID-19 de la Universidad Central del Ecuador. Realizó residencia hospitalaria en el Hospital General del Sur de Quito HIQS, Centinela de Covid y actualmente se encuentra trabajando en la Secretaría de Salud del Distrito Metropolitano de Quito en la Unidad de Análisis e Investigación en Salud perteneciente a la Dirección de Políticas y planeamiento en salud.

Dr. Edwin Ricardo Carvajal Flores. [Capítulo XVII]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

Médico Cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad de las Américas. Realizó su año de Internado Rotativo en el Hospital de las Fuerzas Armadas N°1, destacándose al cumplir de excelente manera su labor.

El año de Medicatura Rural lo ejerció en la zona fronteriza del Oriente ecuatoriano, en la provincia de Sucumbíos, ciudad de Putumayo, parroquia Palma Roja. Allí jugó un papel fundamental al prestar su contingente ante la pandemia por la COVID-19 como médico, amigo y compañero de la comunidad, ganándo el cariño, respeto y gratitud de la población.

Actualmente se encuentra cursando su maestría en Toxicología Laboral, y además se trabaja de manera particular en la modalidad de servicios profesionales.

Dr. Elias D.Guamán Charco [Capítulo XXXVI]

Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico cirujano por la Universidad de Las Américas en el año 2021. Becario durante el período académico 2017-2020. Entre 2018 y 2019, se desempeñó como Subcoordinador del Comité Permanente de Salud Pública y Oficial Local de Intercambios Salientes en la Asociación de Estudiantes de Medicina para Programas de Intercambio (AEMPPI-UDLA).

Dr. Enrique Terán, MSc, Ph. D. [Capítulo XXX]

Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito

Doctor en Medicina (MD) por la Universidad Central del Ecuador. Magíster en Cooperación Internacional para el Desarrollo (MSc) por la Universidad Internacional de La Rioja, España. Doctor en Farmacología (Ph. D.) por la Universidad de Londres en Inglaterra.

Docente e investigador universitario por más de 25 años, con interés en hipertensión gestacional, enfermedades metabólicas e infecciosas y farmacología. Autor de más de 90 publicaciones en revistas indexadas y miembro de la Academia Ecuatoriana de Medicina y la Academia de Ciencias del Ecuador.

Dr. Esteban Ortiz Prado, MSc, MPH, PhD (c)

[Capítulos I, II, IV, V, VI, VIII, XVIII, XXVIII, XXXII, XXXV, XXXIX, XL, XLII, XLIV, XLVI, XLVIII]

Grupo de Investigación OneHealth, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Médico general por la Universidad Central del Ecuador, realizó su medicatura rural en Colinas del Norte. En Canadá, por casi 6 años, realizó su primera maestría en Fisiología de la Altura y Medicina de Alta Montaña.

En marzo del 2006, accedió al posgrado en la Universidad de Calgary, financiado por el NIH (Instituto Nacional de Higiene) de los Estados Unidos.

En el 2012, y luego de trabajar en el Instituto de Estudios Clínicos del Tom Baker Cancer Center, en Calgary, se desempeñó como residente en el Hospital Eugenio Espejo de la ciudad de Quito, donde realizó un año y medio de residencia asistencial.

En el 2013, formó parte del equipo de asesores de la Secretaría Nacional de Educación Superior (Senecyt). Hizo su doctorado en Fisiología de la Altura, en la Universidad de Barcelona.

Mientras daba clases de Medicina en la Universidad de las Américas, (UDLA) de Quito, participó activamente en varios proyectos internacionales financiados por instituciones importantes como la SUNY UpState Medical University, de Estados Unidos.

En el 2018, aceptó la beca de excelencia Chevening Scholarships, ofertada por el gobierno británico, con la que estudió Salud Pública y Global. Desde su regreso, y a raíz de la llegada de la pandemia, se dedica exclusivamente a las actividades investigativas del coronavirus, la divulgación científica y la investigación de campo.

Hasta la fecha de publicación de este libro, ha sido uno de los científicos que más ha investigado y publicado sobre el coronavirus en el Ecuador y con su grupo de investigación se

han convertido en referencia a nivel nacional e internacional. Tiene algo más de 65 publicaciones indexadas, dos libros publicados (incluyendo el presente trabajo) y varios proyectos de investigación en curso.

Dr. Estefan Valentino Matiz Moya [Capítulo VII]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico general por la facultad de medicina de la Universidad de Las Américas. Hizo sus prácticas de internado en el Hospital General IESS Quito Sur, y su año de medicatura rural en San Pedro de Piartal, provincia de Carchi. En la actualidad cursa un Máster en Bioética en la Universidad Internacional de la Rioja, España.

Dr. Estefano David Cadena Barberis - MD[Capítulo XIII]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico por la Facultad de Medicina de la Universidad de las Américas. Durante sus estudios de pregrado, demostró gran pasión por su carrera al formar parte de The International Federation of Medical Students Associations (IFMSA), dedicada al desarrollo de proyectos de ayuda social hacía la comunidad y profesional para los estudiantes de medicina. Ante su gran desempeño fue designado por sus pares dentro de la misma organización como Oficial Local de Salud Pública en el 2014, Vicepresidente de Asuntos Internos en el 2015 y como Presidente de la Asociación de Estudiantes de Medicina para proyectos e intercambios (AEMPPI-UDLA) en el 2016, donde desempeño una ardua labor en pro de la formación de estudiantes de medicina multifacéticos. Realizó el año de internado en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y el mismo año, ante su gran interés por la neurología, realizó una rotación en el área de Stroke/Neurointerventional Surgery en The University of Iowa, Estados Unidos. En el 2019 participó dentro del desarrollo del XII Congreso Iberoamericano de Alzheimer y el mismo año en el American Epilepsy Society Annual Meeting. En el 2020 realizó su año de salud comunitaria en el CIATOX, Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico donde asesoró a médicos a nivel nacional sobre el manejo de envenenamientos e intoxicaciones y en donde a futuro planea realizar diversos estudios de investigación. En la actualidad, forma parte de NeurALL research group como Research Assistant en el cual planea seguir realizando estudios enfocados a su pasión, la neurología y la psiquiatría para a futuro realizar su posgrado en una o ambas especialidades en Estados Unidos.

Dr. Francisco Antonio Jaramillo Guapas [Capítulo IX]

Escuela de Medicina, Facultad de posgrados, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico por la Facultad de Medicina de la Universidad de las Américas. Asistente de investigación en el estudio UDLA/EPEN (2017) "Experiencias de mujeres atendidas en los servicios de salud pública del MSP, del Distrito metropolitano de Quito, durante su embarazo, parto y postparto". Auxiliar docente universitario en la Universidad de Las Américas durante los períodos 2016-2017 y 2017-2018 en la cátedra de Antropología Médica, donde

impartió las materias de Derechos sexuales y reproductivos, Violencia gineco-obstétrica y Salud comunitaria. Realizó el año de internado en el Hospital de especialidades Eugenio Espejo de Quito.

Su trabajo de titulación lleva por tema "La atención de embarazo, parto y puerperio en Ecuador y su relación con la violencia gineco-obstétrica", y creó un taller pedagógico crítico-comunicativo para estudiantes y profesionales de la salud, como estrategia para la prevención de la violencia gineco-obstétrica. Durante el período 2019-2020 realizó su año de servicio y salud rural en el distrito Shushufindi, en el poblado kichwa Limoncocha. Actualmente se encuentra cursando la maestría en Seguridad y Salud Ocupacional en la Universidad de las Américas y laborando como médico en el centro de seguridad y salud ocupacional a cargo del plan de contingencia, manejo y prevención de la infección por el virus SARS-CoV-2 en la empresa de telecomunicaciones Telconet Latam.

Dr. Francisco Silva Pastor [Capítulo XVII]

Centro de Especialidades Médicas Biokinetic.

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central del Ecuador, hizo su internado rotativo en el Hospital Pablo Arturo Suárez y su medicatura rural en Centro de Salud de La Maná, provincia de Cotopaxi, en el año 2005. Siguiendo el legado de su padre, ingresa al Posgrado en Ortopedia y Traumatología de la Universidad Central del Ecuador en 2006, destacándo como mejor egresado de su promoción. Devengó el posgrado un año en Baeza en 2009, en Tena, y dos años (2010 y 2011) en Santo Domingo de los Tsáchilas, donde fue nombrado Jefe del servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Gustavo Domínguez, Allí se desempeño como docente para los alumnos del internado y los médicos residentes del servicio. Posteriormente, fue médico tratante del Hospital San Francisco del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, IESS, en 2012.

Actualmente, desarrolla su especialidad de manera privada. Su principal actividad se basa en Medicina Deportiva, Ortopedia y reemplazos articulares. Ha realizado varios cursos de actualización, pasantías por hospitales y prácticas en el "Cadáver Lab" dentro en Ecuador, Estados Unidos, Colombia, Chile, Argentina, México, Panamá, Francia y China. Ha realizado las siguientes publicaciones en revistas indexadas: "Osteomielitis crónica y terapia con oxígeno hiperbárico como coadyuvante terapéutico" y "Características de las fracturas cerradas de tobillo atendidas en el Hospital Eugenio Espejo durante el período 2000 a 2010".

Al momento desempeña su práctica privada en el centro de especialidades médicas Biokinetic, tratante de ortopedia en la Clínica El Batán, la Clínica Pasteur y la Clínica Integral.

Ph. D. Ginés Viscor [Capítulo XLII]

Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología, Universitat de Barcelona, Barcelona España

Ginés Viscor Carrasco (Zaragoza, 1955). Es Licenciado (1977) y Doctor (1985) en Ciencias Biológicas por la Universidad de Barcelona. En 1986 consiguió el nombramiento como Profesor Titular del Departamento de Bioquímica y Fisiología de la UB y es Catedrático de

Fisiología en el Departamento de Biología Celular, Fisiología e Inmunología de la misma institución desde 2003 hasta el presente.

Actualmente desarrolla actividades docentes y de coordinación en los grados en Ciencias Biomédicas, Ciencias Ambientales y Biología. Docencia y coordinación de varios cursos en los Máster de Fisiología Integrativa y de Atención integral al enfermo crítico y emergencias de la UB. Imparte docencia como invitado en diversos Másters de otras universidades. Es miembro del Grupo de Innovación Docente en Fisiología, galardonado con el Premio Jaume Vicens Vives 2007 en la modalidad colectiva.

Coordina la actividad del grupo de investigación Fisiología Adaptativa: Ejercicio e Hipoxia, reconocido como Grup Singular de Recerca (Generalitat de Catalunya) desde 2009 hasta la actualidad. Es responsable científico del Servicio de Hipobaria y Fisiología Biomédica de la Universidad de Barcelona en el Campus de Ciencias de la Salud de Bellvitge. Ha participado en numerosos proyectos de investigación, coordinando la mayor parte de ellos como investigador principal. Su interés actual está focalizado en el estudio de las respuestas a la hipoxia, especialmente en régimen de exposición intermitente y sus potenciales aplicaciones biomédicas.

Posee experiencia en actividades de transferencia de conocimiento y tecnología en el ámbito deportivo y biomédico. Coordinador de la Red de investigación universitaria Hipoxia, Deporte y Salud, reconocida y apoyada por el Consejo Superior de Deportes en sus convocatorias anuales desde 2019 hasta el presente. Ha participado en diversas acciones, entre las que cabe destacar: HAPPOM: High Altitude Physiology and Physiopathology: from the Organism to the Molecule, en el programa ALFA de la UE (ALFA II-0379-FCD; 2005-2007); HypoxiaNet: Hypoxia sensing, signalling and adaptation (COST Action: TD0901; 2009-2013). Fue Coordinador de la Red Iberoamericana de Medicina y Fisiología de Altura del Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED P212RT0013; 20132016).

Dr. Hugo Mauricio Sánchez Sanmiguel [Capítulo XV]

Centro médico materno fetal Womancare, Sociedad Ecuatoriana de ginecología y obstetricia, Quito, Ecuador

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central de Ecuador, especialista en Ginecología y Obstetricia por la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y especialista en Medicina Materno Fetal por la Fundación de Medicina Fetal Latinoamericana Campinas, São Paulo, Brasil.

Fue médico tratante de Ginecología del Hospital Carlos Andrade Marín, el Hospital Pablo Arturo Suarez y el Hospital Docente de Calderón. Actualmente Médico de Womancare, centro médico especializado en medicina materno fetal. Además es médico asociado a los hospitales Axxis y Metropolitano, y miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia.

Dra. Ismar A. Rivera-Olivero [Capítulo XLVII]

Docente e Investigadora, Escuela de Medicina, Grupo de Investigación One Health, Universidad de Las Américas, Ecuador

PhD en Medical Sciences egresada de la Radboud University, Medical Center, Nijmegen, Países Bajos. Especialista en Microbiología Clínica por la Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela, y Licenciada en Bioanálisis por la Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela. Posee amplia experiencia en el diagnóstico e investigación microbiológica y biomédica. Evalúa el impacto de las vacunas antineumocócicas en la dinámica de la colonización por *Streptococcus pneumoniae* en poblaciones vulnerables, como niños indígenas, con énfasis en la co-colonización con múltiples serotipos, factores de riesgo e interacciones bacterianas en el nicho nasofaríngeo. Asimismo, en enfermedades zoonóticas y metaxénicas bacterianas, como brucelosis, leptospirosis y rickettsiosis.

Actualmente es docente e investigadora en la Universidad de Las Américas. Directora del grupo de investigación One Health, miembro de la Sociedad Americana de Microbiología y de la Sociedad Internacional de Enfermedades Infecciosas y autora de más de 30 publicaciones en revistas indexadas. En su trabajo como investigadora en la UDLA cuenta con la ejecución, dirección y colaboración de varios proyectos relacionados con la epidemiología de las enfermedades zoonóticas, patógenos respiratorios bacterianos y virales en poblaciones vulnerables, entre otros.

Dra. Jennyfer Daniela Granizo Rubio [Capítulo XVI]

Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador

Recibió su doctorado en Medicina por la Universidad Central del Ecuador en 2011. Posteriormente, ingresó al posgrado de Dermatología de la Universidad Central del Ecuador, mismo que culminó en el año 2015.

Basada en la alta incidencia de cáncer de piel en el Ecuador, decidió realizar una subespecialidad en Dermatooncología y Cirugía dermatológica en la Universidad Nacional Autónoma de México. Se certificó en Dermatoscopía en la Academia Española de Dermatología y Venereología y realizó un máster en Cirugía de Mohs en la Universidad Autónoma de Barcelona. De forma adicional, realizó un *fellow* en trasplante de pelo en Israel.

Ha sido coautora de capítulos de libros y artículos para revistas médicas nacionales e internacionales y ha participado como ponente en congresos nacionales e internacionales relacionados a la especialidad, entre los que destacan el Congreso Mundial de Dermatología realizado en Canadá, la Reunión Anual de Dermatólogos (RADLA) en Perú y México, y el Colegio Iberoamericano de Dermatología (CILAD) en Brasil.

En el ámbito laboral, se ha desempeñado como médico tratante y líder del servicio de dermatología en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, donde desarrolló protocolos avanzados para el tratamiento de cáncer de piel y comunicación activa con otros servicios, incentivando el trabajo multidisciplinario para el manejo de patologías complejas. Prestó sus servicios en esta institución hasta el año 2020.

Actualmente se desempeña como médico tratante del servicio de Dermatología del Hospital Metropolitano de Quito, es docente del posgrado de dermatología de la Universidad Central del Ecuador y miembro activo de la Sociedad Ecuatoriana de Dermatología, la Sociedad Mexicana de Cirugía Dermatológica y Oncológica, el Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología y la Sociedad Ibero-Latinoamericana de Trasplante de Pelo.

Ing. Jhommara Bautista [Capítulo III]

Facultad de Ingeniería y Ciencias Aplicadas, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Ingeniera en Biotecnología por la Universidad de las Américas. Fue seleccionada como Ayudante de Cátedra de Bioprocesos y destaca en el grupo de mejores graduados.

En el ámbito profesional, ha colaborado en varios proyectos de investigación enfocados a biomedicina y bioética. Forma parte del WISE Latinoamérica como emprendedora STEM. Líder por Latinoamérica y el Caribe en el GFLAC.

En la actualidad se desempeña como investigadora en FECIDS en proyectos relacionados con el uso de canabinoides para el tratamiento de enfermedades humanas. Forma parte del grupo de investigación de la ISCT-USFQ Biomedical Discovery, el cual se enfoca en investigar y desarrollar terapias innovadoras para reparación celular y antienvejecimiento. Es Coordinadora del equipo de investigación en MEDadvance y cuenta con publicaciones indexadas en Latindex y Scopus.

Univ. Jhon Guerrero [Capítulo XXIII]

Estudiante de medicina, décimo semestre, Universidad Central del Ecuador

Desde 2018, participa activamente en la Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la misma Universidad Central (ASOCEM UCE). Durante el período 2019-2020, ha participado en el Comité Permanente de Evaluación y Desarrollo Científico (CPEDEC) en calidad de miembro activo. Dentro de este comité participó, junto con otros estudiantes, en cursos y foros de difusión de la investigación científica en Medicina.

Participó en el Congreso Científico Internacional Paraguay 2020 en calidad de expositor y, como autor, en el Concurso de Protocolos de Investigación. En las trivias grupales CPEM CCI 2020 y REPC CCI 2020 obtuvo el segundo y tercer lugar, respectivamente.

También es miembro de la Sección de Jóvenes para la Epilepsia (YES) en Ecuador. Actualmente, forma parte de su equipo de investigación.

Dra. Johanna Isabel Mosquera Moscoso [Capítulo XX]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico cirujano de la Universidad de Las Américas. Mejor egresada de su generación (2019), ha participado en brigadas de salud con la corporación Timmy Global Health en distintos lugares del territorio rural de Ecuador, como Tena, Chontapunta, Santo Domingo, entre otros.

Realizó el curso de investigación y metodología en la Universidad Internacional de la Florida, donde presentó el trabajo titulado "Association between healthcare insurance coverage type and mortality status in post-event ischemic stroke hospitalizations in Florida between the years 2008-2012", el mismo que presentó como proyecto de titulación de la carrera de Medicina.

Cursó su año de internado en el Hospital Vozandes de Quito, donde pudo participar en distintas investigaciones, y fue reconocida por su desempeño, actitud y capacidad de trabajo en grupo.

Al ser la mejor egresada de su generación, tuvo la oportunidad de elegir primera en la Universidad de Las Américas su plaza del año de Salud Rural (septiembre 2019-agosto 2020), por lo que eligió salir de su ciudad, Quito, para acudir al Centro de Salud de San Andrés, ubicado en el cantón Píllaro, provincia de Tungurahua. En este mismo período, tuvo que enfrentar la Revuelta Social de grupos indígenas en el mes de octubre de 2019. En marzo de 2020 fue trasladada a trabajar en el Hospital Básico Píllaro para atender en primera línea la pandemia por COVID-19.

Ha realizado innumerables cursos de formación continua como estudiante de pregrado, médico rural y médico residente, lo que le ha permitido colaborar en instituciones tanto públicas como privadas del país. Al terminar el año de Salud Rural, en agosto de 2020, entró a trabajar como médico residente del Hospital Vozandes de Quito, institución donde trabaja actualmente en el servicio de traumatología y ortopedia. Además, se encuentra desempeñando el rol de líder de residentes del servicio.

Dr. Jorge Eduardo Vásconez González [Capítulos I, II, V, VIII, XXII, XXIV, XXIX, XXXV y XXXVIII]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas. Graduado con honores, estudiante de alto rendimiento académico, recibió el Premio Esculapio 2018 a mejor estudiante de Medicina. Realizó el año de internado rotativo en el Hospital General San Francisco de Quito donde también participó como expositor en el curso Salud en Línea San Francisco, en el módulo de investigación. Actualmente, cuenta con varias publicaciones en revistas nacionales e internacionales.

Dr. Jorge Leonardo Fabara Vera [Capítulo XXXIV]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas. Estudiante con alto rendimiento académico. Realizó el año de internado en el Hospital Pablo Arturo Suárez de Quito, y su año de medicatura rural en Lumbaquí, Sucumbíos. Ha culminado varios cursos de formación continua de Traumatología, Medicina Deportiva y Nutrición. Tiene experiencia en el área de Traumatología y Ortopedia del Hospital IESS de Ibarra, Ecuador, y realizó un curso certificado de nutrición ofrecido por la Universidad de Standford. Al momento cursa la Maestría en Nutrición, Actividad Física y Deporte en la Universidad Iberoamericana, y busca realizar una especialización en Traumatología y Ortopedia.

Dr. Jorge Luis Salazar-Vega MD, MSc. [Capítulo XIX]

Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador

Médico graduado de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador. Se formó en los Hospitales Pablo Arturo Suárez y Eugenio Espejo. En este último también realizó su internado rotativo. Fue interno y residente en la Clínica Pasteur de Quito. Desde el año 2007 a 2014 continuó su formación en Argentina. Realizó su Especialidad en Medicina Interna en el Hospital San Juan de Dios (ciudad de Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires), postgrado avalado por la Universidad de Buenos Aires. Luego continuó su formación en Endocrinología, con la misma universidad, en el Hospital de Agudos Ramos Mejía de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, finalizando la carrera de especialista con nota de 10/10 y con un trabajo final sobre disruptores endocrinos y tiroides.

En la Universidad Austral de Argentina, realizó su Maestría en Bioquímica, Fisiopatología y Clínica Endocrinológica. En su tesis investigó la presentación clínica y desenlaces de personas que padecieron feocromocitoma durante el embarazo. Junto al equipo de la Doctora Marta Barontini (laureada médica e investigadora argentina), en el Centro de Investigaciones Endocrinológicas del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, incrementó su experiencia en el estudio molecular y clínico de pacientes con neoplasias endocrinas múltiples, enfermedad de Von Hippel Lindau, así como otras causas de feocromocitomas y paragangliomas hereditarios. Visitó el Hospital MD Anderson Cancer Center en Houston, Estados Unidos, en 2012 y 2018, bajo el auspicio del Profesor Camilo Jiménez, para incrementar y actualizar conocimientos en tumores hipofisarios, tiroideos y suprarrenales.

Actualmente lidera el Servicio de Endocrinología en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y es profesor e investigador en la Universidad de Las Américas, Universidad Central y Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Dentro del mismo Hospital, en la Subdirección de Docencia, es el responsable de la evaluación de proyectos de investigación. Desde el año 2019, es el Vicepresidente de la Sociedad Ecuatoriana de Endocrinología (núcleo Pichincha). Es autor de varios artículos científicos, conferencista en congresos nacionales e internacionales y director de múltiples trabajos de tesis en la Especialidad de Medicina Interna, tanto en el área de neoplasias endocrinas como de otras patologías hormonales.

Dra. Karen Delgado Moreira [Capítulo I]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médica cirujana por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas, estudiante de alto rendimiento académico y graduada con honores. Realizó el año de internado rotativo en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas N° 1, en donde también fue partícipe de las jornadas científicas de la institución. Ha realizado cursos para reforzar sus conocimientos, como el Curso de anticonceptivos, el Curso de fármacos: problemas en población pediátrica y el Curso Toxic Alert, impartidos por la Universidad de Las Américas.

Dra. Karla Andarde Ruiz. Mph. Msc. [Capítulo XXVI]

Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador

Médico Cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador. Realizó sus prácticas de internado rotativo en el Hospital General de las Fuerzas Armadas N° 1, en donde destacó por sus altas calificaciones, lo que le llevó a realizar su medicatura rural en el Subcentro de Capelo, Sangolquí, Ecuador.

A partir de 2004 y hasta 2009, ingresa a realizar sus estudios de posgrado en el Hospital Carlos Andrade Marín por la Universidad San Francisco de Quito, obteniendo la especialidad en Ginecología y Obstetricia.

Una vez obtenido aquel título, decide permanecer como médico tratante de Emergencias Gineco Obstétricas en el Hospital Carlos Andrade Marín, pero a su vez incursiona en la práctica privada incorporándose a Latinomedical S.A., en donde permanece por 10 años, tiempo durante el cual decide realizar una subespecialidad en Ginecología Infanto Juvenil en la Universidad de La Plata, Argentina. Allí obtiene su título durante los años 2013 y 2014. Esta experiencia le permite incorporar nuevos conocimientos para la ejecución de sus proyectos sociales, y es así como dicta talleres relacionados con la pubertad, adolescencia, sexualidad, integridad y prevención del abuso a la mujer.

Realiza también un diplomado en colposcopía y enfermedades del tracto genital inferior con la Sociedad Argentina de patología del tracto genital inferior en el 2015, y otro diplomado semipresencial de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia en la Sociedad Ecuatoriana de Patología del tracto genital inferior y colposcopia, Núcleo Pichincha (2019).

Actualmente se desempeña como médico tratante asociado en los hospitales docentes más prestigiosos de la ciudad, Metropolitano, De los Valles y Axxis, y en varias clínicas de renombre, como la Clínica de la Mujer, Atlas, entre otras.

La ideología que maneja es «servir para vivir», y esto implica que el enfoque de crecimiento profesional tiene un objetivo en la comunidad, logrando vínculos que permitan el crecimiento de sus pares en el aspecto de salud integral.

Dra. Katherine Simbaña Rivera, MSc [Capítulo XXIII]

Docente Universitaria de la Facultad de Medicina y Médica investigadora de One Health Research Group de la Universidad de Las Américas

Médica general por la Universidad Central del Ecuador (UCE), merecedora de becas por excelencia académica durante sus estudios de pregrado. En 2012, se integró al Grupo de Investigación del Proyecto Prometeo y, un año más tarde, recibió el reconocimiento de Embajadora Científica Yachay por las diversas participaciones en proyectos de investigación y su divulgación en eventos científicos nacionales e internacionales. En 2014, con la colaboración de varios estudiantes, fundó la primera Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la UCE (SOCEM UCE), que forma parte de la Federación Latinoamericana de Sociedades Científicas de Estudiantes de Medicina (FELSOCEM).

En 2017, recibió el reconocimiento por su destacado trabajo académico-científico en grupos de investigación nacionales e internacionales durante sus estudios de pregrado

otorgado por el Honorable Consejo Universitario de la UCE. En el mismo año, consiguió que la Secretaría de Educación Superior, Ciencia, Tecnología e Innovación (SENESCYT) reconociera la existencia legal de la ASOCEM UCE, mediante la obtención de su personería jurídica. Se desempeñó en cargos nacionales e internacionales dentro de la FELSOCEM, por lo cual ha recibido varios reconocimientos por su activa participación dentro de la misma.

Como parte de sus estudios de cuarto nivel, cursó el Máster de Biomedicina molecular con una subespecialidad en investigación básica y traslacional en cáncer de la Universidad de Barcelona en España. Realizó sus prácticas de maestría en uno de los mejores centros de investigación de Cataluña, el Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), perteneciente al Parque de Investigación Biomédica de Barcelona (PRBB). Presentó su tesis de maestría sobre el potencial de regeneración muscular de las células madre en caquexia inducida por cáncer pulmonar en modelos animales.

En su carrera como investigadora, cuenta con más de 16 artículos publicados en revistas internacionales indexadas, cuatro artículos publicados en revistas nacionales indexadas y un libro sobre el mercado farmacéutico ecuatoriano, publicado en la colección Logía de la Universidad de Las Américas.

Actualmente, se desempeña como docente universitaria en la Facultad de Medicina y es médica investigadora de One Health Research Group de la Universidad de Las Américas. Además, es Miembro del Consejo de Asesores de la ASOCEM UCE, cuya función es la formación integral de estudiantes de pregrado de medicina y el fortalecimiento de la cultura de ciencia e investigación en el área de salud.

PhD. Laura Guerrero-Latorre [Capítulo XLIII]

Área de Calidad del Agua, Instituto Catalán de Investigación del Agua; Facultad de Ciencias, Departamento de Microbiología, Universidad de Girona, España

Licenciada en Biología por la Universidad Pompeu Fabra de Barcelona (2007), Máster en Salud Internacional y Medicina Tropical por la Universidad de Barcelona (2012) y Doctora en Virología Ambiental y Biotecnología (2016) por la Universidad de Barcelona.

Durante el doctorado elaboró diversos estudios con el objetivo de mejorar el control de la calidad del agua de bebida para reducir el riesgo de enfermedades infecciosas víricas, especialmente en los contextos de ayuda humanitaria.

Tiene una amplia experiencia en el monitoreo de contaminación fecal de fuentes mediante trazadores virales, al igual que en la desinfección de virus patógenos y el desarrollo y mejora de tecnologías de potabilización de bajo coste para la reducción de virus contaminantes.

Trabajó como investigadora y profesora lectora en la Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador (2016-2018). Durante este período, realizó estudios de dispersión de contaminantes víricos en las aguas superficiales de la cuenca del Guayllabamba, además de estudios sobre la implementación comunitaria de filtros de agua cerámicos.

Actualmente es investigadora postdoc en el Instituto Catalán de Investigación del Agua (Girona), donde trabaja en la Red Catalana de Vigilancia de SARS-CoV-2 en las aguas residuales, y es profesora asociada en la Universidad de Girona (Facultad de Ciencias, Departamento de Microbiología).

Univ. Lia Padilla Medina [Capítulo XXI]

Facultad de Psicología, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Regida por principios y valores que han forjado su interés en el comportamiento humano, ha realizado múltiples programas de voluntariado en centro geriátricos y misiones parroquiales como la casa provincial Salesiana de Quito. Actualmente cursa el octavo semestre de Psicología Clínica en la Universidad de Las Américas. Apasionada por la Salud Mental, con total compromiso y entrega a su formación profesional, contribuye en investigaciones científicas, como el proyecto «Malestar psicológico en la adultez emergente: *un estudio longitudinal» (CORE) y Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative Data for the Ecuadorian Population*. En lo académico, se desempeña como ayudante de cátedra y realiza sus prácticas pre-profesionales en la Red Ecuatoriana de Psicología por la Diversidad (REPsiD).

MSc. Lila Adana-Díaz [Capítulo XXI]

Escuela de Psicología, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Psicóloga clínica y educativa infantil y juvenil, docente e investigadora en la Universidad de Las Américas. Sus principios y valores, definidos por el compromiso social, el carácter crítico y la defensa de derechos humanos, le han llevado a dirigir y colaborar en varios proyectos comunitarios en situaciones de crisis, como el terremoto de Ecuador de 2016 y el paro de 2019, o en comunidades con necesidades, como Simiatug, 2016-2017, Nono, 2016-2019, y CEAM Patronato San José, 2019-2020.

Lleva ejerciendo como psicóloga infantil y adolescente en práctica privada realizando evaluaciones psicológicas y neuropsicológicas, además de terapia desde el modelo cognitivo-conductual, desde 2012. Actualmente, es estudiante de PhD en Neurociencias por la Universidad de Salamanca, Magíster en Psicología Clínica Infanto Juvenil, Magíster en Lectura y Comprensión de Textos y Licenciada en Psicología.

Ha colaborado en diferentes investigaciones tanto nacionales como internacionales. Sus líneas de interés son los trastornos del neurodesarrollo en población infanto juvenil, y los trastornos neurodegenerativos en el adulto mayor. Es miembro del grupo de investigación Cerebro, Emoción y Conducta (CEC) y pertenece a la Red Iberoamericana de profesionales en salud mental y neurociencias. Ha participado en congresos nacionales e internacionales. Es autora de varias publicaciones científicas tanto en español como en inglés.

Cuenta con la acreditación internacional en la aplicación clínica de las pruebas diagnósticas en el Trastorno del espectro del autismo (ADIR y ADOS) desde 2015. Además, desde 2017, tiene la certificación en Terapia Cognitivo Conductual en los Trastornos de Ansiedad, Depresión, Suicidio y Trauma nivel básico y avanzado, por el Beck Institute. Y el certificado del curso de introducción ESDM, avalado por el UC Davis Mind Institute, desde 2021.

Univ. Lesly Ayala Calderón [Capítulo XXIII]

Estudiante de medicina, décimo semestre, Universidad Central del Ecuador

Desde 2017, participa activamente en la Asociación Científica de Estudiantes de Medicina de la misma universidad (ASOCEM UCE). Durante el período 2019-2020, ha organizado y dirigido el Comité Permanente de Evaluación y Desarrollo Científico (CPEDEC) en calidad de directora local. Dentro de este comité preparó, junto con otros estudiantes, cursos, foros de discusión y diversos materiales de difusión científica.

También es miembro de la Sección de Jóvenes para la Epilepsia (YES) en Ecuador, para la cual elaboró material informativo sobre mitos y verdades de la epilepsia. Actualmente, forma parte de su equipo de investigación.

Participó en el Congreso Científico Internacional Paraguay 2020, en calidad de coautora en el Concurso de Protocolos de Investigación. También en las trivias grupales de CPEM CCI 2020, obteniendo el segundo lugar.

Dra. Liliana Torres [Capítulo XXXI]

Hospital Gineco Obstétrico Isidro Ayora, Quito, Ecuador

Médica por la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador, y especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Realizó el internado rotativo en el Hospital Docente Ambato y la medicatura rural en el Hospital General de Orellana. Cursó su posgrado en el Hospital de especialidades Carlos Andrade Marín, Hospital de especialidades Eugenio Espejo y Hospital Enrique Garcés. Actualmente se desempeña como médica tratante en unidad de cuidados intensivos maternos del hospital Isidro Ayora.

Dr. Luis Javier Unigarro Quiñónez [Capítulo XXXI]

Facultad de posgrados, Universidad Central, Quito, Ecuador

Inició estudios de tercer nivel en la Universidad Central del Ecuador, Facultad de Medicina, obteniendo el título de Doctor en Medicina y Cirugía en el año 2004. Luego de realizar su medicatura rural en el Subcentro de Salud de Fátima en la provincia de Pastaza, inició su especialidad como ganador de concurso de mérito y oposición en la Universidad Central del Ecuador, donde obtuvo su título de cuarto nivel como Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva en el año 2011. Posee un diplomado en salud familiar emitido por la Universidad Central Ecuador en el año 2006. Ha trabajado como médico especialista en el área de terapia intensiva de prestigiosas casas de salud tanto privadas como públicas, entre ellas el Hospital de las Fuerzas Armadas de Quito, el Hospital de los Valles y el Hospital de Clínicas Pichincha. Actualmente es médico tratante del área de cuidados intensivos del Hospital Gíneco-Obstétrico Isidro Ayora de Quito y líder del área de cuidados intensivos del Hospital Oncológico SOLCA de Quito. Apasionado de la academia y la docencia, ha publicado múltiples trabajos como autor y coautor en revistas tanto nacionales como internacionales. Ha participado como expositor invitado y presentador de trabajos en varios congresos relevantes de la medicina crítica a nivel latinoamericano, y trabaja como profesor de los posgrados de Emergencia, Terapia intensiva y Medicina Crítica de la Universidad Central del Ecuador.

Dr. Manuel Calvopiña Hinojosa, Ph. D. [Capítulo XXVIII]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Investigador-docente, miembro del grupo OneHealth y profesor de Medicina Tropical e Investigación en la Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador. Médico graduado en la Universidad Central del Ecuador. PhD en Ciencias de la Salud por la Escuela de Medicina de la Universidad de Kochi-Japón. Máster (MSc) en Medicina Tropical por la London School of Hygiene and Tropical Medicine de la Universidad de Londres, Reino Unido. Diploma en Tropical Medicine (DTM&H) por la misma universidad. Tiene más de 64 publicaciones en revistas indexadas internacionales y nacionales, dos libros sobre terapéutica antiparasitaria y tres capítulos en el libro *Fundamentos de Farmacología Médica*. Actualmente dirige proyectos, investigaciones y publicaciones en varios aspectos de las enfermedades infecciosas y no infecciosas tropicales: amphimeriasis, leishmaniasis, oncocercosis, paragonimiasis, parasitosis intestinales, enfermedad de Chagas, demodex folliculorum, fascioliasis, hidatidosis, mordedura de serpientes, entre otros.

Dr. Marco Coral Almeida, Ph. D. [Capítulo XXXVI]

Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico veterinario y zootecnista por la Universidad Central del Ecuador. Obtuvo varias becas por parte de la Cooperación técnica Belga (CTB-ENABEL) y la Dirección General para el Desarrollo (DGD) para participar en varios programas de posgrado en el Instituto de Medicina Tropical de Amberes, Bélgica (ITM-ITG-IMT), donde obtuvo su título de Master of Science en Salud Animal Tropical orientada a epidemiología y se formó en Análisis cualitativo y cuantitativo de riesgos para la Salud Pública y Salud Veterinaria (QRA). Además obtuvo su título doctoral en Ciencias Veterinarias (PhD) en la Universidad de Gante, Bélgica. Actualmente es investigador científico y docente en la Universidad de Las Américas de Quito, donde forma parte del grupo multidisciplinario de investigadores One Health Research Group. Es editor adjunto de la prestigiosa revista *PLOS Neglected Tropical Diseases* y autor de varias publicaciones en revistas científicas de alto impacto.

Dentro de su experiencia profesional, formó parte del Centro Internacional de Zoonosis (CIZ) de la Universidad Central, donde participó como investigador asociado en varios proyectos sobre enfermedades humanas y animales, zoonosis de importancia y enfermedades desatendidas, como brucelosis, tuberculosis bovina, fasciolasis, cisticercosis y enfermedades transmitidas por vectores. Este proceso le permitió recorrer casi en su totalidad las áreas rurales y urbanas del Ecuador, investigando las epidemiologías humana y animal. Actualmente, dentro de su trabajo científico en la UDLA, cuenta con la ejecución, dirección y colaboración de varios proyectos en temas relacionados con la epidemiología de enfermedades infecciosas y parasitarias en animales, humanos y zoonosis, resistencia antimicrobiana, salud pública, carga e impacto socio-económico de las enfermedades, enfermedades emergentes y reemergentes.

Dra. María Alejandra Marchán Matteucci [Capítulo XIV]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médica graduada de la Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, por la Universidad de Las Américas. Cumplió sus estudios secundarios en la Unidad Educativa Internacional Letort, formando parte de la primera promoción de Bachillerato Internacional, con obtención de Diploma.

Mantuvo experiencia en la materia de CAS (Creación, Acción y Servicio) en trabajo social con la Fundación Cristiano Esperanza en el apoyo a niños con parálisis cerebral. Realizó voluntariado en el Hospital Baca Ortiz, en el servicio de Oncología Pediátrica, donde compartió con niños diagnosticados con Leucemia para apoyo a sus padres en el cuidado.

Las prácticas en servicio a la comunidad antes mencionadas permitieron que se desarrolle la motivación para el estudio en la carrera de medicina, durante la cual inicia proyectos en la Asociación de Estudiantes de Medicina (AEMPPI) como Oficial Local de Derechos Humanos y Paz (LORP). Estuvo a cargo de proyectos como Teddy Bear Hospital UDLA, SCORP–UDLA Unidos por Somalia, Caminos de paz, entre otros. Por su participación en la Asociación aplicó a un intercambio de investigación en Santa Catarina, Brasil (2017), donde ejecutó pasantías experimentales en el laboratorio de la Universidad de Univille, Campus Bom Retiro Joinville, con tutorías de Paulo Henrique Condeixa de França y Rosaneide Campos Deglmann.

Realizó su año de internado rotativo en Hospital IESS San Francisco de Quito, y su año de medicatura rural en el Centro de Salud tipo B Pimampiro, Imbabura. Allí se encontró en primera línea contra la emergencia ocasionada por el COVID-19, razón por la cual detalla parte de su experiencia en este libro.

Dra. María Camila Medina Araque [Capítulo XLIV]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médica cirujana, terminó su carrera de Medicina en Ecuador en la Universidad de Las Américas. Ha realizado varios cursos de formación continua en diferentes ramas médicas en una de las mejores universidades de Iberoamérica: la Universidad Nacional Autónoma de México.

Durante la pandemia del COVID-19 colaboró con uno de los mejores y más reconocidos internistas de la ciudad de Ambato, brindando apoyo en la atención integral de pacientes positivos para dicha enfermedad.

Actualmente se desempeña como Médica Auditora en el área de convenios en el hospital de especialidades oncológicas más importante del país. Apasionada por la Medicina, su área de interés es la Oncología, específicamente en pacientes pediátricos.

Dra. María José Rosero Rea [Capítulo VI]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médica cirujana por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas. Realizó su internado en el Hospital General San Francisco de Quito, desenvolviéndose además como líder de sus compañeros de internado. Estudiante con alto rendimiento académico, lo que le permitió laborar como médica rural en su ciudad natal, Ibarra. Durante los seis primeros meses de la pandemia por COVID-19, se desenvolvió en la atención médica, prevención y promoción de la salud en comunidades rurales indígenas kichwa karanki de La Esperanza y en el Grupo de Caballería Mecanizado Número 36 Yaguachi (Fuerzas Armadas del Ecuador), quienes la reconocieron por su atención médica.

Ha realizado diversos cursos de formación continua y ha sido intérprete de brigadas médicas realizadas por Shoulder to Shoulder Foundation y Timmy Global Health en zonas rurales del país, lo que le ha permitido desenvolverse en la práctica profesional.

Actualmente se encuentra cursando la Maestría en Seguridad y Salud Ocupacional en la Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador.

Dra. María de Lourdes Noboa Lasso [Capítulos XV, XXXVII, XLII y XLV]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médica Cirujana General por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas. Nacida y residente en Quito, Ecuador. Comprometida con la realización de labor social y ayuda humanitaria de grupos vulnerables. Durante su vida estudiantil, formó parte de la Federación Internacional de Asociaciones de Estudiantes de Medicina (IFMSA, por sus siglas en inglés) como Oficial Local de Derechos Humanos y Paz por parte de la UDLA. Ello le permitió la realización de varios proyectos para estudiantes de Medicina y para la comunidad en general.

Fue parte del equipo que organizó la Feria de Salud del Barrio la Bota – Quito, para brindar atención de salud a grupos comunitarios de nivel socioeconómico bajo. Este proyecto estuvo compuesto por la participación de estudiantes de Medicina y Fisioterapia, a través del programa de Vinculación con la Comunidad de la UDLA.

Realizó su año de internado rotativo de Medicina en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo (HEEE) en Quito, Ecuador. Fue nombrada representante de los Internos Rotativos de Medicina de este hospital durante su año de internado, por lo cual formó parte del Comité de Coordinación Asistencial Docente (COMCAD) del HEEE durante el mismo período.

Ha participado como estudiante y profesional en brigadas médicas en la zona rural de Santo Domingo de los Tsáchilas, organizadas por la Universidad de Kentucky, Estados Unidos, a través de la Fundación Hombro a Hombro en Ecuador, y a nivel internacional con la Fundación Shoulder to Shoulder.

Realizó su año de Medicatura Rural (2019-2020) para el Ministerio de Salud Pública (MSP) del Ecuador en la parroquia Guangaje, provincia de Cotopaxi. Allí atendió en primera línea la pandemia por COVID-19. En el mes de julio de 2020, formó parte como organizadora y asistente del I Curso Internacional de actualización en patologías más frecuentes COVID-19, organizado por COEXPO y avalado por la Escuela de Medicina de la Universidad San Francisco de Quito, la Asociación Nacional de Médicos Rurales y el MSP del Ecuador.

Durante este año de medicatura rural, se involucró directamente con los problemas de la comunidad. Colaboró con la Fundación Internacional de Timmy Global Health, brindando atención médica y combatiendo la desnutrición crónica en niños, al igual que otras enfermedades prevalentes en la parroquia. Fue parte de la organización del proyecto You Learn, They learn, que tuvo como objetivo recoger recursos de manera oportuna para mejorar la salud, alimentación y educación de varios niños de la parroquia Guangaje.

Actualmente se encuentra cursando la Maestría de Gerencia en Instituciones de Salud en la UDLA, con una beca académica. Cabe destacar su interés por permanecer en constante innovación y formación tanto académica como personal. Desea expresar su agradecimiento a Dios por estar siempre presente en su vida y le pide su bendición para todos los lectores de este libro.

Dra. María Nathalie Arroyo R. [Capítulo XXVI]

Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Médica graduada en la Facultad de Medicina de la PUCE en el año 2017. Realizó sus prácticas de internado en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas Nº 1, y su año de medicatura rural en la ciudad de Quito, en el Centro de Salud Playa Rica. Graduada como mejor egresada de su promoción. Actualmente cursa su segundo año de especialidad en Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor en la PUCE.

Univ. Mariam Mushtaq [Capítulo XXX]

Colegio de Ciencias de la Salud, Universidad San Francisco de Quito

Actualmente, estudiante de cuarto año de Medicina en la Universidad San Francisco de Quito. Se desempeña como Vicepresidenta de la Asociación de Estudiantes de Medicina de esa institución. Sus intereses incluyen enfermedades infecciosas, hematología y oncología clínica.

Dr. Mario Rubio Neira [Capítulo XIV]

Hospital Pediátrico Baca Ortiz, Sociedad Ecuatoriana de Pediatría, Quito, Ecuador

Graduado de Doctor en Medicina y Cirugía en la Universidad Central del Ecuador, en el año 2004. Realizó su internado rotativo en el Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, y el año de medicatura rural en el Subcentro de Puerto Quito, provincia de Pichincha. Cuenta con experiencia de trabajo en el sector público y privado (Hospital Pediátrico Baca Ortiz y Hospital Oncológico SOLCA) al terminar la carrera de Medicina. De 2008 a 2011, realiza la especialización en el área de pediatría por la Universidad Internacional del Ecuador, con trabajo asistencial en los hospitales Metropolitano y Patronato Sur. Al terminar la especialidad, permanece trabajando en el área de cuidados intensivos pediátricos y neonatales en el Hospital Metropolitano de Quito, con el cargo de Supervisor, desde el año 2011 hasta el año 2012, y posteriormente como pediatra en las áreas de cuidados intensivos de cirugía cardiaca en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz hasta el año 2014.

Desde marzo de 2014 hasta marzo de 2016, realiza la subespecialidad de Cardiología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría, en la ciudad de México. Obtiene el título de Cardiólogo Pediatra por la Universidad Nacional Autónoma de México. Desde mayo de 2016 hasta abril de 2020, desempeña sus actividades como cardiólogo pediatra en el Hospital Carlos Andrade Marín, en donde es nombrado Jefe de la Unidad Técnica de Pediatría, cargo que desempeña hasta septiembre de 2019. Actualmente se encuentra trabajando como cardiólogo pediatra en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, en donde además es Jefe del Servicio de Cardiología Pediátrica hasta la actualidad. Miembro de la Sociedad Ecuatoriana de Pediatría y parte de la actual directiva (2020-2022).

Dr. Miguel Angel García [Capítulo XLVIII]

Grupo de Investigación One Health, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Licenciado en Biología y Doctor en Ciencias por la Universidad de Extremadura, España. Realizó un postdoctorado de cinco años en la Emory University School of Medicine. Luego de 10 años de investigación en el área de la Neurobiología, desde 2016 ha venido trabajando en proyectos de investigación en el área de One Health relacionados con tuberculosis, enfermedades zoonóticas y COVID-19.

Dr. Nikolaos C. Kyriakidis, Ph.D [Capítulos X y XXXV]

Facultad de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Biólogo por la Universidad Nacional y Kapodistriana de Atenas, Grecia. Ph. D. en Inmunología de la Escuela de Medicina de la Universidad de Atenas, con la calificación *Cum laude*. Sus estudios doctorales estuvieron enfocados en los mecanismos patogénicos que rigen el desarrollo de las enfermedades autoinmunes. Durante sus estudios doctorales, fue becado por la Sociedad Griega de Reumatología y el programa Heracleitus II, que fue cofinanciado por la Unión Europea y Grecia.

Posteriormente, realizó un *Postdoctoral Fellowship* durante tres años y medio en la Unidad de Reumatología Experimental del Departamento de Medicina del Instituto Karolinska de Estocolmo, Suecia, donde recibió una beca por el Fondo de los 80 años del Rey Gustaf V de Suecia.

En la actualidad, cuenta con varias publicaciones en revistas prestigiosas de alto impacto. Durante los últimos cuatro años, ha trabajado como docente e investigador de la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas, Quito. Forma parte del grupo de investigación One Health y cuenta con varias colaboraciones con grupos internacionales.

Como investigador en ciencias básicas, su interés se centra en la Inmunología y las vías de señalización que rigen la regulación del sistema inmunológico. Su investigación tiene como objetivo identificar moléculas clave participantes en los puntos de control regulatorios del sistema inmunológico, las cuales podrían convertirse en excelentes candidatas a dianas terapéuticas en diferentes enfermedades.

Dr. Óscar Ojeda Paredes [Capítulo XII]

Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Hospital de especialidades Eugenio Espejo, Quito, Ecuador

Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central del Ecuador en el año 2004. Fue residente asistencial del servicio de cirugía vascular del Hospital Eugenio Espejo durante cuatro años. Luego se especializó en Cirugía Vascular Periférica y en Flebología en Buenos Aires, Argentina, en 2014.

En 2015 viajó a Estados Unidos, donde hizo un *Fellow* en Cirugía Vascular y Endovascular en New York, en el prestigioso Albany Medical Center, y realizó dos pasantías en la Cleveland Clinic y en el New York Langone Medical Center, dos de los hospitales más prestigiosos en cirugía vascular de los Estados Unidos. En 2016 ganó una beca de excelencia por parte de la Sociedad de Cirugía Vascular de EE.UU y tuvo la oportunidad de realizar una pasantía en la Clínica Mayo en Rochester, Minnesota. En 2019 le fue otorgado el grado de Fellow por parte del American College of Surgeons.

Actualmente se desempeña como médico tratante de Cirugía Vascular del Hospital Eugenio Espejo y es docente del posgrado de Cirugía Vascular y Endovascular de la PUCE. Es conferencista permanente de la Sociedad de Cirugía Vascular de EE.UU. y del Veith Symposium, el evento más grande del continente en esta especialidad. Autor de varios libros de texto y manuales de referencia a nivel nacional e internacional.

Dr. Pablo Santillán R. [Capítulo XXVI]

Universidad Central del Ecuador, Instituto Nacional de Perinatología (INPer) México

Médico graduado en la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador (UCE), especialista en Anestesiología. Fellow en Anestesia Obstétrica en embarazo de alto riesgo por el INPer UNAM. Realizó un diplomado en ecografía crítica en la Universidad Panamericana de la Ciudad de México. Es instructor de simulación en paciente obstétrica en el Center for Medical Simulation Insimed, Colombia. Es coordinador latinoamericano de Maternal Fetal Life Support. Instructor de Vía Aérea EVAL, capítulo Ecuador. Actualmente es profesor de Anestesia Obstétrica en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Miembro de la Sociedad Americana de Anestesia Obstétrica y Perinatal de la Sociedad Mexicana de Anestesia Obstétrica. Delegado ecuatoriano de la Sociedad de Anestesia Obstétrica para CLASA. Ha participado como conferencista en congresos latinoamericanos durante la época de pandemia.

Dra. Paola Abedrabbo-Figueroa [Capítulos XVIII, XXVIII y XXXIII]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Egresada de la Universidad de Las Américas del Ecuador con el título de Médica Cirujana. Realizó el internado rotativo de medicina en el Hospital San Francisco de Quito IESS, 2020-2021. Redactó la tesis: *Análisis epidemiológico de los accidentes ofídicos en el Ecuador desde el año 2001 al 2018 basados en egresos hospitalarios y mortalidad según la base de datos del INEC*. Envió un artículo para publicación en *Journal: Toxicon*, con el título: "Snake Antivenom production in Ecuador: implementation and an unplanned cessation leads to a call for a renaissance". Actualmente, está en busca de una especialidad médica en el área de Anestesiología.

Dra. Paola Solis Pazmiño [Capítulo XIX]

Stanford Hospital University, California, EE.UU.

Médica por la Facultad de Medicina de la Universidad Central. Durante su último año en la escuela de Medicina, se capacitó en revisiones sistemáticas y metaanálisis en la Unidad de Conocimiento, Evaluación e Investigación (KER) de Mayo Clinic, EE.UU. Luego de esta formación, junto con médicos de Estados Unidos, Ecuador, Colombia y Perú, decidió formar un grupo llamado CaTaLiNA (Cáncer Tiroides en Latinoamérica), que tiene como objetivo generar conocimiento en torno a la enfermedad tiroidea y capacitar a estudiantes de Medicina en habilidades clínicas y de investigación.

Actualmente, forma parte de la Stanford Hospital University, California, EE.UU., donde realiza investigación preclínica y clínica en el Departamento de Otolaringología - Cirugía de Cabeza y Cuello.

Dr. Patricio S. Espinosa, MPH, FANN [Capítulo XIII]

Hospital regional de Boca Ratón, Charles E. Schmidt College of Medicine, Boca Ratón, Florida

Jefe de Neurología del Marcus Neuroscience Institute (MNI) del Hospital Regional de Boca Ratón, Director del Programa de Residencia de Neurología y Sistema de Salud Bautista en el Charles E. Schmidt College of Medicine, Director Médico de The Louis and Anne Green Memory & Wellness Center, Florida Atlantic University.

Recibió su doctorado en Medicina por la Universidad Central del Ecuador en 2000, y una Beca Fullbright para completar una Maestría en Salud Pública en la Universidad Johns Hopkins, Baltimore, MD en 2002. En 2003, completó su postdoctorado en Demencia en el Centro de Investigación de la Enfermedad de Alzheimer de la Universidad de Kentucky, seguido de una pasantía y residencia en Neurología en la Universidad de Kentucky, donde se desempeñó como Jefe de Residentes en el Departamento de Neurología. Completó una beca en Neurofisiología, Epilepsia y Trastornos del Sueño en el Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA en 2008.

Está certificado en Neurología por la Junta Estadounidense de Psiquiatría y Neurología desde 2009, y certificado en Neuroimagen por el United Council for Neurological Subspecialties. Es autor habitual de publicaciones científicas para revistas médicas y presenta sus investigaciones en todo el mundo. Es miembro de juntas asesoras y editoriales científicas. Además, es Director de la International Neurological Foundation, que brinda atención neurológica en áreas remotas de Ecuador. Él y sus colegas tienen una clínica neurológica en curso durante los últimos 12 años en la ciudad de Tena, en la región amazónica, donde no hay neurólogos. Realiza su práctica clínica académica en Boca Ratón, Florida, donde brinda atención neurológica de vanguardia y compasiva.

Dra. Simone Cordovez Macías, MSc. [Capítulo XLII]

Escuela de Medicina, Universidad de las Américas, Quito, Ecuador

Médica por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas. Estudiante destacada, con gran potencial. Realizó un semestre de prácticas hospitalarias en el Centre Hospitalier de Eu en Francia. Su año de internado rotativo lo cursó en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo de Quito, y su medicatura rural en el cantón Jipijapa, provincia de Manabí.

Formó parte, durante dos años consecutivos, de la Asociación de Estudiantes de Medicina Para Proyectos e Intercambios (AEMPPI-UDLA), desenvolviéndose como Oficial Local de Intercambios entrantes y salientes (LEO-OI). A través de esta experiencia, gestionó el intercambio y prácticas preprofesionales de 12 estudiantes. Participa activamente en proyectos investigativos llevados a cabo por el One Health Research Group de la Universidad de Las Américas.

Finalizó exitosamente su maestría en Investigación y Docencia Universitaria en la Universidad Europea de Madrid, obteniendo felicitaciones de sus maestros y tutores. Se encuentra en proceso de certificación como Médica General en Francia.

Prof. Rasa Zalakeviciute, Ph.D. [Capítulo XLII]

Facultad de Ingenierías y Ciencias Aplicadas, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Es Ingeniera Ambiental (postdoc, Universidad de Cornell, EE. UU., y Ph. D., Universidad Estatal de Washington, EE. UU.). Se especializa en el monitoreo de la contaminación del aire urbano, la micrometeorología y las mediciones de flujo de covarianza de Eddy de gases traza y partículas. También tiene dos maestrías, una en Ingeniería Ambiental e Infraestructura Sostenible (Instituto Real de Tecnología, Suecia) y otra en Ecología (Universidad de Vilnius, Lituania), donde trabajó en proyectos relacionados con el cambio climático.

Actualmente, trabaja en la Universidad de Las Américas en Quito, Ecuador, donde imparte clases de Ingeniería Ambiental a nivel de pregrado y clases de Salud Ocupacional a nivel de posgrado. Lidera investigaciones sobre monitoreo de la calidad del aire, mapeo de contaminación urbana, radiactividad, cambio climático, entre otros.

Es miembro de tres grupos de investigación de la Universidad, Codirectora del grupo BIOMAS (Biodiversidad, Medio Ambiente y Salud) y miembro de los grupos de investigación DUTL (Urban Dynamics in Latin America) y SI2Lab (Smart and Interactive Systems).

MSc. Raúl Fernández [Capítulo V]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Estadístico. Estudios de pregrado en la Escuela Politécnica Nacional y postgrado en la Universidad de Edimburgo, Reino Unido, con especialidad en Estadística y Ciencia de Datos. Cuenta con amplia experiencia en el desarrollo de proyectos de Big Data y Ciencia de Datos. Actualmente se desempeña como investigador invitado de la Universidad de Las Américas en el grupo One Health, contribuyendo al desarrollo de directrices de contención de la pandemia basadas en la explotación de grandes volúmenes de información, así como el diseño de modelos matemáticos avanzados. Previo a su rol de investigador, se desempeñó como experto analítico en la banca ecuatoriana.

Dr. Renato Silva Jara [Capítulo XXV]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico por la Facultad de Medicina de la Universidad de las Américas. Realizó su año de internado en el Hospital de Especialidades de las Fuerzas Armadas de Quito, además colaboró como interno rotativo en el Hospital Básico Militar BS17 en la ciudad del Puyo, donde impartió valiosas conferencias sobre medicina preventiva y soporte vital básico a todo el personal militar de la localidad. Su año de medicatura rural lo realizó en la comunidad San Miguel de Pomachaca, provincia de Chimborazo, donde ejerció el cargo de Director. En el año de su gestión, se destaca su colaboración en la reducción significativa de embarazos no deseados, muertes maternas y violencia contra la mujer.

En la actualidad trabaja como médico ocupacional en el hospital oncológico SOLCA núcleo Tungurahua, donde lleva a cabo varios proyectos para erradicar el contagio intrahospitalario de COVID-19.

Dr. Rolando Javier Chiluisa Alomía [Capítulo XXXI]

Hospital General IESS Quito Sur, Quito, Ecuador

Médico Especialista en Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Inició estudios de tercer nivel en la Universidad Central del Ecuador en el año 2004. Fue ganador de una beca para continuar sus estudios superiores en la Escuela Latinoamericana de Medicina ELAM en Cuba, donde obtuvo el título de Doctor en Medicina en el año 2012. Realizó su medicatura rural en el Hospital Sagrado Corazón de Jesús, perteneciente al área 2 de la Dirección provincial de Salud de Los Ríos. Apoyo a la actividad de trasplantología en Ecuador como Técnico Médico responsable de Coordinación de trasplante en la zona 1, en la ciudad de Quito.

Ganador del concurso para residencia en el Hospital Pediátrico Baca Ortiz, donde se desempeñó como Médico Residente Asistencial en el área de Cuidados Intensivos Pediátricos. Ganador de concurso de mérito y oposición en la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, donde obtuvo su título de cuarto nivel en el año 2020. En la actualidad se desempeña como médico en la unidad de Cuidados Intensivos en el Hospital General IESS Quito Sur y en el Hospital Oncológico Solca Núcleo Quito. Ha participado en manejo activo de pacientes con patología pulmonar por SARS-COV-2.

Dra. Samanta Estefanía Landázuri Navas [Capítulos I, VI, VIII, XV, XXXVII, XLI y XLV]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Egresada con título de Médica Cirujana por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas. Estudiante con alto rendimiento académico dentro de su generación. Realizó el año de internado en el Hospital Metropolitano de Quito, participando en importantes brigadas médicas en zonas rurales del país.

Completó el curso de investigación y metodología en la Universidad Internacional de la Florida, realizando una exposición de su trabajo de investigación en el Scholarly Showcase Booklet del West Kendall Baptist Hospital en Florida. Cuenta con la certificación de

expositora de su investigación en el Congreso de Cardiología Chest Summit en Tailandia. Participó como asistente de Cátedra en el curso de Introducción al Método Científico e Investigación Clínica de las Universidad de Las Américas. Ha participado en varias publicaciones como investigadora adjunta de varios proyectos en Salud Pública, con OneHealth Research Group.

Cuenta con la certificación por su participación en cursos de actualización sobre el SARS-CoV-2 y COVID-19 brindados por la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford y La Organización Mundial de la Salud. Actualmente se encuentra en el proceso de certificación como Médica Cirujana en Estados Unidos. Quisiera expresar su inmenso agradecimiento a Dios, su familia, su esposo, Jenny Jácome y Alianza familiar por el apoyo incondicional.

Dr. Sebastián Encalada Vásconez [Capítulo XXXIII]

Escuela de Medicina, Universidad de Las Américas, Quito, Ecuador

Médico por la Facultad de Medicina de la Universidad de Las Américas. Fue el segundo mejor egresado de su promoción. Cursó su año de internado en uno de los más prestigiosos hospitales de Quito, el Vozandes. Por su gran desempeño tanto académico como profesional, fue elegido como el mejor interno rotativo de su año.

Su entrega a la profesión y pasión por ayudar a los demás lo han llevado a participar de forma activa en varias brigadas médicas, como en Medical Mission Ecuador, donde se realizan cirugías gratuitas a personas de escasos recursos cada año con médicos estadounidenses reconocidos mundialmente en las áreas de Cirugía General, Cirugía Plástica y Ginecología.

También, gracias a la fundación Misión Cristiana de Salud y al hospital Vozandes de Quito, pudo ser parte importante de las brigadas médicas de Traumatología, para dar un mejor futuro a niños con parálisis cerebral, realizando cirugías únicas en el país.

Su año de salud rural lo llevó a cabo en la provincia de Tungurahua, muy cerca de su ciudad natal, Ambato. Allí fue médico de primera línea en la pandemia contra la enfermedad COVID-19. Actualmente es residente en el Hospital Vozandes de Quito en el servicio de Traumatología, y es parte del equipo de investigación en docencia del mismo. Al momento se encuentra realizando importantes investigaciones en el área hospitalaria.

Dra. Tannya Lozada Montero [Capítulo XLVII]

Directora General de Investigación de la Universidad de Las Américas

Su carrera la inició en la Universidad Católica, donde estudió Biología. Su posgrado lo realizó en el exterior, su Maestría en la Universidad de Aarhus, Dinamarca, y su Doctorado en Agroecología y Agricultura Sustentable, en la Universidad de Goettingen, Alemania. Ha laborado en entidades públicas y privadas, colaborando en proyectos de carácter ambiental. Asimismo, ha sido académica, y su última etapa la ha desarrollado en la UDLA; actualmente, en el marco de la investigación sobre COVID-19.

Dr. Víctor Hugo Pinos [Capítulo XVI]

Derma AID Centro Dermatológico de Alta Especialidad

Profesional graduado como Médico General en la Universidad Central del Ecuador en el año 2004. Posteriormente ganó una beca del Ministerio de Salud Pública y se especializó como dermatólogo en el año 2009 en el Instituto Superior de Postgrado de la misma Universidad.

Realizó las siguientes certificaciones: Dermatoscopia en la Academia Española de Dermatología y Venereología; Dermatología Pediátrica en la Universidad Autónoma de México; Fellow en Trasplante de Pelo en el Instituto del Dr. Alex Ginzburg en Israel.

En sus primeros años como especialista, devengó su beca en la ciudad de Orellana y en Santo Domingo de los Tsáchilas. En el año 2011, ganó el primer lugar del concurso de méritos y oposición para el cargo de médico tratante en Dermatología y Jefe de Servicio del Hospital San Francisco del IESS, en donde laboró por cinco años. Ha sido autor de varios artículos científicos en revistas de alto impacto, ha escrito varios capítulos de libros y también ha participado como expositor y coordinador de simposios en varios congresos nacionales e internacionales de la especialidad.

Actualmente es médico tratante del Hospital Metropolitano de la ciudad de Quito y vicepresidente de la Sociedad Ecuatoriana de Dermatología. Además se desempeña como docente del postgrado de dermatología en la misma universidad donde forjó su carrera. Sus áreas de interés son: detección temprana del cáncer de piel, dermatología pediátrica, alopecias y enfermedades cutáneas de alta complejidad. En la actualidad, se encuentra realizando un Máster en Tricología y Trasplante capilar en la Universidad de Alcalá.

Dr. Xavier Mantilla Pinto [Capítulo XXVI]

Anestesiólogo Cardiotorácico y Pediátrico del Hospital Metropolitano, Quito-Ecuador

Fellowship en Anestesia Cardiotorácica en el Instituto de Cardiología Fundación Cardio-Infantil Bogotá Colombia (2010-2011); Entrenamiento en Ecocardiografía Leipzig Herzzentrum Leipzig – Alemania (2013), Entrenamiento en Cuidados Intensivos Pediátricos y Cirugía Cardíaca, Massachusetts General Hospital Boston- EEUU (2014), Diplomado en Anestesia Pediátrica, Universidad Católica de Chile (2019); Diplomado en Epidemiología e Investigación Clínica, Universidad del Rosario Bogotá-Colombia(2021); Magister en Gerencia en Salud UTPL (2006-2008); Magister en Gerencia de Instituciones de Salud, UDLA Ecuador (2021); Presidente de la Sociedad Ecuatoriana de Anestesiología (Pichincha)(2020-2022).

Referencias

Abdullahi, A., et al. 2020. «Neurological and Musculoskeletal Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Frontiers in Neurology* 11: 687. https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00687

Aboab, J., et al. 2006. «Relation Between PaO2/FIO2 Ratio and FIO2: a Mathematical Description». *Intensive Care Med.* 32 (10): 1494–7.

Abu-Rumeileh, S., et al. 2020. «Guillain–Barré Syndrome Spectrum Associated with COVID-19: An Up-To-Date Systematic Review of 73 Cases». *Journal of Neurology* 268: 1–38.

Accinelli, R., y J. León. 2020. «At High Altitude COVID-19 Is Less Frequent». *Archivos de Bronconeumología* 56 (11): 760-61. doi: 10.1016/j.arbres.2020.06.015

«Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition». 2012. *JAMA* 307 (23): 2526–2533. doi: 10.1001/jama.2012.5669

Adamson, G. D., et al. 2018. «International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: World Report on Assisted Reproductive Technology, 2011». *Fertility and Sterility* 110 (6): 1067–80. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.039

Addi, R. A., A. Benksim, y M. Cherkaoui. 2020. «Sexuality and Fertility in the Time of COVID-19». *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 11 (4): em00741. https://doi.org/10.5799/jcei/8211

Asociación Española de Pediatría - AEP. 2020, julio 22. «las vacunas contra el Sars-Cov-2 (COVID-19) basadas en vectores de adenovirus son seguras, bien toleradas e inmunógenas». https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/COVID-19-vacunas-adenovirus-oxford1

Ahmed, F. 2012. «Headache Disorders: Differentiating and Managing the Common Subtypes». *British Journal of Pain* 6(3): 124–132. https://doi.org/10.1177/2049463712459691

Ahmed, W., et al. 2020a. «First Confirmed Detection of SARS-CoV-2 in Untreated Wastewater in Australia: A Proof of Concept for the Wastewater Surveillance of COVID-19 in the Community». *Science of the Total Environment* 728: 138764. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138764

—. 2020b. «Decay of SARS-CoV-2 and Surrogate Murine Hepatitis Virus RNA in Untreated Wastewater to Inform Application in Wastewater-Based Epidemiology». *Environ Res.* 191: 110092. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.110092

Al-Ani, F., S. Chehade y A. Lazo-Langner. 2020. «Thrombosis Risk Associated with COVID-19 Infection. A Scoping Review». *Thrombosis Research* 192: P152-60. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039

Alanio, A., et al. 2020. «Prevalence of Putative Invasive Pulmonary Aspergillosis in Critically Ill Patients with COVID-19». *Lancet Respir Med*. 1 8 (6):e48-9.

Alberca, R. W., et al. 2020. «Pregnancy, Viral Infection, and COVID-19». *Frontiers in Immunology* 11. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01672

Albert Picado DziedzomK. de Souza. 2020. «Diagnóstico de enfermedades tropicales desatendidas durante y después de la pandemia COVID-19».

Albiges, L., et al. 2020. «Determinants of the Outcomes of Patients with Cancer Infected with SARS-CoV-2: Results from the Gustave Roussy Cohort». *Nature Cancer* 1 (10): 965-75. https://doi.org/10.1038/s43018-020-00120-5

Alcalá Minagorre, P. J., et al. 2020. «Cambios a partir de COVID-19. Una perspectiva desde la pediatría interna hospitalaria». *Anales de Pediatría*. https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.06.004

Alcaldía Metropolitana de Quito. 2019. *Plan Metropolitano de Desarrollo y Ordenamiento Territorial*.

Alhazzani, W., et al. 2013. «Neuromuscular Blocking Agents in Acute Respiratory Distress Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials». *Crit Care*. 17 (2): R43.

—. 2020. «Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». *Intensive Care Med.* 46(5): 854-87.

Aliste, J., et al. 2020. «Recomendaciones para la ejecución de anestesia regional no obstétrica en perioperatorio de pacientes COVID-19». *Rev Chil Anest* [Internet]. 49(3. https://revistachilenadeanestesia.cl/revchilanestv49n03-08/

Alpaslan Kocamemi, B., et al. 2020. «SARS-CoV-2 Detection in Istanbul Wastewater Treatment Plant Sludges». *MedRxiv* 2020.05.12.20099358. https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099358

Al-Ramadan, A., et al. 2021. «Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19». *Neurology International* 13 (1): 102–119. https://doi.org/10.3390/neurolint13010010

Alvaré Alvaré, L. E., y M. C. Luis Álvarez. 2020. «Alerta sobre la infección por dengue en población pediátrica durante la pandemia de COVID-19». *Revista Cubana de Pediatría* 92.

Alviggi, C., et al. 2020. «COVID-19 and assisted reproductive technology services: Repercussions for patients and proposal for individualized clinical management». Reproductive Biology and Endocrinology 18 (1): 45. https://doi.org/10.1186/s12958-020-00605-z

Alvis, L. M., et al. 2020. *Associations between Adolescents' Prosocial Experiences and Mental Health During the COVID-19 Pandemic*. https://doi.org/https://doi.org/10.31234/osf.io/2s73n

Alvis, N., y M. Valenzuela. 2010. «Los QALYs y DALYs como indicadores sintéticos de salud». *Rev. Méd. Chile* 138 (2): 83–87. https://doi.org/10.4067/S0034-98872010001000005

Alzghari, SK., y VS. Acuña. 2020. «Supportive Treatment with Tocilizumab for COVID-19: A Systematic Review». *J Clin Virol* 127: 104380.

American College of Radiology. 2020. «ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection». https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID-19-Infection

American Diabetes Association, ADA. Diabetes and Coronavirus (COVID-19). Consulta 16 de noviembre de 2020. https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19

Aminian, A., et al. 2020. «COVID-19 Outbreak and Surgical Practice». *Annals of Surgery* 272 (1): e27-e29. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003925

Andersen, K. G., et al. 2020. «The proximal origin of SARS-CoV-2». *Nature Medicine* 26 (4): 450-52. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9

Anderson, E. J., et al. 2020. «Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults». *New England Journal of Medicine* 383: 2427-38. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028436

Anderson, R., et al. 2020. «How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?». *The Lancet* 395 (10228): 931–34. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30567-5

Andrew, G. 2014. *Bayesian Data Analysis* (3ra. ed.). Taylor y Francis Group. https://statisticalsupportandresearch.files.wordpress.com/2017/11/bayesian_data_analysis.pdf

Anklesaria, Z., et al. 2020. «Fatal Rhabdomyolysis in a COVID-19 Patient on Rosuvastatin». *Cureus* 12 (10): e11186. https://doi.org/10.7759/cureus.11186

Añazco, D., et al. 2021. «Publication rate and citation counts for preprints released during the COVID-19 pandemic: the good, the bad and the ugly». *PeerJ* 9: e10927. https://doi.org/10.7717/peerj.10927

Aouba, A., et al. 2020. «Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series». *Ann Rheum Dis.* 79 (10): 1381-2.

AP-HP press service. 2020. «Tocilizumab improves significantly clinical outcomes of patients with moderate or severe COVID-19 pneumonia» [Internet]. *Assistance Publique Hopitaux de Paris.* https://www.aphp.fr/contenu/tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-patients-moderate-or-severe-COVID-19

ARAHI. 2020. «Rapid Review of the literature: Assessing the infection prevention and control measures for the prevention and management of COVID-19 in health and care settings». 56. https://hpspubsrepo.blob.core.windows.net/hps-website/nss/2985/documents/1_COVID-19-rapid-review-ipc-for-COVID-19.pdf

Arastehfar, A., et al. 2020. «COVID-19-Associated Candidiasis (CAC): An Underestimated Complication in the Absence of Immunological Predispositions?». *J Fungi* 6 (4): 211.

Arbillaga, A., et al. 2020. «Fisioterapia respiratoria en el manejo del paciente con COVID-19: recomendaciones generales». Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

Arciniegas, D. B., y C. A. Anderson. 2004. «Viral encephalitis: Neuropsychiatric and neurobehavioral aspects». *Current Psychiatry Reports* 6 (5): 372–79. https://doi.org/10.1007/s11920-004-0024-x

Arcavi, L., y Benowitz, N. 2004. «Cigarette Smoking and Infection». *Arch Intern Med*. 164 (20): 2206-16. doi:10.1001/archinte.164.20.2206

Aries, J. A., et al. 2020. «Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients». *British Journal of Haematology* 190 (2): e64-e67. https://doi.org/10.1111/bjh.16852

Armenta Martínez, O. A., et al. 2011. «Modulación de la respuesta inmunológica durante el embarazo». *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 37 (2): 277-87.

Armijos, G., y J. Salazar. 2020. «Pruebas de laboratorio en pacientes con COVID 19» [Internet]. https://puceapex.puce.edu.ec/web/COVID-19-medidas-preventivas/wp-content/uploads/sites/6/2020/04/pruebas-de-laboratorio.pdf

Artigas, C., et al. 2020. «COVID-19 Pneumonia Mimicking Immunotherapy-Induced Pneumonitis on 18F-FDG PET/CT in a Patient Under Treatment With Nivolumab». *Clinical Nuclear Medicine*. https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000003152

Asadi-Pooya, A. A., y L. Simani. 2020. «Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review». *Journal of the Neurological Sciences* 413: 116832. https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832

AstraZeneca. 2020. *AZD1222 vaccine met primary efficacy endpoint in preventing COVID-19*. AstraZaneca. https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222hlr.html

Astuti, I., e Ysrafil. 2020. «Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response». *Diabetes y Metabolic Syndrome: Clinical Research y Reviews.* 14 (4): 407–12.

Atallah, B., S. Mallah, y W. AlMahmeed. 2020. «Anticoagulation in COVID-19». *European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy* 6 (4): 260–61. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa036

Aveyard, H., et al. 2020. «COVID-19 reinforces the importance of hand washing». *Journal of Clinical Nursing* 29: 15-16. https://www.researchgate.net/publication/340954863_COVID-19_reinforces_the_importance_of_hand_washing

Aubin, É., R. Lemieux, y R. Bazin. 2010. «Indirect inhibition of in vivo and in vitro T-cell responses by intravenous immunoglobulins due to impaired antigen presentation»«. *Blood* 115 (9): 1727-34.

Ayalon, L., et al. 2021. «Aging in Times of the COVID-19 Pandemic: Avoiding Ageism and Fostering Intergenerational Solidarity». *The Journals of Gerontology: Series B*. 76 (2): e49–e52. https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa051

Azim, D., et al. 2020. «Neurological Consequences of 2019-nCoV Infection: A Comprehensive Literature Review». *Cureus* 12 (6): e8790 https://doi.org/10.7759/cureus.8790

Baldacini, M., et al. 2020. «Concomitant haemorrhagic syndrome and recurrent extensive arterial thrombosis in a patient with COVID-19 and acute promyelocytic leukaemia». *British Journal of Haematology* 189 (6): 1054-56. https://doi.org/10.1111/bjh.16768

Balibrea, J., et al. 2020. «Manejo quirúrgico de pacientes con infección por COVID-19. Recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos». *Cirugía Española* 98 (5): 251–59. https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.03.001

Bambra, C., et al. 2020. «The COVID-19 pandemic and health inequalities». *J Epidemiol Community Health* 74 (11). https://doi.org/10.1136/jech-2020-214401

Bandyopadhyay, A., et al. 2020. «COVID-19 and tuberculosis co-infection: a neglected paradigm». *Monaldi Arch Chest Dis* [Internet]. 90 (3). https://www.monaldi-archives.org/index.php/macd/article/view/1437

Banerjee, D., y T. Rao. 2020. «Sexuality, sexual well being, and intimacy during COVID-19 pandemic: An advocacy perspective». *Indian Journal of Psychiatry* 62 (4): 418. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_484_20

Barker, J., D. Stenenens, y S. F. Bloomfield. 2001. «Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes». *J. Appl. Microbiol* 91: 7–21.

Bar-Or, I., et al. 2020. «Regressing SARS-CoV-2 sewage measurements onto COVID-19 burden in the population: a proof-of-concept for quantitative environmental surveillance». *MedRxiv*. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.26.20073569

Barrera, F., et al. 2020. «Prevalence of Diabetes and Hypertension and Their Associated Risks for Poor Outcomes in Covid-19 Patients». *Journal of the Endocrine Society* 4 (9): bvaa102. doi:10.1210/jendso/bvaa102

Barrett, S. L., M. et al. 2018. «Assessing subtypes of restricted and repetitive behaviour using the Adult Repetitive Behaviour Questionnaire-2 in autistic adults». *Molecular Autism* 9 (58): 1–10. https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s13229-018-0242-4

Basith, S., et al. 2011. «Toll-like receptor modulators: A patent review (2006-2010)». *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 21 (6): 927–944. https://doi.org/10.1517/13543776.2011.569494

Basso, N. 2018. «Sistema renina-angiotensina-aldosterona». https://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.024.pdf

Bastard, P., et al. 2020. «Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19». *Science* 370 (6515): eabd4585. https://doi.org/10.1126/science.abd4585

Bauer, M., et al. 2020. «Obstetric Anesthesia During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic». *Anesth Analg* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173093/

Bax, A., et al. 2021. «SARS-CoV-2 Transmission via Speech-Generated Respiratory Droplets». *The Lancet Infectious Diseases* 21 (3): 318.

Bean, B., et al. 1982. «Survival of influenza viruses in environmental surfaces». *J. Infect. Dis.* 146: 47–51.

Beigel, J., et al. «Remdesivir for the Treatment of COVID-19 — Preliminary Report». *New England Journal of Medicine* 383 (19): 1813-36. doi:10.1056/NEJMoa2007764.

Bellastella, G., M. Maiorino, y K. Esposito. 2020. «Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands?». *J Endocrinol Invest* 43 (8): 1169-70. doi:10.1007/s40618-020-01311-8

Bellido, V., y A. Pérez. 2020. «Consecuencias de COVID-19 sobre las personas con diabetes». *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* 67 (6): 355-56. https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.04.001

Bello, S. 2005. «Efectos de la exposición al humo de tabaco ambiental en no fumadores».

Rev Chil Enf Respir 21: 179-92.

Beltrán, E. O., et al. 2020. «Protocolo transicional para la aplicación de medidas preventivas y uso del equipo de protección personal (epp*) para la prestación del servicio odontológico en Colombia en el marco de la pandemia COVID-19». https://colegiodeodontologos.org/2020/05/08/protocolo-transicional-covid-19/

Benadof, D. B., I. Torche, y P. Zamora. 2021. «Medidas de bioseguridad en la atención odontológica durante la pandemia COVID-19». *Odontología Vital* 1(34). https://revistas.ulatina.ac.cr/index.php/odontologiavital/article/view/428

Benavídez, I., E. López Medina, P. López López. 2020. «COVID-19 en la época de dengue». *Rev Latinoam Infectol Pediátrica*. 33 (3): 119-21.

Benger, M., et al. 2020. «Intracerebral haemorrhage and COVID-19: Clinical characteristics from a case series». *Brain Behav Immun*. 88: 940–44.

Bengoechea, J., y C. Bamford. 2020. «SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?». *EMBO Mol Med* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7283846/

Berciano, J. 2020. «Axonal degeneration in Guillain–Barré syndrome: A reappraisal». *Journal of Neurology*. https://doi.org/10.1007/s00415-020-10034-y

Berlin, D. A., R. M. Gulick, y F. J. Martinez. 2020. «Severe Covid-19». *New England Journal of Medicine* 383: 2451-60. https://doi.org/10.1056/nejmcp2009575

Bersanelli, M. 2020. «Controversies about COVID-19 and anticancer treatment with immune checkpoint inhibitors». *Immunotherapy* 12(5): 269-73. https://doi.org/10.2217/imt-2020-0067

Beth, M., y K. Friedman. 2020. «Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem inflammatory syndrome in children. Up to Date».

Bettencourt, L., y R. Ribeiro. 2008. «Real Time Bayesian Estimation of the Epidemic Potential of Emerging Infectious Diseases». *PLOS ONE* 3 (5): e2185. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002185

Bi, Q., et al. 2020. «Epidemiology and transmission of COVID-19 in 391 cases and 1286 of their close contacts in Shenzhen, China: A retrospective cohort study». *The Lancet Infectious Diseases* 20 (8): 911–19. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30287-5

Bhimraj, A., et al. IDSA. 2021. *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19*. https://www.idsociety.org/practice-guideline/COVID-19-guideline-treatment-and-management/

Bilezikian, J., et al. «Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19». *European Journal of Endocrinology*. 183 (5): R133-R147. doi:10.1530/EJE-20-0665

Binliang, L., et al. 2020. «Health management of breast cancer patients outside the hospital during the outbreak of 2019 novel coronavirus disease». *Chinese Journal of Oncology* 42 (04): 288-91. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20200221-00110

BioNTech. 2020a. «BioNTech and Fosun Pharma receive approval to commence COVID-19 Vaccine Candidate BNT162b2 trial in China | BioNTech». https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/biontech-and-fosun-pharma-receive-approval-commence-covid-19/

—. 2020b. «Pfizer and BioNTech Conclude Phase 3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate, Meeting All Primary Efficacy Endpoints | BioNTech». BioNTech. https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine

Biran, N., et al. 2020. «Tocilizumab among patients with COVID-19 in the intensive care unit: a multicentre observational study». *Lancet Rheumatol*. 2 (10): e603-12.

Bivins, A., et al. 2020. «Wastewater-Based Epidemiology: Global Collaborative to Maximize Contributions in the Fight Against COVID-19». *Environ. Sci. Technol*. 54 (13): 7754–57. doi:10.1021/acs.est.0c02388

Björkgren, I., et al. 2015. «Imbalanced lipid homeostasis in the conditional Dicer1 knockout mouse epididymis causes instability of the sperm membrane». *The FASEB Journal* 29 (2): 433-42. https://doi.org/10.1096/fj.14-259382

Blaising, J., S. Polyak, y E. Pécheur. 2014. «Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update». *Antiviral Res*. 107: 84-94.

Bloch, E., et al. 2020. «Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19». *J Clin Invest*. 130 (6): 2757-65.

Bloomberg. 2020. «More Than 2.59 Billion Shots Given: Covid-19 Vaccine Tracker». https://www.bloomberg.com/graphics/covid-vaccine-tracker-global-distribution/

Bohmwald, K., et al. 2018. «Neurologic Alterations Due to Respiratory Virus Infections». *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12. https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00386

Bonanad, C., et al. 2020. «Coronavirus: La emergencia geriátrica de 2020. Documento conjunto de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología». *Revista Española de Cardiología* 73 (7): 569-76. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.027

Borchering, R., et al. 2019. «Impacts of Zika emergence in Latin America on endemic dengue transmission». *Nat Commun.* 10 (1): 5730. doi: 10.1038/s41467-019-13628-x. PMID: 31844054; PMCID: PMC6915707.

Borges, J., et al. 2006. «Reversibility of Lung Collapse and Hypoxemia in Early Acute Respiratory Distress Syndrome». *Am J Respir Crit Care Med*. 174(3): 268-78.

Boulware, D., et al. 2020. «A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for COVID-19». *N Engl J Med*. 383: 517-25.

Bracale, U., et al. «Changes in surgicaL behaviOrs during the CoviD-19 pandemic. The SICE CLOUD19 Study». *Updates in Surgery* 73 (2): 731-44. https://doi.org/10.1007/s13304-021-01010-w

Bracci, L., et al. 2014. «Immune-based mechanisms of cytotoxic chemotherapy: Implications for the design of novel and rationale-based combined treatments against cancer». *Cell Death y Differentiation* 21 (1): 15-25. https://doi.org/10.1038/cdd.2013.67

Brachman, P., et al. 1962. «Field evaluation of a human anthrax vaccine». *American Journal of Public Health and the Nations Health* 52 (4): 632–45.

Bradbury-Jones, C., y L. Isham. 2020. «The pandemic paradox: The consequences of COVID-19 on domestic violence». *Journal of Clinical Nursing* 29 (13–14): 2047–49. https://doi.org/10.1111/jocn.15296

Brann, D. H., et al. 2020. «Non-neuronal expression of SARS-CoV 2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia». *Science Advances* 6 (31): eabc5801. https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801

Bray, M., et al. 2020. «Ivermectin and COVID-19: A report in Antiviral Research, widespread interest, an FDA warning, two letters to the editor and the authors' responses». *Antiviral Res.* 178: 104805.

Breban, R., J. Riou, y A. Fontanet. 2013. «Interhuman transmissibility of Middle East respiratory syndrome coronavirus: Estimation of pandemic risk». *The Lancet* 382 (9893): 694–99. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61492-0

Breilh, J. 1983. *Reseña: Ciudad y Muerte infantil*. CEAS.

Brennen, J. S., et al. 2020. Types, Sources, and Claims of COVID-19 Misinformation. https://reutersinstitute.politics.ox.ac.uk/types-sources-and-claims-covid-19-misinformation

Brigo, F., S. Bonavita, y L. Leocani. 2020. «La telemedicina y el desafío del manejo de la epilepsia en el momento de la pandemia de COVID-19». https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107164

Brindle, M., y A. Gawande. 2020. «Managing COVID-19 in Surgical Systems». *Annals of Surgery* 272 (1): p e1-e2. https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003923

British Geriatrics Society. 2020. «COVID-19: Managing the COVID-19 pandemic in care homes for older people». *British Geriatrics Society*. https://www.bgs.org.uk/resources/covid-19-managing-the-covid-19-pandemic-in-care-homes

British Orthopaedic Association. 2020. «Management of Patients with Urgent Orthopaedic Conditions and Trauma during the Coronavirus Pandemic». https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/specialty-guides/.

Brochard, L., A. Slutsky y A. Pesenti. 2016. «Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure». *Am J Respir Crit Care Med*. 195 (4): 438–42.

Brodin, P. 2020. «Why is COVID-19 so mild in children?». *Acta Paediatrica* 109 (6): 1082–83. https://doi.org/10.1111/apa.15271

Brooks, S. K., et al. 2020. «The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence». *The Lancet* 395 (10227): 912–20. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8

Buitrago-García, D., et al. 2020. «Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: A living systematic review and meta-analysis». *PLOS Medicine* 17 (9): e1003346. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346

Bunyavanich, S., A. Do, y A. Vicencio. 2020. «Nasal Gene Expression of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Children and Adults». *JAMA* 323 (23): 2427. https://doi.org/10.1001/jama.2020.8707

Buonsenso, D., et al. 2021. «Preliminary evidence on long COVID in children». *MedRxiv*. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.23.21250375v1

Bustillos Torrez, W., y Z. Bueno Bravo. 2021. «Importancia de la Bioseguridad en Odontología, en tiempos de coronavirus». *Rev. Salud Pública Parag*. 11 (1): 80-6.

Cabello, F., et al. 2020. «Consensus on Recommendations for Safe Sexual Activity during the COVID-19 Coronavirus Pandemic». *Journal of Clinical Medicine* 9 (7): 2297. https://doi.org/10.3390/jcm9072297

Cabello-Aguilera, R., et al. 2020. «Manejo de la vía aérea en el perioperatorio de los pacientes infectados con COVID-19». *Rev Mex Anestesiol*. 43 (2): 23-34.

Cabero-Pérez, M. J., et al. 2020. «Infección por SARS-CoV 2 en el embarazo y posibilidad de transmisión al neonato: Una revisión sistemática. Medicina de Familia». *SEMERGEN* 46: 40-47. https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.06.011

Cadeddu, A. 1985. «Pasteur et le choléra des poules: Révision critique d'un récit historique». *History and Philosophy of the Life Sciences*, 87–104.

Cai, Q., et al. 2020. «Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study». *Engineering* 6 (10): 1192-98.

Calixto, B., et al. 2020. «Manejo de pacientes de Ortopedia y Traumatología en el contexto de la contingencia por COVID-19: revisión de conceptos actuales revisión de la literatura». *Rev Colomb Ortop y Traumatol*. 35 (1): 26–34. doi:10.1016/j.rccot.2020.05.001

Caly, L., et al. 2020, «The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV 2 in vitro». *Antiviral Res* [Internet]. 178: 104787. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129059/

Campbell, A. M. 2020. «An increasing risk of family violence during the Covid-19 pandemic: Strengthening community collaborations to save lives». *Forensic Science International: Reports* 2: 100089. https://doi.org/10.1016/j.fsir.2020.100089

Campuzano, R., et al. 2020. «Recomendaciones para prevención y control de infecciones por SARS-CoV 2 en odontología». *Odontología* 22 (2): 5-32.

Cannell, J. J., et al. 2006. «Epidemic influenza and vitamin D». *Epidemiology and Infection* 134 (6): 1129–40. https://doi.org/10.1017/S0950268806007175

Cao, B., et al. 2020. «A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe COVID-19». *N Engl J Med*. 382: 1787-99.

Cao, L., et al. 2020. «De novo design of picomolar SARS-CoV-2 miniprotein inhibitors». *Science* 370 (6515): 426-31. https://doi.org/10.1126/science.abd9909

Cardonne, T. M., et al. 2020. COVID-19 y embarazo: Una aproximación en tiempos de pandemia. MEDISAN, 244).

Carfi, A., R. Bernabei, y F. Landi. 2020. «Persistent symptoms in patients after acute COVID-19». *Jama* 324 (6): 603–05.

Carod Artal, F. J. 2020. «Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19». *Revista de Neurología* 70 (09): 311. https://doi.org/10.33588/rn.7009.2020179

Caron, P. 2020. «Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management». *Annales d'Endocrinologie* 81 (5): 507-10. doi:10.1016/j.ando.2020.09.001

Carr, A. C., y B. Frei. 1999. «Toward a new recommended dietary allowance for vitamin C based on antioxidant and health effects in humans». *Am. J. Clin. Nutr*. 69: 1086–07.

Carr, A., et al. 2021. «Growing backlog of planned surgery due to covid-19». *BMJ* 372: n339. https://doi.org/10.1136/bmj.n339

Carrascosa, J., et al. 2020. «Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19)». *Actas Dermosifiliogr* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7458046/

Carteaux, G., et al. 2016. «Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume*». *Crit Care Med* 44 (2): 282–90.

Caruana, G., et al. 2020. «Diagnostic strategies for SARS-CoV 2 infection and interpretation of microbiological results». *Clinical Microbiology and Infection* 26 (9): 1178-82. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.06.019

Casadevall, A., y L. Pirofski. 2020. «The convalescent sera option for containing COVID-19». *J Clin Invest*. 130 (4): 1545-8.

Casadevall, A., M. Joyner, y L. Pirofski. 2020. «A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19—Potentially Hopeful Signals». *JAMA* [Internet]. 324 (5): 455-457. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766940

Castaneda, P., y C. Ellimoottil. 2020. «Current use of telehealth in urology: A review». *World Journal of Urology* 38 (10): 2377–84. https://doi.org/10.1007/s00345-019-02882-9

Castillo, F., D. Bazaes, y Á. Huete. 2020. «Radiología en la Pandemia COVID-19: Uso actual, recomendaciones para la estructuración del informe radiológico y experiencia de nuestro departamento». *Rev. chil. radiol.* 26 (3). http://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082020000300088.

Castro, P., et al. 2020. «COVID-19 and Pregnancy: An Overview». *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics* 42 (7): 420-26. https://doi.org/10.1055/s-0040-1713408

Cate, T. R., et al. 1977. «Clinical trials of monovalent influenza A/New Jersey/76 virus vaccines in adults: Reactogenicity, antibody response, and antibody persistence». *Journal of Infectious Diseases* 136 (3): S450–55.

Cauchemez, S., et al. 2014. «Middle East respiratory syndrome coronavirus: Quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility». *The Lancet. Infectious Diseases* 14 (1): 50–56. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70304-9

Cavalcanti, A., et al. 2020. «Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate COVID-19». *N Engl J Med* 383: 2041-52.

Cavalli, G., et al. 2020. «Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study». *Lancet Rheumatol.* 2 (6): e325-31.

Cele, S. et al., 2021. «Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma». *Nature*, 593 (7857): 142-146. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03471-w

Centers for Disease Control and Prevention, CDC. 2019 «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems».https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-orchloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or.

—. 2020a. «Ending Isolation and Precautions for People with COVID-19: Interim Guidance». Consulta 1 de abril. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html

—. 2020b. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». Consulta 11 de febrero. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-COVID-19.html

—. 2020c. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». Consulta 30 de noviembre de 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html

—. 2020d. «Considerations for Wearing Masks». Consulta 7 de agosto. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/cloth-face-cover-guidance.html

—. 2020e. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Transmission. Centers for Disease Control and Prevention». Actualizado 14 de julio de 2021. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html

—. 2020f. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». Consulta 14 de agosto de 2020. en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/disposition-hospitalizedpatients.html

—. 2020g. «COVID-19 View, Key Updates for Week 31» Consulta 18 de agosto. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/covidview/index.html

—. 2020h. «Social Distancing, Quarantine, and Isolation». Consulta 14 de junio. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/social-distancing.html

—. 2021. «Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines». Consulta 21 de marzo. https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html

Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitaria. 2020. «Enfermedad por coronavirus, COVID-19». Actualización 28 de agosto 2020. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf

Cespedes, M. da S., y J. de Souza. 2020. «SARS-CoV 2: A clinical update – II». *Revista Da Associação Médica Brasileira* 66 (4): 547-557. https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.4.547

Cha, K., et al. 2017. «Parenchymal lung injuries related to standard cardiopulmonary resuscitation». *Am J Emerg Med* 35 (1):117–21

Chaccour, C., et al. 2020a. «The SARS-CoV 2 Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial (SAINT) to Evaluate the Potential of Ivermectin to Reduce COVID-19 Transmission in low risk, non-severe COVID-19 patients in the first 48 hours after symptoms onset: A structured summary of a study protocol for a randomized control pilot trial». *Trials* 21 (1): 498.

—. 2020b. «Ivermectin and COVID-19: Keeping Rigor in Times of Urgency». *The American journal of tropical medicine and hygiene* 102 (6): 1156-57. doi:10.4269/ajtmh.20-0271

Chang, H., y C. Worby. 2020. «Face mask use in the general population and optimal resource allocation during the COVID-19 pandemic». www.nature.com/naturecommunications

Chang, T.H., J. Wu, y L. Chang. 2020. «Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis». *Journal of the Formosan Medical Association* 119(5): 982–989. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.007

Chen, J., et al. 2010. «Cellular Immune Responses to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) Infection in Senescent BALB/c Mice: CD4+ T Cells Are Important in Control of SARS-CoV Infection». *J Virol.* 84 (3): 1289–301.

—. 2020. «The Impact of COVID-19 on Blood Glucose: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Front Endocrinol.* 11: 574-541. doi:10.3389/fendo.2020.574541

Chen, L., et al. 2019. «Potential for Lung Recruitment Estimated by the Recruitment-to-Inflation Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Clinical Trial». *Am J Respir Crit Care Med.* 201 (2): 178–87.

Chen, N., et al. 2020. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 395 (10223): 507-13. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7

Chen, Q., et al. 2020. «Mental health care for medical staff in China during the COVID-19 outbreak». *Lancet Psychiatry* 7 (4): e15-e16. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30078-X.

Chen, R., et al. 2020a. «Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients». *Can J Anaesth* 67 (6): 655-663. doi: 10.1007/s12630-020-01630-7

—. 2020b. «The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV 2 receptor ACE2 in human and mouse brain». *BioRxiv* 2020.04.07.030650. [Internet]. https://doi.org/10.1101/2020.04.07.030650

Cheng, K. K., T. Lam, y C. Leung. 2020. «Wearing face masks in the community during the COVID-19 pandemic: Altruism and solidarity». *The Lancet* S0140673620309181. [Internet]. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30918-1

Cheng, Y., et al. 2020. «Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19». *Kidney International* 97 (5): 829-38. https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.00

Cheruiyot, I., et al. 2020. «Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review». *Ann Vasc Surg*. 70: 273-81. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.087

Chhaiya, S., D. Mehta, y B. Kataria. 2017. «Ivermectin: pharmacology and therapeutic applications». *Int J Basic Clin Pharmacol*. 1 (3): 132-9.

Chiang, C. L. 1965. «An Index Of Health: Mathematical Models». *Vital and Health Statistics. Ser. 1, Programs and Collection Procedures* (3): 1–19.

Chica-Meza, C., et al. 2020. «Cuidado respiratorio en COVID-19». *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 20 (2): 108-17. doi: 10.1016/j.acci.2020.04.001.

China Daily. 2020. «Vaccine to undergo 3rd phase of trials». http://en.nhc.gov.cn/2020-11/20/c_82209.htm

Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020. *Guidelines for Epidemiological Investigation of COVID-19* [EB/OL]. https://www.chinacdc.cn/en/COVID-19/202003/P020200323389850313310.pdf

Chinese Critical Care Ultrasound Study Group (CCUSG), et al. 2020. «Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic». *Intensive Care Med*. 46 (5): 849–50.

Choi, J., y S. Lee. 2020. «Clinical Characteristics and Treatment of Immune-Related Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors». *Immune Network* 20 (1): e9. https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e9

Choudhary, R., y A. Sharma. 2020. «Potential use of hydroxychloroquine, ivermectin and azithromycin drugs in fighting COVID-19: trends, scope and relevance». *New Microbes New Infect*. 35: 100684.

Ciceri, F., et al. 2020. «Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thrombo-inflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis». *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 22 (2): 95-7. http://europepmc.org/article/MED/32294809

Cid, M., et al. 2020. «Atención psicosocial y la pandemia de COVID-19: Reflexiones sobre la atención a niños y adolescentes que viven en contextos socialmente vulnerables». *Multidisciplinary Journal of Educational Research* 10 (2): 178–201. https://doi.org/10.17583/remie.2020.5887

Çınar, H. U., et al. 2020. «Clinical course of COVID-19 pneumonia in a patient undergoing pneumonectomy and pathology findings during the incubation period». *Swiss Medical Weekly* 150: w20302. https://doi.org/10.4414/smw.2020.20302

Cinesi Gómez, C., et al. 2020. «Clinical consensus recommendations regarding non-invasive respiratory support in the adult patient with acute respiratory failure secondary to SARS-CoV-2 infection». *Arch Bronconeumol.* 56 (2): 11-18.

Citarella, F., et al. 2020. «Facing SARS-CoV-2 outbreak in immunotherapy era». *Future Oncology* 16 (20). https://doi.org/10.2217/fon-2020-0340

Civantos, F. J., et al. 2020. «Ethical surgical triage of patients with head and neck cancer during the COVID-19 pandemic». *Head and Neck* 42 (7): 1423-47. https://doi.org/10.1002/hed.26229

Clancy, C., y M. Nguyen. 2020. «Diagnosing Invasive Candidiasis». *J Clin Microbiol* [Internet]. 56 (5). https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925725/

Clemente-Herrera, A., E. Sánchez-De la Torre, y J. Enríquez-Contreras. 2020. «Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19». *Medicina Interna de México* 36 (3): 357–64.

Coale, A., y P. Demeny. 1966. *Regional Model Life Tables and Stable Population*. Princeton, N.J.: Princeton University Press.

Coker, E. S., et al. 2020. «The Effects of Air Pollution on COVID-19 Related Mortality in Northern Italy». *Environmental and Resource Economics* 76 (4): 611–34. https://doi.org/10.1007/s10640-020-00486-1

Colegio Mexicano de Medicina Crítica. 2020. «Guía COVID-19 para la atención del paciente crítico con infección por SARS-CoV 2». *Medicina Crítica* 34 (1): 7–42.

Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología. (s. f.). «COVID-19. Recomendaciones en ortopedia». http://www.smo.edu.mx/

Collier, D. et al., 2021. «Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies». *Nature,* 593 (7857): 136-141. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03412-7

Commissioner, O. of the. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Warns Seller Marketing Dangerous Chlorine Dioxide Products that Claim to Treat or Prevent COVID-19. FDA https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-COVID-19-update-fda-warns-seller-marketing-dangerous-chlorine-dioxide-products-claim 2020.

Conti, P., et al. 2020. «Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): Anti-inflammatory strategies». *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents* 34 (2): 327-31. https://doi.org/10.23812/CONTI-E

Cook. T., et al. 2020. «Consensus guidelines for managing the airway in patients with COVID-19». Anaesthesia 75 (6): 785-99. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/anae.15054

Coomes, E., y H. Haghbayan. 2020. «Favipiravir, an antiviral for COVID-19?». *J Antimicrob Chemother* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239147/

Cooper, K. (2020, 9 de abril). «Don't let children be the hidden victims of COVID-19 pandemic». https://www.unicef.org/press-releases/dont-let-children-be-hidden-victims-covid-19-pandemic

Coperchini, F., et al. 2020. «The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system». *Cytokine y Growth Factor Reviews* 53: 25-32. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003

CO-RADS: Un esquema categórico de evaluación por TAC para pacientes con sospecha de COVID-19 by. (2020. Retrieved September 15, 2020, from https://nubix.cloud/radiologia/co-rads-un-esquema-categorico-de-evaluacion-por-tac-para-pacientes-con-sospecha-de-covid-19

Cordovilla, R., et al. 2020. «Recomendaciones de consenso SEPAR y AEER sobre el uso de la broncoscopia y la toma de muestras de la vía respiratoria en pacientes con sospecha o con infección confirmada por COVID-19». *Archivos de Bronconeumología* 56: 19-26. https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.017

Corman, V. M., et al. 2020. «Detection of 2019 novel coronavirus 2019-nCoV) by real-time RTPCR». *Euro surveillance* 25 (3): 2000045. https://bit.ly/39gJH9z

Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruse. 2020. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). https://talk.ictvonline.org/

«Coronavirus Disease (COVID-19): Weekly Epidemiological Update (21 September 2020) – World». ReliefWeb. https://reliefweb.int/report/world/coronavirus-disease-COVID-19-weekly-epidemiological-update-21-september-2020

Cortese, S., et al. 2020. «ADHD management during the COVID-19 pandemic: guidance from the European ADHD Guidelines Group». *The Lancet Child and Adolescent Health* 4 (6): 412–14. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30110-3

Costela-Ruiz, V. J., et al. 2020. «SARS-CoV 2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease». *Cytokine y Growth Factor Reviews* 64: 62-75. https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001

Cousins, S. 2020. «COVID-19 has "devastating" effect on women and girls». *The Lancet* 396 (10247): 301–02. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31679-2

COVID working group of the Dutch Radiological Society. s. f. «CO-RADS classification». The Radiology Assistant. https://radiologyassistant.nl/chest/covid-19/corads-classification

Cox, R. M., J. Wolf, y R. Plemper. 2021. «Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets». *Nature Microbiology* 6 (1): 11–18. https://doi.org/10.1038/s41564-020-00835-2

Crawley, E., et al. 2020. «Wider collateral damage to children in the UK because of the social distancing measures designed to reduce the impact of COVID-19 in adults». *BMJ Paediatrics Open* 4 (1): 1–4. https://doi.org/10.1136/bmjpo-2020-000701

Cressoni, M., et al. 2008. «Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome». *Crit Care Med*. 36 (3): 669.

Cristiani, L., et al. 2020. «Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma». *European Respiratory Journal* 55 (4): 2000749. https://doi.org/10.1183/13993003.00749-2020

Cui, S., et al. 2020. «Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (6): 1421-24. https://doi.org/10.1111/jth.14830

Curiel, T. J. 2007. «Tregs and rethinking cancer immunotherapy». *Journal of Clinical Investigation* 117 (5): 1167-74. https://doi.org/10.1172/JCI31202

Dai, M., et al., 2020. «Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak». *Cancer Discovery* 10 (6): 783-91. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

Darlenski, R., y N. Tsankov. 2020. «Covid -19 pandemic and the skin - What should dermatologists know?». *Clinics in Dermatology* 38 (6): 785-87. https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.03.012.

Darnell, M., et al. 2004. «Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV». *Journal of Virological Methods* 121 (1): 85–91. https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2004.06.006.

Dauphin, G., y S. Zientara. 2007. «West Nile virus: Recent trends in diagnosis and vaccine development». *Vaccine* 25 (30): 5563–76. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.12.005

Davies, N. et al., 2021. «Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7». *Nature*, 1-5. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03426-1.

—. 2021a. «Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England». *Science*, 372 (6538). https://doi.org/10.1126/science.abg3055.

De Souza, D., et al. 2020. «Diagnosis of Neglected Tropical Diseases during and after the COVID-19 Pandemic». *PLOS Neglected Tropical Diseases* 14 (8): e0008587. doi: 10.1371/journal.pntd.0008587

De Souza, T. H., et al. 2020. «Clinical manifestations of children with COVID-19: A systematic review». *Pediatric Pulmonology* 55 (8): 1892-99. https://doi.org/10.1002/ppul.24885

De Souza, W., et al. 2020. «Epidemiological and clinical characteristics of the COVID-19 epidemic in Brazil». *Nature Human Behaviour* 4 (8): 856-65.

De Wit, E., et al. 2020. «Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection». *Proc Natl Acad Sci*. 117 (12): 6771-76. https://doi.org/10.1073/pnas.1922083117

Defensoría Pública del Ecuador. (s. f.). Consulta 26 de septiembre de 2020. https://www.defensoria.gob.ec/

Deftereos, S., et al. 2020a. «The Greek study in the effects of colchicine in COVID-19 complications prevention (GRECCO-19 study): Rationale and study design». *Hell J Cardiol HJC Hell Kardiologike Epitheorese* 61 (1): 42-5.

—. 2020b. «Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial». *JAMA Netw Open*. (6): e2013136. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.13136

Dejnirattisai, W. et al., 2021. «Antibody evasion by the P.1 strain of SARS-CoV-2». *Cell*. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.055

Del Giudice, M. 2015. «Attachment in Middle Childhood: An Evolutionary–Developmental Perspective». *New Directions for Child and Adolescent Development* 148: 15-30. https://doi.org/10.1002/cad.20101

Denina, M., et al. 2020. «Lung Ultrasound in Children With COVID-19». *Pediatrics* 146 (1): e20201157. https://doi.org/10.1542/peds.2020-1157.

Deng, X. et al., 2021. «Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation». *MedRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*. https://doi.org/10.1101/2021.03.07.21252647.

Deng, W. et al., 2020. «Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques». *Science* 369 (6505): 818-23. https://doi.org/10.1126/science.abc5343.

Desai, M. 2020. «Coronavirus 2019 (COVID-19)- Using Ascorbic Acid and Zinc Supplementation (COVIDAtoZ)». ClinicalTrials.gov. NCT04342728. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04342728

Devleesschauwer, B., et al. 2014a. «Calculating disability-adjusted life years to quantify burden of disease». *International Journal of Public Health* 59 (3): 565–69. https://doi.org/10.1007/s00038-014-0552-z

—. 2014b. «DALY calculation in practice: a stepwise approach». *International Journal of Public Health* 59 (3): 571–74. https://doi.org/10.1007/s00038-014-0553-y

—. 2020. «Valuing the years of life lost due to COVID-19: the differences and pitfalls». *International Journal of Public Health* 65 (6): 719–20. https://doi.org/10.1007/s00038-020-01430-2

Dhama, K., et al. 2020. «Geriatric Population During the COVID-19 Pandemic: Problems, Considerations, Exigencies, and Beyond». *Frontiers in Public Health* 8. https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.574198

Dhouib, W., et al. 2021. «The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis». *Syst Rev* 10 (101). https://doi.org/10.1186/s13643-021-01648-y

Di Martino, M., et al. 2020. «Cirugía electiva durante la pandemia por SARS-CoV 2 (COVID-19): Análisis de morbimortalidad y recomendaciones sobre priorización de los pacientes y medidas de seguridad». *Cirugía Española* 98 (9): 525-32. https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.04.029

Di Nardo, M., et al. 2020. «A literature review of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV2) infection in neonates and children». *Pediatric Research* 89: 1101–08. https://doi.org/10.1038/s41390-020-1065-5

Díaz Guzmán, L. M., y J. Castellanos Suárez. 2020. «Propuesta del modelo para control de infecciones en la consulta odontológica ante la pandemia de COVID-19». *Revista de la Asociación Dental Mexicana* 77 (3): 137-45.

Díaz Lobato, S., J. Carratalá Perales, y J. Alonso Íñigo. 2020. «¿Podemos usar terapias respiratorias no invasivas en la pandemia COVID-19?». *Medicina Clínica* 155 (4): 183. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.011.

Díaz, M. J. 2020. «Leche humana y COVID-19: resumen de evidencia actual. Informe técnico-científico». Universidad Juan Agustín Maza y Universidad Católica de Santa Fe. http://repositorio.umaza.edu.ar/handle/00261/1222

Ding, J., et al. 2020. «NOx emissions reduction and rebound in China due to the COVID-19 crisis». *Geophysical Research Letters* 47 (19): e2020GL089912. https://doi.org/10.1029/2020GL089912

Dingens, A. S., et al. 2020. «Serological identification of SARS-CoV-2 infections among children visiting a hospital during the initial Seattle outbreak». *Nature Communications* 11 (1): 4378. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18178-1

Dodd, R., L. et al. 2020. «Screening Blood Donors for HIV, HCV, and HBV at the American Red Cross: 10-Year Trends in Prevalence, Incidence, and Residual Risk, 2007 to 2016». *Transfus Med Rev*. 34 (2): 81-93.

Domingo, J., M. Marqués, y J. Roviro. 2020. «Influence of airborne transmission of SARS-CoV 2 on COVID-19 pandemic. A review». *Environmental Research* 188: 109861. https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109861

Donaldson, A. I., y S. Alexandersen. 2002. «Predicting the spread of foot and mouth disease by airborne virus». *Revue Scientifique et Technique* 21 (3): 569–75. https://doi.org/10.20506/rst.21.3.1362

Donaldson, B., et al. 2018. «Virus-like particle vaccines: Immunology and formulation for clinical translation». *Expert Review of Vaccines* 17 (9): 833–49. https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1516552

Dong, L., S. Hu, y J. Gao. 2020. «Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19)». *Drug Discov Ther*. 14 (1): 58-60.

Dong, Y., et al. 2020. «Epidemiology of COVID-19 Among Children in China». *Pediatrics* 145 (6): e20200702. https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702

Donoghue, M., et al. 2000. «A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9». *Circulation Research* 87 (5): E1-9. https://doi.org/10.1161/01.res.87.5.e1

Doorduin, J., et al. 2016. «Assessment of dead-space ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective observational study». *Crit Care*. 20 (1): 121.

Doremalen, N. van, et al. 2020. «ChAdOx1 nCoV-19 vaccination prevents SARS-CoV-2 pneumonia in rhesus macaques». *BioRxiv* 093195. https://doi.org/10.1101/2020.05.13.093195

Döring, N. 2020. «How Is the COVID-19 Pandemic Affecting Our Sexualities? An Overview of the Current Media Narratives and Research Hypotheses». *Archives of Sexual Behavior* 49 (8): 2765–78. https://doi.org/10.1007/s10508-020-01790-z

Dosseh, A., et al. 2000. «Epidemiological and virological influenza survey in Dakar, Senegal: 1996-1998». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 62 (5): 639–43. https://doi.org/10.4269/ajtmh.2000.62.639

Douglas, R. M. y H. Hemilä. 2005. «Vitamin C for preventing and treating the common cold». *PLoS Med*. 2, e168; quiz e217.

Douglas, R. M., et al. 2007. «Vitamin C for preventing and treating the common cold». *Cochrane Database Syst. Rev*. CD000980. doi:10.1002/14651858.CD000980.pub3.

Doupis, J., y K. Avramidis. 2020. «Managing Diabetes During the COVID-19 Pandemic». *Eur Endocrinol*. 16 (2): 85–87. doi: 10.17925/EE.2020.16.2.85

Dowell, S. 2001. «Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases». *Emerging Infectious Diseases* 7 (3): 369–74. https://doi.org/10.3201/eid0703.010301

Downes, M. J., et al. 2017. «Telephone consultations for general practice: A systematic review». *Systematic Reviews* 6 (1): 128. https://doi.org/10.1186/s13643-017-0529-0

Du, Y., y X. Chen. 2020. «Response to «Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV 2». *Clin Pharmacol Ther*. 108 (2): 190.

Du, Z., et al. 2020. «The serial interval of COVID-19 from publicly reported confirmed cases». *MedRxiv* 20025452. https://doi.org/10.1101/2020.02.19.20025452

Duan, J., et al. 2017. «Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients». *Intensive Care Med*. 43 (2): 192-99.

Duan, S., et al. 2003. «Stability of SARS coronavirus in human specimens and environment and its sensitivity to heating and UV irradiation». *Biomedical and Environmental Sciences* 16 (3): 246–55.

Dubé, B., et al. 2005. «Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS». *Journal of Psychiatry y Neuroscience* 30 (4): 237–46. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16049567

Dubé, M., et al. 2018. «Axonal Transport Enables Neuron-to-Neuron Propagation of Human Coronavirus OC43». *Journal of Virology* 92 (17). https://doi.org/10.1128/JVI.00404-18

Dunphy, W., C. Lau, y P. Blumberg. 1980. «Phorbol related diterpene esters have similar structure-activity relations in Swiss 3T3 cells and chicken embryo fibroblasts». *Carcinogenesis* 1 (4): 347-51. https://doi.org/10.1093/carcin/1.4.347

Eccles, R. 2002. «An explanation for the seasonality of acute upper respiratory tract viral infections». *Acta Oto-Laryngologica* 122 (2): 183–91. https://doi.org/10.1080/00016480252814207

European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC. 2020. «Use of gloves in healthcare and nonhealthcare settings in the context of the COVID-19 pandemic» [Technical Report]. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/gloves-healthcare-and-non-healthcare-settings-COVID-19

Edición Médica. 2020, 15 de junio. «Ecuador se suma a ensayo clínico español de prevención de COVID-19D19 en profesionales de salud» [Internet]. https://www.edicionmedica.ec/secciones/profesionales/ecuador-se-suma-a-ensayo-clinico-espanol-de-prevencion-de-la-covid19-en-profesionales-de-salud-95997

Egas, D., et al. 2020. «The Lancet Infectious Diseases SARS-CoV-2 detection and sequencing in heart tissue associated with myocarditis and persistent arrhythmia: A case report». *IDCases* 25: e01187. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01187

Ehrenberg, J., et al. 2020. «Strategies supporting the prevention and control of neglected tropical diseases during and beyond the COVID-19 pandemic». *Infectious Diseases of Poverty* 9: 86. doi: 10.1186/s40249-020-00701-7

Ehreth, J. 2003. «The value of vaccination: A global perspective». *Vaccine* 21 (27–30): 4105–17.

El Telégrafo. 2020, 26 de mayo. «Pacientes COVID-19 del Hospital Los Ceibos se comunican con sus familias a través de videollamadas». https://www.eltelegrafo.com.ec/noticias/sociedad/6/pacientes-COVID-19-videollamadas

Elbe, S., y G. Buckland-Merrett. 2017. «Data, disease and diplomacy: GISAID's innovative contribution to global health». *Global Challenges* 1 (1): 33–46. https://doi.org/10.1002/gch2.1018

Ellinghaus, D., et al. 2020. «Genomewide Association Study of Severe COVID-19 with Respiratory Failure». *New England Journal of Medicine* 383: 1522-34. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2020283

Eloy, P., et al. 2020. «Dose Rationale for Favipiravir Use in Patients Infected With SARS-CoV 2». *Clin Pharmacol Ther*. 108 (2): 188-188.

Empresa Pública Metropolitana de Agua Potable y Saneamiento. 2020. *Programa para la descontaminación de los ríos de Quito*. https://www.aguaquito.gob.ec/programa-para-la-descontaminacion-de-los-rios-de-quito/. [Consulta 13 de junio, 2020]

Ena, J. 2020. «Telemedicina aplicada a COVID-19». *Revista Clínica Española* 220 (8): 501-02. https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.06.002

Enders, J., T. Weller, y F. Robbins. 1949. «Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various human embryonic tissues». *Science* 109 (2822): 85–7.

England, B. 1982. «Detection of viruses on fomites». En *Methods in Environmental Virology Series*, Vol 7, editado por C. P. Gerba y S. M. Goyal, 179–191. Nueva York: Marcel Dekker Inc.

Environmental Protection Agency, EPA. 2018. «Health and Environmental Effects of Particulate Matter». https://www.epa.gov/pm-pollution/health-and-environmental-effects-particulate-matter-pm

Espinosa, P. S., et al. 2020. «Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy, MRI Brain and Cerebrospinal Fluid Findings: Case 2». *Cureus* 12 (5): e7930. doi:10.7759/cureus.7930

Estudios – BIRM® Sistema Inmunológico Equilibrado. https://www.birm.com.ec/estudios/

European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. «Novel coronavirus (SARS-CoV 2): Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases». *ECDC Tech Rep* [Internet]. 1–5. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf

European Space Agency. 2020. «Coronavirus: nitrogen dioxide emissions drop over Italy». https://youtu.be/ARpxtAKsORw

Evans, P., et al. 2020 «Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Science». *Cardiovascular Research* 116(14): 2177–84. https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230

Expreso. 2020, 29 de junio. «China aprueba el uso interno en su Ejército de una vacuna contra el virus». https://www.expreso.ec/actualidad/mundo/china-aprueba-interno-ejercito-vacuna-virus-14619.html

Ezpeleta, D., D. García Azorín, y Sociedad Española de Neurología. 2020. *Manual COVID-19 para el neurólogo general*. SEN, Sociedad Española de Neurología. http://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf

Falcón-Guerrero, B. E., y G. Falcón-Pasapera. 2020. «Medidas para Prevenir el COVID-19 en el Consultorio Dental». *International Journal of OdontoStomatology* 14 (4). http://www.ijodontostomatology.com/es/articulo/medidas-para-prevenir-el-covid-19-en-el-consultorio-dental/

Fang, L., G. Karakiulakis, y M. Roth. 2020. «Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?». *The Lancet Respiratory Medicine* 8 (4): e21. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

Faria, N. et al., 2021. «Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil». *Science*. https://doi.org/10.1126/science.abh2644

Fausther-Bovendo, H., y G. Kobinger. 2014. Pre-existing immunity against Ad vectors: Humoral, cellular, and innate response, what's important? *Human Vaccines y Immunotherapeutics* 10 (10): 2875–84.

Food and Drugs Administration, FDA. 2020a, 10 de abril. «Letter to Stakeholders: Do Not Use Ivermectin Intended for Animals as Treatment for COVID-19 in Humans». https://www.fda.gov/animal-veterinary/product-safety-information/fda-letter-stakeholders-do-not-use-ivermectin-intended-animals-treatment-COVID-19-humans

—. 2020b, 15 de junio. «Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Revokes Emergency Use Authorization for Chloroquine and Hydroxychloroquine» [Internet]. https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-COVID-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and

Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen. 2020. «Radiología e imagen. Frente a la pandemia por COVID-19/SARS-CoV2». https://www.webcir.org/docs/home/consensoFERI.pdf

Fegert, J. M., et al. 2020. «Challenges and burden of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic for child and adolescent mental health: a narrative review to highlight clinical and research needs in the acute phase and the long return to normality». *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 14 (1): 20. https://doi.org/10.1186/s13034-020-00329-3

Feldstein, L. R., et al. 2020. «Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents». *New England Journal of Medicine* 383 (4): 334-46. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021680

Ferioli, M., et al. 2020. Protecting healthcare workers from sars-cov-2 infection: Practical indications». *Eur Respir Rev*. 29 (155): 1–10.

Fernández-Montero, A., et al. 2021. «Validation of a rapid antigen test as a screening tool for SARS-CoV-2 infection in asymptomatic populations. Sensitivity, specificity and predictive values». *EClinicalMedicine* 37: 100954. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100954

Fernández-Soto, J., et al. 2020. «Consideraciones anestésicas en pacientes con COVID-19 sometidos a traqueostomía: reporte de caso». *Rev Mex Anestesiol* 43 (2): 62-5.

Ferran García, J., et al. 2020. «Infección por SARS-CoV-2: Implicaciones para la salud sexual y reproductiva. Una declaración de posición de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva» *ASESA. Revista* Internacional De Andrología 18 (3): 117–123. https://doi.org/10.1016/j.androl.2020.06.001

Ferrari, M. J., O. Bjørnstad, y A. Dobson. 2005. «Estimation and inference of R0 of an infectious pathogen by a removal method». *Mathematical Biosciences* 198 (1): 14–26. https://doi.org/10.1016/j.mbs.2005.08.002

Ferro, F., et al. 2020. «COVID-19: the new challenge for rheumatologists. First update». *Clinical and experimental rheumatology* 38 (3).

Figueroa Triana, J. F., et al. 2020. «COVID-19 and cardiovascular disease». *Rev. Colomb. Cardiol*. 27 (3): 166-74. https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.004

Filatov, A., P. Sharma, F. Hindi, y P. Espinosa. 2020. «Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy». *Cureus* 12 (3). https://doi.org/10.7759/cureus.7352

Filia, A., et al. 2017. «Ongoing outbreak with well over 4,000 measles cases in Italy from January to end August 2017 – what is making elimination so difficult?». *Eurosurveillance* 22 (37). https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.37.30614

Finantial Times. 2021, 20 de agosto. «Rastreador de coronavirus: Las últimas cifras mientras los países luchan contra el resurgimiento del Covid-19». https://www.ft.com/content/a2901ce8-5eb7-4633-b89c-cbdf5b386938

Finkelman, B. S., et al. 2007. «Global Patterns in Seasonal Activity of Influenza A/H3N2, A/H1N1, and B from 1997 to 2005: Viral Coexistence and Latitudinal Gradients». *PLOS ONE* 2 (12): e1296. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001296

Flaczyk, A., et al. 2020. «Comparison of published guidelines for management of coagulopathy and thrombosis in critically ill patients with COVID-19: implications for clinical practice and future investigations». *Crit Care* 24 (1): 559.

Flores, V., et al. 2020. «SARS-CoV-2 infection in children with febrile neutropenia». *Annals of Hematology* 99: 1941–42. https://doi.org/10.1007/s00277-020-04115-1

Foà, R., et al. 2020. «Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in Italy during the COVID-19 pandemic: A Campus ALL study». *British Journal of Haematology* 190(1): e3-e5. https://doi.org/10.1111/bjh.16758

Folegatti, P. M., et al. 2020. «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». *The Lancet* 396 (10249): 467–78. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4

Fongaro, G., et al. 2020. «SARS-CoV-2 in human sewage in Santa Catalina, Brazil, November 2019». *MedRxiv* 2020.06.26.20140731. https://doi.org/10.1101/2020.06.26.20140731

Foreman, K. J., et al. 2018. «Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories». *The Lancet* 392 (10159): 2052–90. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5

Fowler, A., et al. 2019. «Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial». *JAMA* 322: 1261–70.

Fraietta, R., et al. 2020. «SARS-COV-2 and Male Reproductive Health». *JBRA Assisted Reproduction* 24 (3): 347–50. https://doi.org/10.5935/1518-0557.20200047

Francescone, M. A., y J. Levitt. 2005. «Scurvy masquerading as leukocytoclastic vasculitis: a case report and review of the literature». *Cutis* 76: 261–66.

Franchini, M., et al. 2020. «Operational protocol for donation of anti-COVID-19 convalescent plasma in Italy». *Vox Sanguinis* 116 (1): 136-37. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/vox.12940

Franklin, A. B., y S. Bevins. 2020. «Spillover of SARS-CoV-2 into novel wild hosts in North America: A conceptual model for perpetuation of the pathogen». *The Science of the total environment* 733: 139358. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139358

Fraser, E. 2020. «Long term respiratory complications of covid-19». *British Medical Journal* 310. https://doi.org/10.1136/bmj.m3001

Fregatti, P., et al. 2020. «Breast Cancer Surgery During the COVID-19 Pandemic: An Observational Clinical Study of the Breast Surgery Clinic at Ospedale Policlinico San Martino – Genoa, Italy». *In Vivo* 34 (3): 1667-73. https://doi.org/10.21873/invivo.11959

Freire-Paspuel, B., y M. Garcia-Bereguiain. 2020. «Analytical sensitivity and clinical performance of a triplex RT-qPCR assay using CDC N1, N2, and RP targets for SARS-CoV-2 diagnosis». *Int J Infect Dis.* 25 (102): 14-16. doi: 10.1016/j.ijid.2020.10.047.

Freire-Paspuel, B., et al. 2020a. «Cotton-tipped plastic swabs for SARS-CoV-2 RT-qPCR diagnosis to prevent supply shortages». *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10: 356. doi: 10.3389/fcimb.2020.00356.

—. 2020b. «Evaluation of nCoV-QS (MiCo BioMed) for RT-qPCR Detection of SARS-CoV-2 From Nasopharyngeal Samples Using CDC FDA EUA qPCR Kit as a Gold Standard: An Example of the Need of Validation Studies». *J Clin Virol* 22 (128): 104454. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104454.

—. 2020c. «Sample pooling of RNA extracts to speed up SARS-CoV-2 diagnosis using CDC FDA EUA RT-qPCR kit». *Virus Research* 290. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198173

—. 2020d. «"One health" inspired SARS-CoV-2 surveillance: The Galapagos Islands experience». *One health (Amsterdam, Netherlands)* 11: 100185. https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2020.100185

Fried, L. P., et al. 2004. «Untangling the Concepts of Disability, Frailty, and Comorbidity: Implications for Improved Targeting and Care». *The Journals of Gerontology: Series A* 59 (3): M255-M263. https://doi.org/10.1093/gerona/59.3.M255

Frost, R., D. Nimmons, y N. Davies. 2020. «Using Remote Interventions in Promoting the Health of Frail Older Persons Following the COVID-19 Lockdown: Challenges and Solutions». *Journal of the American Medical Directors Association* 21 (7): 992–93. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.05.038

Fu, Y., Y. Cheng, y Y. Wu. 2020. «Understanding SARS-CoV 2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools». *Virologica Sinica* 35 (3): 266-71. https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4

Fuhai, M., H. Haitao, y T. Yantao. 2020. «Surgical treatment strategy for digestive system malignancies during the outbreak of novel coronavirus pneumonia». *Chinese Journal of Oncology* 42 (03): 180-83. https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20200223-00117

Furlow, B. 2020. «COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19». *Lancet Rheumatol.* 2 (10): e592.

Fuso, L., D. Pitocco, y R. Antonelli-Incalzi. 2019. Diabetic lung, an underrated complication from restrictive functional pattern to pulmonary hypertension. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 35 (6): e3159. https://doi.org/10.1002/dmrr.3159

Gadzinski, A. J., et al. 2020. «Telemedicine and eConsults for Hospitalized Patients During COVID-19». *Urology* 141: 12–14. https://doi.org/10.1016/j.urology.2020.04.061

Gallais, F., et al. 2020. «Intrafamilial exposure to SARS-CoV-2 induces cellular immune response without seroconversion». *MedRxiv*. https://doi.org/10.1101/2020.06.21.20132449

Galván Casas, C., et al. 2020. «Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases». *British Journal of Dermatology* 183 (1): 71-7. https://doi.org/10.1111/bjd.19163

Gamper, G., et al. 2016. «Vasopressors for hypotensive shock». *Cochrane Database Syst Rev* 2: CD003709.

Gandhi, R. T., J. Lynch, J y C. del Rio. 2020. «Mild or Moderate Covid-19». *New England Journal of Medicine* 383 (18): 1757–66. https://doi.org/10.1056/NEJMcp2009249

Gao, Q., et al. 2020. «Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2». *Science* 369 (6499): 77–81. https://doi.org/10.1126/science.abc1932

Gao, Y., et al. 2017. «Antibody-mediated immunotherapy against chronic hepatitis B virus infection». *Hum Vaccines Immunother*. 13 (8): 1768-73.

—. 2020. «Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus». *Science* 368 (6492): 779-82. https://doi.org/10.1126/science.abb7498

GAO. 2021. *Accelerated COVID-19 Vaccine Development Status and Efforts to Address Manufacturing Challenges*. https://www.gao.gov/assets/gao-21-319.pdf

Gattinoni, L. et al., 2020. «COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome». *American journal of respiratory and critical care medicine* 201 (10): 1299–1300. https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE

Garassino, M. C., et al. 2020. «COVID-19 in patients with thoracic malignancies (TERAVOLT): First results of an international, registry-based, cohort study». *The Lancet Oncology* 21 (7): 914-22. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30314-4

García, F. 2020. «Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19» *Frontiers in Immunology* 11: 1441. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01441

García-Álvarez, L., et al. 2020. «¿Se observarán cambios en el consumo de alcohol y tabaco durante el confinamiento por COVID-19?». *Adicciones* 32 (2). https://adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/1546/0

García-Novoa, A., e I. Casal-Beloy. 2020. «Crisis sanitaria COVID-19: El papel de un cirujano». Cirugía Española 98 (7): 420–21. https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.04.003

Garçon, N., D. Vaughn, y A. Didierlaurent. 2012. «Development and evaluation of AS03, an Adjuvant System containing α-tocopherol and squalene in an oil-in-water emulsion». *Expert Review of Vaccines* 11 (3): 349–66. https://doi.org/10.1586/erv.11.192

Garraud, O., et al. 2016. «Plasma therapy against infectious pathogens, as of yesterday, today and tomorrow». *Transfus Clin Biol*. 23 (1): 39-44.

Gasparini, R., y D. Panatto. 2011. Meningococcal glycoconjugate vaccines. *Human Vaccines* 7 (2): 170–82. https://doi.org/10.4161/hv.7.2.13717

Gaston, C., et al. 2020. «Radical change in osteosarcoma surgical plan due to COVID-19 pandemic». *BMJ Case Reports* 13 (7). https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237197

Gattinoni, L., et al. 2006. «Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome». *N Engl J Med*. 354:1775-86.

—. 2020a. «COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?». *Intensive Care Med*. 46 (6): 1099-102.

Gattinoni, L., D. Chiumello, y S. Rossi. 2020b. «COVID-19 pneumonia: ARDS or not?». *Crit Care* 24 (1): 154.

Gautret, P., et al. 2020. «Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial». *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102549/

Gavilán, R., y J. Martínez. 2011. «Factores ambientales vinculados con la aparición y dispersión de epidemias en América Latina». *Perú Med: Salud Pública* 28 (1): 109-15.

Gavriilaki, E., et al.. 2020. «Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses». *Curr Hypertens Rep*. 22 (9): 63. https://doi.org/10.1007/s11906-020-01078-6

Geisbert, T. W., et al. 2011. «Recombinant Adenovirus Serotype 26 (Ad26) and Ad35 Vaccine Vectors Bypass Immunity to Ad5 and Protect Nonhuman Primates against Ebolavirus Challenge». *Journal of Virology* 85 (9): 4222. https://doi.org/10.1128/JVI.02407-10.

Geleris, J., et al. 2020. «Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19». *N Engl J Med*. 382 (25): 2411-8.

Gendelman, O., et al. 2020. «Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV 2: Insights from a large healthcare database analysis». *Autoimmun Rev.* 19(7): 102566.

Gershoff, S. N. 1993. «Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements?». *Nutr. Rev*. 51: 313–26.

Gharbharan, A., et al. 2020. «Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial». *medRxiv* 2020.07.01.20139857. doi: https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857

Ghosh, A., R. Gupta, y A. Misra. 2020. «Telemedicine for diabetes care in India during COVID-19 pandemic and national lockdown period: Guidelines for physicians». *Diabetes y Metabolic Syndrome: Clinical Research y Reviews* 14 (4): 273-76. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.001

Ghosh, J., et al. 2020. «Perspective of Oncology Patients During COVID-19 Pandemic: A Prospective Observational Study From India». *JCO Global Oncology* 6: 844-851. https://doi.org/10.1200/GO.20.00172

Ghosh, R., et al. 2020. «Impact of COVID-19 on children: Special focus on the psychosocial aspect». *Minerva Pediatrica* 72 (3): 226–35. https://doi.org/10.23736/S0026-4946.20.05887-9

Ghosn, L., et al. 2021. «Interleukin-6 blocking agents for treating COVID-19: a living systematic review». *Cochrane Database Systematic Reviews* 18 (3): CD013881. doi: 10.1002/14651858.CD013881. PMID: 33734435.

Gianfrancesco, M., et al. 2020. «Rheumatic Disease and COVID-19: Initial Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Provider Registries». *The Lancet Rheumatology* 2 (5): e250-53. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30095-3.

Giese, A. C. 1976. *Living with Our Sun's Ultraviolet Rays*, Nueva York: Plenum Press.

Gijón-Conde, T., et al. 2021. «2021 Spanish Society of Hypertension position statement about telemedicine». *Hipertensión y Riesgo Vascular*. https://doi.org/10.1016/j.hipert.2021.03.003

Gilead Sciences, Inc. 2020. «Working to Supply Remdesivir for COVID-19» [Internet]. https://www.gilead.com/purpose/advancing-global-health/COVID-19/working-to-supply-remdesivir-for-COVID-19

Gill, D., y M. Ponsford. 2020. «Testing for antibodies to SARS-CoV-2». *BMJ* 371: m4288. https://doi.org/10.1136/bmj.m4288

Giralt-Herrera, A., J. Rojas-Velázquez, y J. Leiva-Enríquez. 2020. «Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial». *Revista Habanera de Ciencias Médicas* 19 (2): 3246.

GK. 2020, 6 de octubre. «¿Cómo fue la atención en los centros de salud en pandemia por covid-19?». *GK*. https://gk.city/2020/10/06/centros-salud-pandemia-covid19/

Global Burden of Disease Collaborative Network. 2018. «Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Life Tables 1950-2017». http://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2017-life-tables-1950-2017.

«Global guidance for surgical care during the COVID-19 pandemic». 2020. *British Journal of Surgery* 107 (9): 1097–103. https://doi.org/10.1002/bjs.11646

Global Health Observatory data repository. 2016. «Life tables by country: Ecuador». http://apps.who.int/gho/data/view.main.60490?lang=en

Golberstein, E., H. Wen, y B. Miller. 2020. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Mental Health for Children and Adolescents». *JAMA Pediatrics* 174 (9): 819-820. https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.1456

Green, P. 2020. Risks to children and young people during covid-19 pandemic. *The BMJ* 369 (April): 1–2. https://doi.org/10.1136/bmj.m1669

Gold, S., et al. 2020. «Rabies virus-neutralising antibodies in healthy, unvaccinated individuals: What do they mean for rabies epidemiology?». *PLoS Negl Trop Dis*. 14 (2): e0007933.

Goldman, J., et al. 2020. «Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe COVID-19». *N Engl J Med*. 383: 1827-37.

Gómez, N. G., A. García, y S. García. 2020. «Pediatric epilepsy and telemedicine: An alternative in times of COVID-19». *Revista Cubana de Pediatria* 92: 1–11.

González, D., et al. 2020. «Anestesia regional y la COVID-19. Recomendaciones». *Boletín Científico del Cimeq*. 1 (11): 4-5.

González-de la Torre, H., R. Rodríguez-Rodríguez, y A. Martín-Martínez. 2020. «Recomendaciones y manejo práctico de la gestante con COVID-19: Scoping Review». *Enfermería Clínica*. https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2020.05.009

Goodchild, M., N. Nargis, y E. Tursan d'Espaignet. 2018. «Global Economic Cost of Smoking-Attributable Diseases». *Tobacco Control* 27 (1): 58–64.

Gordon, D. E., et al. 2020a. «Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms». *Science* eabe9403. https://doi.org/10.1126/science.abe9403

—. 2020b. «A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing». *Nature* 583 (7816): 459-68. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2286-9

Gosain, R., et al. 2020. « COVID-19 and Cancer: A Comprehensive Review». *Current Oncology Reports* 22 (5): 53. https://doi.org/10.1007/s11912-020-00934-7.

Ghosh A., Gupta R., Misra A. 2020. «Telemedicine for diabetes care in India during COVID-19 pandemic and national lockdown period: Guidelines for physicians». *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 (4):273-76. doi:10.1016/j.dsx.2020.04.001.

Graham, S. P., et al. 2020. «Evaluation of the immunogenicity of prime-boost vaccination with the replication-deficient viral vectored COVID-19 vaccine candidate ChAdOx1 nCoV-19». *BioRxiv* 2020.06.20.159715. https://doi.org/10.1101/2020.06.20.159715

Grailer, J., et al. 2014. «Critical Role for the NLRP3 Inflammasome during Acute Lung Injury». *J Immunol*. 192 (12): 5974-83.

Gralinski, L. E., y V. Menachery. 2020. «Return of the Coronavirus: 2019-nCoV». *Viruses* 12 (2): 135. https://doi.org/10.3390/v12020135

Grasselli, G., et al. 2020. «Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: A multicentre prospective observational study». *The Lancet Respiratory Medicine* 8 (12): 1201-08. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2.

Greenberg, N., et al. 2020. «Managing mental health challenges faced by healthcare workers during covid-19 pandemic». *BMJ*, m1211. https://doi.org/10.1136/bmj.m1211

Greenland, J., et al. 2020. «COVID-19 Infection: Implications for Perioperative and Critical Care Physicians». *Anesthesiology* 132 (6): 1346-61.

Grossman, S., y C. Mattson Porth. 2014. *Porth Fisiopatología. Alteraciones de la salud. Conceptos básicos*. Lippincott Williams Wilkins.

Gu, S., et al. 2020. «Alterations of the Gut Microbiota in Patients with COVID-19 or H1N1 Influenza». *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314193/

Guan, W., et al. 2020. «Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China». *N Engl J Med.* 382 (18): 1708-20.

Gudbjartsson, D. F., et al. 2020. «Humoral Immune Response to SARS-CoV 2 in Iceland». *New England Journal of Medicine* NEJMoa2026116. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026116

Guebre-Xabier, M., et al. 2020. «NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge». *Vaccine* 38 (50): 7892–96. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.064

Guerci, C., et al. 2020. «COVID-19: How can a department of general surgery survive in a pandemic?». *Surgery* 167 (6): 909–11. https://doi.org/10.1016/j.surg.2020.03.012

Guérin, C., et al. 2013. «Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome». *N Engl J Med*. 368: 2159-68.

Guerrero-Latorre, L., et al. 2020. «SARS-CoV-2 in river water: Implications in low sanitation countries». *Science of the Total Environment* 743 (February): 0–4. https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140832

Guiñez-Coelho, M. 2020. «Impacto del COVID-19 (SARS-CoV 2) a nivel mundial, implicancias y medidas preventivas en la práctica dental y sus consecuencias psicológicas en los pacientes». *International Journal of Odontostomatology* 14 (3): 271-78.

Guo, W., et al. 2020. «Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID -19». *Diabetes Metab Res Rev*. 36 (7). doi:10.1002/dmrr.3319

Guo, Y., et al. 2018. «Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy». *Front Immunol* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008653/

Gupta, A., et al. 2020a. «Status and strategies for the management of head and neck cancer during COVID-19 pandemic: Indian scenario». *Head y Neck*. https://doi.org/10.1002/hed.26227

—. 2020b. «Extrapulmonary manifestations of COVID-19». *Nature Medicine* 26 (7): 1017-32. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3

Gupta, R., et al. 2020. «Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic». *Diabetes y Metabolic Syndrome* 14 (3): 211-12. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.002.

Haagsma, J. A., et al. 2015. «Assessing disability weights based on the responses of 30,660 people from four European countries». *Population Health Metrics* 13 (1): 10. https://doi.org/10.1186/s12963-015-0042-4

Haffizulla, J., et al. 2014. «Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial». *Lancet Infect Dis.* 14 (7): 609-18.

Halaji, M., et al. 2020. «Emerging coronaviruses: first SARS, second MERS and third SARS-CoV 2: epidemiological updates of COVID-19». *Infez. Med.* 28, 6–17.

Hall, M., et al. 2020. «ISARIC Clinical Data Report 8 June 2020 International Severe Acute Respiratory and emerging Infections Consortium ISARIC (International Severe Acute Respiratory and Emerging Infections Consortium». *MedRxiv* (Octubre), 2020.07.17.20155218. https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20155218

Hamilton, J. L., J. Nesi, y S. Choukas-Bradley. 2020. «Teens and social media during the COVID-19 pandemic: Staying socially connected while physically distant». *PsyArXiv*. doi:10.31234/osf.io/5stx4.https://doi.org/10.31234/osf.io/5stx4

Han, P., et al. 2020. «A case report with COVID-19 during perioperative period of lobectomy». *Medicine* 99 (22): e20166. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000020166

Hanahan, D., y R. Weinberg. 2011. «Hallmarks of Cancer: The Next Generation». *Cell* 144 (5): 646-74. https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013

Harada, M. 2016. «Chemotherapy and Anticancer Immune Responses. Gan to Kagaku Ryoho». *Cancer y Chemotherapy* 43 (5): 571-77.

Hasan, S., et al. 2020. «Pharmacotherapeutic considerations for the management of diabetes mellitus among hospitalized COVID-19 patients». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2020: 1-12. doi:10.1080/14656566.2020.1837114

He, H., et al. 2020. «Anesthetic Management of Patients Undergoing Aortic Dissection Repair With Suspected Severe Acute Respiratory Syndrome COVID-19 Infection». *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 34 (6): 1402-5.

He, J., et al. 2020. «Proportion of asymptomatic coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis». *Journal of Medical Virology*, jmv.26326. https://doi.org/10.1002/jmv.26326

Heikkinen, T., y A. Järvinen, A. 2003. «The common cold». *The Lancet* 361: 51–59.

Helming, L., et al. 2005. «1α,25-dihydroxyvitamin D3 is a potent suppressor of interferon γ–mediated macrophage activation». *Blood* 106 (13): 4351–58. https://doi.org/10.1182/blood-2005-03-1029

Helmy, Y. A., et al. 2020. «The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control». *Journal of Clinical Medicine*, 9 (4). https://doi.org/10.3390/jcm9041225

Hendriks, J., y S. Blume. 2013. «Measles Vaccination Before the Measles-Mumps-Rubella Vaccine». *American Journal of Public Health* 103 (8): 1393–1401. https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.301075

Heneghan, C., J. Brassey, y T. Jefferson. 2020. «COVID-19: What proportion are asymptomatic?». The Centre for Evidence-Based Medicine. https://www.cebm.net/covid-19/covid-19-what-proportion-are-asymptomatic/

Henry, B. M., G. Lippi, y M. Plebani. 2020. «Laboratory abnormalities in children with novel coronavirus disease 2019». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 58 (7): 1135–38. https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0272

Hens, N., et al. 2011. «Estimating the effective reproduction number for pandemic influenza from notification data made publicly available in real time: A multi-country analysis for influenza A/H1N1v 2009». *Vaccine* 29 (5): 896–904. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.05.010

Hernández, A., et al. 2020. «Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19». *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 67 (5): 245-52. doi: 10.1016/j.redar.2020.03.004.

Hernández, E. M., y R. Fargas. 2020. «Mecanismos fisiopatogénicos de afectación neurológica». *Manual COVID-19 para el neurólogo general.*

Herrera, D., et al. 2017. «Upstream watershed condition predicts rural children's health across 35 developing countries». *Nature Communications* [en prensa]: 1–16. https://doi.org/10.1038/s41467-017-00775-2

High, K., et al.. 2009. «Clinical practice guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America». Clinical Infectious Diseases 48 (2): 149–71. https://doi.org/10.1086/595683

Hinds, W. C. 1999. *Aerosol Technology: Properties, Behavior, and Measurement of Airborne Particles*. Wiley Publishing.

Hoffmann, M., et al. 2020a. «SARS-CoV 2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor». *Cell* 181 (2): 271-80.

—. 2020b. «¿Cómo ingresa el virus SARS-CoV 2 a las células?». https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=95674

Holmes, E. A., et al. 2020. «Position Paper Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic : a call for action for mental health science». *The Lancet Psychiatry* 0366 (20): 1–14. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1

Holshue, M. L., et al. 2020. «First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States». *New England Journal of Medicine* 382 (10): 929–936. https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191

Hope-Simpson, R. E. 1981. «The role of season in the epidemiology of influenza». *J. Hyg. Comb*. 86: 35–47.

Hopkins, C., J. Lechien, y S. Saussez. 2021. «More that ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival». *Medical Hypotheses* 146: 110406.

Horby, P., y M. Landray. 2020. «No clinical benefit from use of hydroxychloroquine in hospitalised patients with COVID-19 — RECOVERY Trial» [Internet]. *Recovery Trial*. https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-COVID-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-COVID-19

Houser, K. V., et al. 2017. «Enhanced inflammation in New Zealand white rabbits when MERS-CoV reinfection occurs in the absence of neutralizing antibody». *PLOS Pathogens* 13 (8): e1006565. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006565

Howard, J., et al. 2020. «Face Masks Against COVID-19: An Evidence Review. XX». [Preprensa]. doi:10.20944/preprints202004.0203.v1Huang, C., et al. 2020. «Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China». *The Lancet* 395 (10223): 497-506.

Howell, L (ed.). 2013. *Global Risks 2013*. World Economic Forum y Global Risks Recuperado el 24 de septiembre de 2020, de http://wef.ch/GJKqei

Huang, J., et al. 2020. «COVID-19 in posttransplant patients—Report of 2 cases». *American Journal of Transplantation* 20 (7): 1879-81. https://doi.org/10.1111/ajt.15896

Huang, Y., y Zhao, N. 2020a. «Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey». *Psychiatry Research* 288: 112954. https://doi.org«/10.1016/j.psychres.2020.112954

Huang, Y., et al. 2020. «Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: Potential antivirus drug development for COVID-19». *Acta Pharmacologica Sinica* 41: 1141–49. https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4

Huet, T., et al. «Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study». *Lancet Rheumatol.* 2 (7): e393-400.

Hung, I., et al. 2020. «Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial». *The Lancet* 395 (10238): 1695-704.

Ibarra, F. P., et al. 2020. «Impact of the COVID-19 pandemic on the sexual behavior of the population. The vision of the east and the west». *International Braz j Urol* 46: 104–12. https://doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2020.s116

Imran, N., M. Zeshan, y Z. Pervaiz. 2020. «Mental health considerations for children y adolescents in covid-19 pandemic». *Pakistan Journal of Medical Science*s 36 (COVID-19-S4): S67–S72. https://doi.org/10.12669/pjms.36.COVID19-S4.2759

INOVIO. 2020a. *INOVIO Announces Initiation of Phase 2 Segment of its Phase 2/3 Clinical Trial for its COVID-19 DNA Vaccine Candidate, INO-4800; Trial Will Be Funded by the U.S. Department of Defense*. INOVIO. http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Announces-Initiation-of-Phase-2-Segment-of-its-Phase-23-Clinical-Trial-for-its-COVID-19-DNA-Vaccine-Candidate-INO-4800-Trial-Will-Be-Funded-by-the-U.S.-Department-of-Defense/default.aspx.

—. 2020b. *INOVIO Announces Positive Interim Phase 1 Data For INO-4800 Vaccine for COVID-19*. http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Announces-Positive-Interim-Phase-1-Data-For-INO-4800-Vaccine-for-COVID-19/default.aspx

—. 2020c. *INOVIO Reports FDA Partial Clinical Hold for Planned Phase 2 / 3 Trial of COVID-19 Vaccine Candidate INO-4800*. INOVIO. http://ir.inovio.com/news-releases/news-releases-details/2020/INOVIO-Reports-FDA-Partial-Clinical-Hold-for-Planned-Phase-2--3-Trial-of-COVID-19-Vaccine-Candidate-INO-4800/default.aspx

International Diabetes Federation, IDF. 2019. *Diabetes Atlas 9th edition 2019*. https://www.diabetesatlas.org/en/

—. 2021. «COVID-19 and diabetes». https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes/2-covid-19-y-diabetes.html

Instituto Nacional de Estadística y Censos, INEC. 2012. «Proyecciones Poblacionales». http://www.ecuadorencifras.gob.ec/proyecciones-poblacionales/

—. 2019. *Geoportal*. https://www.ecuadorencifras.gob.ec/geoportal-1/

Ishii, T. 2020. *Measures Against the Spread of COVID-19: Simultaneous International Action and Lockdown Postponement* [SSRN Scholarly Paper ID 3572862. Social Science Research Network]. https://papers.ssrn.com/abstract=3572862

Islam, M., et al. 2020. «Lung Ultrasound for the Diagnosis and Management of Acute Respiratory Failure». *Lung* 198 (1): 1–11.

Iwasaki, A., e Y. Yang. 2020. «The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19». *Nat Rev Immunol*. 20 (6): 339-41.

Jackson, L. A., et al. 2020. «An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2—Preliminary Report». *New England Journal of Medicine* 383: 1920-31. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022483

Jacob, R. A. y G. Sotoudeh. 2002. «Vitamin C function and status in chronic disease». *Nutr. Clin. Care Off. Publ. Tufts Univ.* 5: 66–74.

Jain, A., y D. Doyle. «Stages or phenotypes? A critical look at COVID-19 pathophysiology». *Intensive Care Medicine* 18 : 1–2.

Jangra, S. et al., 2021. «SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation». *The Lancet Microbe*. https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00068-9.

Jaramillo-Ochoa, R., et al. 2018. «Effects of political instability in Venezuela on malaria resurgence at Ecuador–Peru border». *Emerg Infect Dis*. 25 (4): 834.

Jasti, M., et al. 2021. «A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19». *Journal of Neurology* 268 (6): 2007–12. https://doi.org/10.1007/s00415-020-09950-w

Jee, J., et al. 2020. «Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer». *Journal of Clinical Oncology* 38 (30): 3538-46. https://doi.org/10.1200/JCO.20.01307

Jefferson, T., et.al. 2020. «Are you infectious if you have a positive PCR test result for COVID-19?». The Centre for Evidence-Based Medicine, University of Oxford.

Jeyanathan, M., et al. 2020. «Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies». *Nature Reviews Immunology* 20: 615–32. https://www.nature.com/articles/s41577-020-00434-6.

Jiang, L., et al. 2020. «COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents». *The Lancet Infectious Diseases* 20 (11): E276-E88. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30651-4

Jibaja, M., et al. 2020. «Hospital Mortality and Effect of Adjusting PaO2/FiO2 According to Altitude Above the Sea Level in Acclimatized Patients Undergoing Invasive Mechanical Ventilation. A Multicenter Study». *Arch Bronconeumología* 56 (4): 218–24.

Jiménez-Ruiz, C., et al. 2021. «COVID-19 y tabaquismo: revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia». *Arch Bronconeumol* 57: 21–34.

Jo, M. W., et al . 2020. «The Burden of Disease due to COVID-19 in Korea Using Disability-Adjusted Life Years». *Journal of Korean Medical Science* 35 (21): e199. https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e199

Johnson & Johnson. 2020. «Johnson & Johnson Announces that Janssen's COVID-19 Investigational Vaccine Candidate Prevents Severe Clinical Disease in Pre-clinical Studies». https://www.jnj.com/johnson-johnson-announces-that-janssens-covid-19-investigational-vaccine-candidate-prevents-severe-clinical-disease-in-pre-clinical-studies

Joob, B., y V. Wiwanitkit. 2020. «COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue». *JAAD online* 82 (5): E177. https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30454-0/pdf

Kaiser, J. 2020. «Poop test stop COVID-19 outbreak at University of Arizona». *Science News*. https://www.sciencemag.org/news/2020/08/poop-tests-stop-covid-19-outbreak-university-arizona

Kang B., et al. 2015. «Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality». *Intensive care medicine* 41 (4): 623–32.

Kang, H., et al. 2020. «Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of "recovered" patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection?». *Journal of medical virology* 92 (11): 2263–65.

Kang, Y., et al. 2020. «Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19». *Heart* 106 (15): 1132-41. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317056.

Kaplan, H., et al. 2020. «Voluntary collective isolation as a best response to COVID-19 for indigenous populations? A case study and protocol from the Bolivian Amazon». *Public Health* 395 (10238): P1727-34.

Katal, S., S. Balakrishnan, y A. Gholamrezanezhad. 2020. «Neuroimaging and neurologic findings in COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review in 116 patients». *Journal of Neuroradiology* 48 (1): 43-50. https://doi.org/10.1016/j.neurad.2020.06.007

Keech, C., et al. 2020. «Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine». *New England Journal of Medicine* 383 (24): 2320–32. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920

Kermack, W. O., y A. McKendrick. 1991. «Contributions to the mathematical theory of epidemics—I». *Bulletin of Mathematical Biology* 53 (1): 33–55. https://doi.org/10.1007/BF02464423

Khoo, B., et al. 2021. «Thyroid function before, during and after COVID-19». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 106 (2): e803–11. https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa830

Kim, Y., et al. 2019. «The gradient between arterial and end-tidal carbon dioxide predicts in-hospital mortality in post-cardiac arrest patient». *Am J Emerg Med*. 37 (1): 1.

Kiong, K. L., et al. 2020. «Changing practice patterns in head and neck oncologic surgery in the early COVID-19 era». *Head and Neck* 42 (6): 1179-86. https://doi.org/10.1002/hed.26202

Kirchdoerfer, R. N., et al. 2016. «Pre-fusion structure of a human coronavirus spike protein». *Nature* 531 (7592): 118-21. https://doi.org/10.1038/nature17200

Kirnbauer, R., et al. 1993. «Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles». *Journal of Virology* 67 (12): 6929–36.

Klasse, P. J., D. Nixon, y J. Moore. 2021. «Immunogenicity of clinically relevant SARS-CoV-2 vaccines in nonhuman primates and humans». *Science Advances* 7 (12): eabe8065. https://doi.org/10.1126/sciadv.abe8065

Klinge, W. E. 1981. «Method for the separation and quantification of methylated hydroxypurines found in urine of man and its application to the study of human metabolism of methylxanthines». *Biochemical Society Transactions* 9 (1): 120-21. https://doi.org/10.1042/bst0090120

Kloc, M., et al. 2020. «Development of child immunity in the context of COVID-19 pandemic». *Clinical Immunology* 217: 108510. https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108510

Kohli, P., y S. Virani. 2020. «Surfing the Waves of the COVID-19 Pandemic as a Cardiovascular Clinician». *Circulation* 142 (2): 98–100. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047901

Kotter-Grühn, D., y T. Hess. 2012. «The Impact of Age Stereotypes on Self-perceptions of Aging Across the Adult Lifespan». *The Journals of Gerontology: Series B* 67 (5): 563-71. https://doi.org/10.1093/geronb/gbr153.

Kraef, C., et al. 2020. «The COVID-19 Pandemic and Non-communicable Diseases. A Wake-up Call for Primary Health Care System Strengthening in Sub-Saharan Africa». *Journal of Primary Care y Community Health* 11: 2150132720946948. https://doi.org/10.1177/2150132720946948

Kubota, T., y N. Kuroda. 2020. «Exacerbation of neurological symptoms and COVID-19 severity in patients with preexisting neurological disorders and COVID-19: A systematic review». *Clinical Neurology and Neurosurgery* 200: 106349. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106349

Kucharski, A. 2020. *The Rules of Contagion: Why Things Spread - and Why They Stop*. Nueva York: Hachette Book Group.

Kuderer, N. M., et al. 2020. «Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): A cohort study». *The Lancet* 395 (10241): 1907-18. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31187-9.

Kumar, M., y S. Al Khodor. 2020. «Pathophysiology and treatment strategies for COVID-19». *J Transl Med* 18 (1): 353.

Kupferschmidt, K., y J. Cohen. 2020. «WHO launches global megatrial of the four most promising coronavirus treatments» [Internet]. *Science | AAAS*. https://www.sciencemag.org/news/2020/03/who-launches-global-megatrial-four-most-promising-coronavirus-treatments

Kyriakidis, N. C., et al. 2021. «SARS-CoV-2 vaccines strategies: A comprehensive review of phase 3 candidates». *Npj Vaccines* 6 (1): 1-17. https://doi.org/10.1038/s41541-021-00292-w

L'Her, E., et al. 2005. «Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury». *Am J Respir Crit Care Med*. 172 (9): 1112–18.

La Rosa, G., et al. 2020. «First detection of SARS-CoV-2 in untreated wastewaters in Italy». *Science of The Total Environment* 736: 139652. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139652

Lacomis, D. 2020. «What is in the Myopathy Literature?». *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 22 (2), 77–83. https://doi.org/10.1097/CND.0000000000000329

Ladines, R. 2020, 24 de mayo. «La pandemia del covid-19 también afectó al fútbol provincial». *El Comercio*. https://www.elcomercio.com/tag/covid-19/278

Lai, C., y W. Yu. 2020. «COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review». *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 54 (1): 46-53. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1684118220302383

Lamas-Barreiro, J. M., et al. 2020. «Supresión de angiotensia II en la infección por el virus SARS-CoV-2: Una propuesta terapeútica». *Nefrología* 40 (3): 213-370.

Lamontagne, F., et al. 2020. «Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension: A Randomized Clinical Trial». *JAMA* 323 (10): 938-49. doi: 10.1001/jama.2020.0930.

Lan, J., et al. 2020a. «Skin damage among healthcare workers managing coronavirus disease -2019». *J Am Acad Dermatol*. S0190 -9622 (20): 30392 -3. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.014

—. 2020b. «Structure of the SARS-CoV 2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor». *Nature* 581 (7807): 215-20. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5

Lancaster General Hospital. 2020. «The Effect of Melatonin and Vitamin C on COVID-19». https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04530539

Langford, B., et al. 2020. «Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis». *Clinical Microbiology and Infection* 26 (12): 1622-29. http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20304237

Lania, A., et al. 2020. «Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study». *European Journal of Endocrinology* 183 (4): 381-87. doi:10.1530/EJE-20-0335

Lee, J. 2020. «Mental health effects of school closures during COVID-19». *The Lancet* 4 (395): 12–20. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/ S2352-4642(20)30109-7.

Lee, J. S., y E. Shin. 2020. «The type I interferon response in COVID-19: Implications for treatment». *Nature Reviews Immunology* 20 (10): 585-586. https://doi.org/10.1038/s41577-020-00429-3

Lee, L. Y., et al. 2020. «COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: A prospective cohort study». *The Lancet* 395 (10241): 1919-26. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31173-9

Lei, S., et al. 2020. «Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection». *EClinicalMedicine* 21: 100331. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100331

Lelieveld, J., et al. 2015. «The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale». *Nature* 525: 367-71. Retrieved from http://dx.doi.org/10.1038/nature15371

LePan, N. (ed.). 2020. «A visual history of pandemics». World Economic Forum. https://www.weforum.org/agenda/2020/03/a-visual-history-of-pandemics/

Leung, J., C. Yang y D. Sin. 2020. «Reply to: "Current smoking is not associated with COVID-19"». *Eur Respir J.* 55 (6): 2001340. doi: 10.1183/13993003.01340-2020.

Levi, M., et al. 2020. «Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19». *Lancet Haematol.* 7 (6): e438-40.

Lewis, S., et al. 2018. «Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people». *Cochrane Database Syst Rev* 8: CD000567.

Li, G., et al. 2020. «Impact of the COVID-19 Pandemic on Partner Relationships and Sexual and Reproductive Health: Cross-Sectional, Online Survey Study». Journal of Medical Internet Research 22 (8). https://doi.org/10.2196/20961

Li, J., et al. 2020. «Anxiety and depression among general population in China at the peak of the COVID-19 epidemic». *World Psychiatry* 19 (2), 249–250. https://doi.org/10.1002/wps.20758.

Li, J.-Y., et al. 2014. «Selective Depletion of Regulatory T Cell Subsets by Docetaxel Treatment in Patients with Nonsmall Cell Lung Cancer». *Journal of Immunology Research* 2014: 286170. https://doi.org/10.1155/2014/286170

Li, L., et al. 2020. «Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial». *JAMA* 324 (5): 460-470. doi:10.1001/jama.2020.10044

Li, Q., et al. 2020. «The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity». *Cell* 182 (5): 1284-1294.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.07.012

Li, W., et al. 2020. «Anesthesia Management and Perioperative Infection Control in Patients With the Novel Coronavirus». *J Cardiothorac Vasc Anesth* 35 (5): 1503–08. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146651/

Li, X., et al. 2020. «Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19». *J Pharm Anal*. 10 (2): 102–8.

Li, Y., et al. 2020. «Efficacy and safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial». *Med (N Y)* 1(1): 105–113.e4

Li, Y., y H. Schellhorn. 2007. «New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin». *C. J. Nutr.* 137: 2171–84.

Li, Z., et al. 2020. «Neurological manifestations of patients with COVID-19: Potential routes of SARS-CoV 2 neuroinvasion from the periphery to the brain». *Frontiers of Medicine* 14: 533– 41. https://doi.org/10.1007/s11684-020-0786-5

Liang, T. 2020. *Handbook of COVID 19 Prevention and Treatment.* https://covid-19.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/25/1/Handbook_of_COVID_19_Prevention_en_Mobile.pdf

Liang, W., et al. 2020. «Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: A nationwide analysis in China». *The Lancet Oncology* 21 (3): 335-337. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30096-6

Liang, Z., et al. 2020. «Novel coronavirus and orthopaedic surgery early experiences from Singapore». *J Bone Jt Surg – Am.* 102 (9): 745-49. doi:10.2106/JBJS.20.00236

Liao, S., et al. 2021. «Assessing efficacy of antiviral therapy for COVID-19 patients: A case study on remdesivir with bayesian synthesis design and multistate analysis». *Journal of the Formosan Medical Association* 4: S0929-6646(21)00183-2. doi: 10.1016/j.jfma.2021.04.026

Limb, M. 2016. Half of wealthy and 98% of poorer cities breach air quality guidelines. *BMJ* 353. http://www.bmj.com/content/353/bmj.i2730.abstract

Liu, J., et al. 2020. «Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV 2 infection in vitro». *Cell Discov*. 6 (1): 1-4.

Liu, J. J., et al. 2020. «Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19». *The Lancet Child and Adolescent Health* 4(5): 347–349. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30096-1.

Liu, K., et al. 2020. «Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients». *The Journal of Infection* 80 (6): e14. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.005

Liu, L., et al. 2019. «Anti–spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection». *JCI Insight* 4 (4). https://doi.org/10.1172/jci.insight.123158

Liu, Y., et al. 2020. «Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity» [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*. http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.10.20033795.

Liu, Z. et al., 2021. «Identification of SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization». *Cell Host & Microbe*, 29 (3): 477-88.e4. https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.01.014

Lo, C. M., y P. Lee. 2012. «Prevalence and impacts of poor sleep on quality of life and associated factors of good sleepers in a sample of older Chinese adults». *Health and Quality of Life Outcomes* 10 (1): 72. https://doi.org/10.1186/1477-7525-10-72.

Loades, M. E., et al. 2020. «Rapid Systematic Review: The Impact of Social Isolation and Loneliness on the Mental Health of Children and Adolescents in the Context of COVID-19». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 59 (11): 1218-39.e3. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.009

Lodder, W., y A. de Roda Husman. 2020. «SARS-CoV-2 in wastewater: potential health risk, but also data source». *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 5: 533–34. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30087-X

Lofgren, E., et al. 2007. «Influenza Seasonality: Underlying Causes and Modeling Theories». *Journal of Virology* 81 (11): 5429 LP – 5436. https://doi.org/10.1128/JVI.01680-06

Logunov, D. Y., et al. 2020. «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». *The Lancet* 396 (10255): 887–97. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3

—. 2021. «Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia». *The Lancet* 397 (10275): 671–81. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8

Lolli, S., et al. 2020. «Impact of meteorological conditions and air pollution on COVID-19 pandemic transmission in Italy». *Sci Rep* 10, 16213. https://doi.org/10.1038/s41598-020-73197-8

London, M. 2020. «Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Anesthetic concerns, including airway management and infection control» [Internet]. UpToDate Inc. https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-anesthetic-concerns-including-airway-management-and-infection-control#H1040707577

Loosli, C. G., et al. 1943. «Experimental airborne influenza infection. I. Influence of humidity on survival of virus in air». *Proc. Soc. Exp. Biol*. 53: 205– 206.

Lopes, G. P., et al. 2020. «COVID-19 and Sexuality: Reinventing Intimacy». Archives of Sexual Behavior, 1–4. https://doi.org/10.1007/s10508-020-01796-7.

López-Blanco, R., et al. 2020. «Neuroinfecciones en tiempos de COVID-19». *Neurologia* 35 (4): 273-74. https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.011

López-Ponce de León, J. D., et al. 2020. «Coronavirus – COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular». *Revista Colombiana de Cardiología* 27 (3): 142-152. https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.04.006

Lowen, A., y J. Steel. 2014. «Roles of humidity and temperature in shaping influenza seasonality». *Journal of Virology* 88 (14): 7692–7695. https://doi.org/10.1128/JVI.03544-13

Lu, R., et al. 2020. «Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding». *Lancet* 395 (10224): 565–74. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8

Lu, Y.C., et al. 2006. «The Mental Health of Hospital Workers Dealing with Severe Acute Respiratory Syndrome». *Psychotherapy and Psychosomatics* 75 (6): 370–75. https://doi.org/10.1159/00009544.

Lundholm, M., et al. 2020. «SARS-CoV-2 (COVID-19) and the Endocrine System». *Journal of the Endocrine Society* 4 (11): bvaa144. doi:10.1210/jendso/bvaa144

Luo, P., et al. 2020. «Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 103 (1): 69-72. doi:10.4269/ajtmh.20-0375

Ma, J. 2020. «Estimating epidemic exponential growth rate and basic reproduction number». *Infectious Disease Modelling* 5: 129–41. https://doi.org/10.1016/j.idm.2019.12.009

Ma, L., et al. 2020. «Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study». *MedRxiv* 20037267. https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20037267

Ma, R., y R. Holt. 2020. «COVID-19 and diabetes». *Diabetic Medicine* 37 (5): 723-25. https://doi.org/10.1111/dme.14300

Maddaloni, E., y R. Buzzetti. 2020. COVID-19 and diabetes mellitus: Unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 36 (7): e33213321. https://doi.org/10.1002/dmrr.3321

Mahase, E. 2020a. «Covid-19: Pfizer and BioNTech submit vaccine for US authorization». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 371: m4552. https://doi.org/10.1136/bmj.m4552

—. 2020b. «Covid-19: What do we know about "long covid"?». *BMJ* 370:m2815.

Mandal, M., et al. 2020. «A model based study on the dynamics of COVID-19: Prediction and control». *Chaos, Solitons and Fractals* 136: 109889. https://doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109889

Manzano, G. S., J. Woods, y A. Amato. 2020. «Covid-19-Associated Myopathy Caused by Type I Interferonopathy». *The New England Journal of Medicine* 383: 2389-90. https://doi.org/10.1056/NEJMc2031085

Mao, L., et al. 2020. «Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study». *MedRxiv* 2020.02.22.20026500. https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500.

Marazuela, M., A. Giustina, y M.Puig-Domingo. 2020. «Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic». *Rev Endocr Metab Disord*. 21 (4): 495-507. doi:10.1007/s11154-020-09569-2

Marks, J. S. 2009. «Epidemiology, Public Health, and Public Policy». *Preventing Chronic Disease* 6(4): A134.

Marqués de Miranda, D., et al. 2020. «How is COVID-19 pandemic impacting mental health of children and adolescents?». *International Journal of Disaster Risk Reduction* 51 (January): 1–8. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijdrr.2020.101845

Martínez Fuenzalida, S., et al. 2020. «Recomendaciones para la implementación de soporte respiratorio pediátrico en COVID-19. Kinesiología Intensiva y Terapia Respiratoria Pediátrica de Chile». *Revista chilena de pediatría* 91 (7): 17-28. doi: 10.32641/rchped.vi91i7.2419.

Martins-Filho, P., C. Tavares, y V. Santos. 2020. «Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data». *Eur J Intern Med*. 76: 97-9.

Mathers, C. D. 2020. «History of global burden of disease assessment at the World Health Organization». *Archives of Public Health* 78 (77): 1–13.

Matsuo, K., et al. 2020. «Wait-time for hysterectomy and survival of women with early-stage cervical cancer: A clinical implication during the coronavirus pandemic». *Gynecologic Oncology* 158 (1): 37-43. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.019

Mauri, T., et al. 2017. «Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure». *Am J Respir Crit Care Med.* 195 (9): 1207–15.

—. 2020. «Potential for Lung Recruitment and Ventilation-Perfusion Mismatch in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome From Coronavirus Disease 2019» Crit Care Med. 48 (8): 1129–34. doi: 10.1097/CCM.0000000000004386

McCandless, D. 2014. «Visualised: How Ebola compares to other infectious diseases». *The Guardian*. https://www.theguardian.com/news/datablog/ng-interactive/2014/oct/15/visualised-how-ebola-compares-to-other-infectious-diseases

McCreary, E., M. Pogue, y Society of Infectious Diseases Pharmacists. 2020. «COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options». *Open Forum Infect Dis* [Internet] 7 (4): ofaa105. https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105

McHattie, A. W., et al. 2021. «Palilalia as a prominent feature of anti-NMDA receptor encephalitis in a woman with COVID-19». *Journal of Neurology*. https://doi.org/10.1007/s00415-021-10542-5

McLane, L. M., M. Abdel-Hakeem, y E. Wherry. 2015. «CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer». *Annual Review of Immunology* 37 (1): 457-495. https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-041015-055318

McLean, R. L. 1956. «Comments on reducing influenza epidemics among hospitalized veterans by UV irradiation of droplets in the air». *Amer. Rev. Res. Dis.* 83 (Suppl.): 36–38.

Medema, G., et al. 2020a. «Presence of SARS-Coronavirus-2 RNA in Sewage and Correlation with Reported COVID-19 Prevalence in the Early Stage of the Epidemic in The Netherlands». *Environmental Science and Technology Letters* 7 (7): 511-16. https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00357

—. 2020b. «Implementation of environmental surveillance for SARS-CoV-2 virus to support public health decisions: Opportunities and challenges». *Current Opinion in Environmental Science and Health* 17: 49-71. https://doi.org/10.1016/j.coesh.2020.09.006

Mediavilla, J., M. Ochoa, y J. Serrano. 2021. «¿Cuáles son los criterios para definir a un paciente como recuperado de COVID-19?». UIDE – Ecuador.

Mehra, M., et al. 2020. «RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis». *The Lancet* [Internet]. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/abstract

Mehrotra, A., et al. 2020. «Rapidly Converting to "Virtual Practices": Outpatient Care in the Era of COVID-19». *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery*. https://catalyst.nejm.org/doi/abs/10.1056/CAT.20.0091.

Mehta, S., y A. Pandey. 2020. «Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19». Cureus [Internet]. 12 (9): e10726. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7599039/

Mehta, P., et al. 2020. «COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression». *The Lancet* 395 (10229): 1033-34. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0

Mejía-Terrazas, G., y E. López-Muñoz. 2020. «Implicaciones del COVID-19 (SARS-CoV-2) para la práctica anestesiológica». *Medwave* [Internet] 20 (6): e7950. link.cgi/Medwave/PuestaDia/Práctica/7950.act

Meng, L., et al. 2020. «Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak». *Anesthesiology* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7155908/

Mercado, N. B., et al. 2020. «Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques». *Nature* 586: 583–88. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z

Merino-Navarro, D., y C. Díaz-Periánez. 2021. «Prevención y tratamiento de COVID-19 en la población pediátrica desde una perspectiva familiar y comunitaria». *Enfermería Clínica* 31 (1): S29-S34. https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2020.05.005

Mija Gómez, J. L. 2020. «COVID-19 y su trascendencia en la atención dental: Revisión y actualización de la literatura». *Odontología Sanmarquina* 23 (3): 261-70.

Mikuls, T., et al. 2020. «American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 1». *Arthritis y Rheumatology* 72 (8): 1241-51. doi: 10.1002/art.41301.

Miller, E. J., y H. Linge. 2017. «Age-Related Changes in Immunological and Physiological Responses Following Pulmonary Challenge». *International Journal of Molecular Sciences* 18 (6): 1294. https://doi.org/10.3390/ijms18061294

Miller, S. L., y W. Nazaroff. 2001. «Environmental Tobacco Smoke Particles in Multizone Indoor Environments». *Atmospheric Environment* 35 (12): 2053–67.

Million, M., et al. 2020. «Clinical Efficacy of Chloroquine derivatives in COVID-19 Infection: Comparative meta-analysis between the Big data and the real world». *New Microbes New Infect*. 38: 100709. https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100709

Ministerio de la Sanidad de España. 2021. *Enfermedad por coronavirus (Covid 19)*. Centro de Coordinación de Alertas. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf

Ministerio de Salud Pública de Bolivia. 2021. *Guía rápida de abordaje para el Covid-19*. ASUSS.

Ministerio de Salud Pública del Ecuador. 2020a, 8 de agosto. *Vigilancia epidemiológica. Lineamientos Generales del Covid-19*. Versión 6. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/08/Lineamientos_generales_COVID-19-04-08-2020-FE-DE-ERRATAS.pdf

—. 2020b. «Situación nacional por COVID-19». Infografía 197. Cierre al 11 de septiembre de 2020. https://www.gestionderiesgos.gob.ec/wp-content/uploads/2020/09/INFOGRAFIA-NACIONALCOVID19-COE-NACIONAL-08h00-11092020.pdf.

—. 2020c. «Situación nacional por COVID-19». Infografía 247. Cierre al 31 de octubre de 2020. https://www.gestionderiesgos.gob.ec/wp-content/uploads/2020/10/INFOGRAFIA-NACIONALCOVID19-COE-NACIONAL-08h00-31102020-1.pdf

—. 2020d. *Boletines epidemiológicos coronavirus por semanas*. https://www.salud.gob.ec/boletines-epidemiologicos-coronavirus-por-semanas/

—. 2020e. *Medidas de protección básicas contra el nuevo coronavirus*. https://www.salud.gob.ec/medidas-de-proteccion-basicas-contra-el-nuevo-coronavirus/

Minor, P. D. 2015. «Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges». *Virology* 479–480: 379–92. https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.032

Misra, D., et al. 2020. «Rheumatologists' Perspective on Coronavirus Disease 19 (COVID-19) and Potential Therapeutic Targets». *Clinical Rheumatology* 39 (7): 2055-62. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9

Miyake, E., y S. Martin. 2020. «Long Covid: Quantitative and qualitative analyses of online Long Haulers' experiences, emotions and practices in the UK». *medRxiv*. https://doi.org/10.1101/2020.10.01.20201699

Moderna. 2020. *Moderna Announces Longer Shelf Life for its COVID-19 Vaccine Candidate at Refrigerated Temperatures | Moderna, Inc.* https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-longer-shelf-life-its-covid-19-vaccine/

Mohamad, N. V., et al. 2019. «The relationship between circulating testosterone and inflammatory cytokines in men». *The Aging Male* 22 (2): 129–40. https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1482487.

Mohandas, S., et al. 2020. *Immunogenicity and protective efficacy of BBV152: A whole virion inactivated SARS CoV-2 vaccine in the Syrian hamster model* [Preprint]. In Review. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-76768/v1

Molica, M., et al. 2020. «SARS-CoV-2 infection anxieties and general population restrictions delay diagnosis and treatment of acute haematological malignancies». *British Journal of Haematology* 190 (1): e5-e8. https://doi.org/10.1111/bjh.16785

Moller, M., et al. 2016. «Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure». *Acta Anaesthesiol Scand* 60: 1347-66.

—. 2018. «Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure». *Acta Anaesthesiol Scand* 62: 420-450

Möller W., et al. 2015. «Nasal high flow clears anatomical dead space in upper airway models». *J Appl Physiol*. 118 (12): 1525–32.

Momekov, G., y D. Momekova. 2020. «Ivermectin as a potential COVID-19 treatment from the pharmacokinetic point of view: antiviral levels are not likely attainable with known dosing regimens». *Biotechnol Biotechnol Equip*. 34 (1): 469-74.

Monath, T., et al. 2019. «rVSVΔG-ZEBOV-GP (also designated V920) recombinant vesicular stomatitis virus pseudotyped with Ebola Zaire Glycoprotein: Standardized template with key considerations for a risk/benefit assessment». *Vaccine: X* 1: 100009. https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2019.100009

Montaño, L., T. Fortoul, y E. Rendón. 2017. «¿Qué son los inflamosomas? El NLRP3 como ejemplo». Revista de la Facultad de Medicina (México) 60 (1). http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000100042.

Montero Feijoo, A., et al. 2020. «Recomendaciones prácticas para el manejo perioperatorio del paciente con sospecha o infección grave por coronavirus SARS-CoV-2». *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 67 (5): 253-60.

Monto, A. S. 1994. «Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection». *Epidemiol. Rev*. 16: 351–73.

Mor, G., e I. Cárdenas. 2010. «Review article: The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity». *American Journal of Reproductive Immunology* 63 (6): 425-33. https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x

Moreno, C., et al. 2020. «How mental health care should change as a consequence of the COVID-19 pandemic». *The Lancet Psychiatry* 7 (9): 813–24. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30307-2

Morgan, K. 2003. «Daytime activity and risk factors for late-life insomnia». *Journal of Sleep Research* 12 (3): 231-38. https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2003.00355.x

Moura, F., A. Perdigao, y M. Siqueira. 2009. «Seasonality of influenza in the tropics: a distinct pattern in northeastern Brazil». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 81 (1): 180–83.

Mukerji, S. S., e I. Solomon. 2021. «What can we learn from brain autopsies in COVID-19?». *Neuroscience Letters* 742: 135528. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135528

Munshi, L., et al. 2017. «Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis». *Ann Am Thorac Soc* 14 (4): S280– 8.

Murray, C. J. 1994. «Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years.» *Bull World Health Organ* 72 (3): 429–45.

—. 2020. «Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019». *The Lancet* 396 (10258): 1135–59. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31404-5

Murray, C. J., A. Lopez, y D. Jamison. 1994. «The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions». *Bull World Health Organ* 72 (3): 495–509.

Muus, C., et al. 2020. «Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells». *BioRxiv* 2020.04.19.049254. https://doi.org/10.1101/2020.04.19.049254

Nacher, M., et al. 2020. «Simultaneous dengue and COVID-19 epidemics: Difficult days ahead?». *PLoS Negl Trop Dis*. 14 (8): e0008426.

Naciones Unidas Derechos Humanos. 2020. *ACNUDH | COVID-19: El sufrimiento y la resiliencia de las personas LGBT deben ser visibles e informar de las acciones de los Estados*. https://www.ohchr.org/SP/NewsEvents/Pages/DisplayNews.aspx?NewsID=25884yLangID=S

Narula, N., et al. 2020. «Seizure and COVID-19: Association and review of potential mechanism». *Neurology, Psychiatry, and Brain Research* 38: 49–53. https://doi.org/10.1016/j.npbr.2020.10.001

NASA. 2020. «Airborne Nitrogen Dioxide Plummets Over China». https://earthobservatory.nasa.gov/images/146362/airborne-nitrogen-dioxide-plummets-over-china

National Cancer Institute. 2015, 4 de febrero. «Cancer Statistics (nciglobal,ncienterprise)» [CgvArticle]. https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics

National Geographic. 2020. «Pollution made COVID-19 worse. Now lockdowns are clearing the air». https://www.nationalgeographic.com/science/2020/04/pollution-made-the-pandemic-worse-but-lockdowns-clean-the-sky/

National Institutes of Health, NIH. 2020. *Phase 3 trial of Novavax investigational COVID-19 vaccine opens*. https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-trial-novavax-investigational-covid-19-vaccine-opens

—. s. f. «Interleukin-6 Inhibitors». *COVID-19 Treatment Guidelines*. https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/

Navinya, C., G. Patidar, y H. Phuleria. 2020. «Examining Effects of the COVID-19 National Lockdown on Ambient Air Quality across Urban India». *Aerosol and Air Quality Research* 20(8): 1759–71. https://doi.org/10.4209/aaqr.2020.05.0256

Nemudryi, A., et al. 2020. «Temporal Detection and Phylogenetic Assessment of SARS-CoV-2 in Municipal Wastewater». *Cell Reports Medicine* 1 (6): 100098. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100098

Ng, Kee Kwong, K. C. et al. 2020. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. Journal of Clinical Neuroscience, 77, 13–16. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.124

Ng, M-Y., et al. 2020. «Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review». *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2 (1): 200034.

Ng, O. T., et al 2020. «SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study». *The Lancet Infectious Diseases* 21 (3): P333-343 https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30833-1

Nickbakhsh, S., et al. 2020. «Epidemiology of seasonal coronaviruses: Establishing the context for COVID-19 emergence». *J Infect Dis* 222 (1): 17–25. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184404/

Nicolalde, B., et al. 2020. «Current Pharmacological Therapy against COVID-19: A Latin American Perspective». *Lat Am J Clin Sci Med Technol*. 59-68.

Nikkei Asian Review. 2020. «Blue skies return to China as coronavirus cuts coal consumption». asia.nikkei.com/Spotlight/Coronavirus/Blue-skies-return-to-China-as-coronavirus-cuts-coal-consumption.

Nishiga, M., et al. 2020. «COVID-19 and cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical perspectives». *Nature Reviews Cardiology* 17 (9): 543-58. https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9

Nolan, J., y F. Kelly. 2011. «Airway challenges in critical care». *Anaesthesia* 66 (2): 81-92.

Novavax. 2020. «Novavax Initiates Phase 3 Efficacy Trial of COVID-19 Vaccine in the United Kingdom». https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-initiates-phase-3-efficacy-trial-covid-19-vaccine-united

Nuckton, T., et al. 2002. «Pulmonary Dead-Space Fraction as a Risk Factor for Death in the Acute Respiratory Distress Syndrome». *N Engl J Med*. 346 (17): 1281–6.

Nurchis, M. C., et al. 2020. «Impact of the Burden of COVID-19 in Italy: Results of Disability-Adjusted Life Years (DALYs) and Productivity Loss». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17(12): 4233. https://doi.org/10.3390/ijerph17124233

Nussbaumer-Streit, B., et.al. 2020. «Does quarantine, alone or in combination with other public health measures, control coronavirus (COVID-19)?» https://doi.org/10.1002/14651858.CD013574.pub2

NYC Health Department. 2020. *Safer Sex and COVID-19*. https://www1.nyc.gov/assets/doh/downloads/pdf/imm/covid-sex-guidance.pdf

O'Kelly, B., et al. 2020. «Outcome of a patient with refractory Hodgkin lymphoma on pembrolizumab, infected with SARS-CoV-2». *British Journal of Haematology* 190 (1): e1-e3. https://doi.org/10.1111/bjh.16798

Obadia, T., R. Haneef, y P. Boëlle. 2012. «The R0 package: A toolbox to estimate reproduction numbers for epidemic outbreaks». *BMC Medical Informatics and Decision Making* 12 (1): 147. https://doi.org/10.1186/1472-6947-12-147

Odor, P., et al. 2020. «Anaesthesia and COVID-19: infection control». *BJA Br J Anaesth*. 125 (1): 16-24.

Ogurtsova, K., et al. 2017. «IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040». *Diabetes Research and Clinical Practice* 128: 40-50. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024

Ojeda González, J., et al. 2011. «Cambios fisiológicos durante el embarazo. Su importancia para el anestesiólogo». MediSur 9 (5): 484-91.

Olmedo, J. M., et al. 2006. «Scurvy: a disease almost forgotten». *Int. J. Dermatol*. 45: 909–13.

Omori, R., K. Mizumoto, y G. Chowell. 2020. «Changes in testing rates could mask the novel coronavirus disease (COVID-19) growth rate». *International Journal of Infectious Diseases* 94: 116–18. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.021.

Organización Mundial de la Salud, OMS. 2013. «Plan de acción sobre salud mental 2013-2020». http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/97488/1/9789243506029_spa.pdf.

—. 2019. «Neumonía». https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia.

—. 2020a. «Nuevo Coronavirus 2019. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19». https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAjwzIH7BRAbEiwAoDxxTm8gv-Dw8sFau-DQYpGlvU0k7SnNbPo2EIaKjhTlWwa4JrgJ_sveuBoCCoIQAvD_BwE

—. 2020b. «Advice on the use of masks in the context of COVID-19: Interim guidance». https://apps.who.int/iris/handle/10665/332293

—. 2020c. «Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)». https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf

—. 2020d. «Preguntas y respuestas sobre los niños y las mascarillas en el contexto del COVID-19». https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/q-a-children-and-masks-related-to-covid-19

—. 2020e. Desarrollo en la adolescencia. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/dev/es/

—. 2020f. «"Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments» [Internet]. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novelcoronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-COVID-19-treatments.

—. 2020g. «WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19». https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-whodiscontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-COVID-19

—. 2021. *Prevención y control de infecciones en los centros de atención de larga estancia en el contexto del COVID-19*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud. https://apps.who.int/iris/handle/10665/338481.

Onder, G., G, Rezza, y S. Brusaferro. 2020. «Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy». *JAMA* 323 (18): 1775-76. doi:10.1001/jama.2020.4683

Organización Panamericana de la Salud, OPS. 2010. «Ambiente y Salud». *Revista Nuestro planeta: nuestra salud* 8 (1). https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/Sanemiento-Capitulo1.pdf

—. 2014, 13 de noviembre. «La diabetes, un problema prioritario de salud pública en el Ecuador y la región de las Américas». OPS/OMS.. https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_contentyview=articleyid=1400:la-diabetes-un-problema-prioritario-de-salud-publica-en-el-ecuador-y-la-region-de-las-americasyItemid=360

—. 2020a. «Manejo de las personas con diabetes durante la pandemia de COVID-19». OPS/OMS. http://www.paho.org/es/documentos/manejo-personas-con-diabetes-durante-pandemia-covid-19-3-junio-2020.

—. 2020b. «Teleconsulta durante la Pandemia». https://www.paho.org/ish/images/docs/COVID-19-teleconsultas-es.pdf..

—. 2020c. «La OPS no recomienda tomar productos que contengan dióxido de cloro, clorito de sodio, hipoclorito de sodio o derivados». OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud. http://www.paho.org/es/node/72109.

OPS Ecuador. 2020. «Campaña Higiene de manos para prevenir las infecciones intrahospitalarias». https://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_contentyview=articleyid=1334:campana-higiene-de-manos-para-prevenir-las-infecciones-intrahospitalariasyItemid=360

Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud, OPS / OMS. 2020. «Directrices provisionales de bioseguridad de laboratorio para el manejo y transporte de muestras asociadas al nuevo coronavirus 2019 2019-nCoV». https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51896/ncov-bioseguridad-es.pdf?sequence=6yisAllowed=y

—. 2021. *Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)*. Washington, D.C.: OPS/OMS.

Ordóñez, A. B., et al. 2021. «Protocolos de atención odontológica ante medida de emergencia sanitaria por COVID-19». *RECIMUNDO 5* (1): 330-338.

Ornell, F., et al. 2020. «"Pandemic fear" and COVID-19: Mental health burden and strategies». *Brazilian Journal of Psychiatry* 42 (3): 232–235. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0008

Orphanet. 2020. «Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos». https://www.orpha.net/consor/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ESydata_id=11590yDisease(s)/group%20of%20diseases=Acute-disseminated-encephalomyelitisytitle=Acute-disseminated-encephalomyelitisysearch=Disease_Search_Simple

Orsucci, D., et al. 2020. «Neurological features of COVID-19 and their treatment: A review». *Drugs in Context* 9. https://doi.org/10.7573/dic.2020-5-1

Ortelli, P., et al. 2021. «Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom». *Journal of the Neurological Sciences* 420: 117271. https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271

Ortiz-Prado, E., et al. 2019. «Partial pressure of oxygen in the human body: a general review». *American journal of blood Research* 9 (1):1.

—. 2020a. «Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV 2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review». Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 98 (1): 115094. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094

—. 2020b. «Epidemiological, Socio-Demographic and Clinical Features of the Early Phase of the COVID-19 Epidemic in Ecuador». Cold Spring Harbor Laboratory Press. doi:10.1101/2020.05.08.20095943.

Ortiz-Prado, E., y R. Fernández-Naranjo. 2020. Impacto del COVID-19 en el Ecuador: De los datos inexactos a las muertes en exceso. Revista Ecuatoriana de Neurologia, 29(2), 8–11. https://doi.org/10.46997/revecuatneurol2920000.

—. 2021a. «Massive SARS-CoV-2 RT-PCR Testing on Rural Communities in Manabi Province (Ecuador) Reveals Severe COVID-19 Outbreaks». Am J Trop Med Hyg. 104 (4): 1493–4. doi: 10.4269/ajtmh.20-1208

—. 2021b. «High prevalence of SARS-CoV-2 infection among food delivery riders. A case study from Quito, Ecuador». *Sci Total Environ*. 770: 145225. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.145225

—. 2021c. «Testing for SARS-CoV-2 at the core of voluntary collective isolation: Lessons from the indigenous populations living in the Amazon region in Ecuador». *Int J Infect Dis*. 105: 234-235. doi: 10.1016/j.ijid.2021.02.039.

Ostabal Artigas, MI. 2002. «La intubación endotraqueal». *Med Integral*. 39 (8): 335-42.

Owusu, M., et al. 2014. «Human coronaviruses associated with upper respiratory tract infections in three rural areas of Ghana». *PloS one.* 9 (7). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099782

Owusu, M., et al. 2021. «Low risk of SARS-CoV-2 in blood transfusion». *Plos One* 16 (4): e0249069. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249069

Oxford University. 2020. «Oxford University breakthrough on global COVID-19 vaccine».. https://www.ox.ac.uk/news/2020-11-23-oxford-university-breakthrough-global-covid-19-vaccine

Pan, X., et al. 2020. «Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis». *Intensive Care Med*. 46 (6): 1114-16. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1.

Painter, W., et al. 2021. «Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 65 (5): e02428-20. doi: 10.1128/AAC.02428-20.

Pal, R., y Banerjee, M. 2020. «COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored». *J Endocrinol Invest*. 43 (7): 1027-31. doi:10.1007/s40618-020-01276-8

Pallarés Carratalá, V., et al. 2020. «COVID-19 y enfermedad cardiovascular y renal: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos? Medicina de Familia». *SEMERGEN* 46: 78-87. https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.005

Pan, F., et al. 2020. «No evidence of severe acute respiratory syndrome–coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019». Fertility and Sterility 113 (6): 1135–39. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024

Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, et al. 2000. *DRI Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington DC: National Academic Press. doi:10.17226/9810.

Paniz-Mondolfi, A., et al. 2020. «Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV 2)». *Journal of Medical Virology* 92 (7): 699–702. https://doi.org/10.1002/jmv.25915

Paranjpe, I., et al. 2020. «Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19». J Am Coll Cardiol [Internet]. https://www.onlinejacc.org/content/early/2020/05/05/j.jacc.2020.05.001.

Pascual, M., et al. 2020. «Encefalomielitis diseminada aguda». *Rev. Hosp. Niños (B. Aires)* 62 (277): 87-91 / 87

Pastick, K., et al. 2020. «Review: Hydroxychloroquine and Chloroquine for Treatment of SARS-CoV 2 (COVID-19)». *Open Forum Infect Dis* 7(4). [Internet]. https://academic.ouprc.silverchair.com/ofid/article/7/4/ofaa130/5820538

Patel, N. A. 2020. «Pediatric COVID-19: Systematic review of the literature». *American Journal of Otolaryngology* 41 (5): 102573. https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102573

Paules, C., H. Marston, y A. Fauci. 2020. «Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold». *JAMA* 323 (8):707-08. https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757

Pauling, L. 1971. «The significance of the evidence about ascorbic acid and the common cold». *Proc. Natl. Acad. Sci.*68: 2678–81.

Paz, C., et al. 2020. «Behavioral and sociodemographic predictors of anxiety and depression in patients under epidemiological surveillance for COVID-19 in Ecuador». *Plos One* 15 (9): e0240008. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240008

Peccia, J., et al. 2020. «Measurement of SARS-CoV-2 RNA in wastewater tracks community infection dynamics». *Nature Biotechnology* 38 (10): 1164–67.

Peiris, J. S., Y. Guan, y K. Yuen. 2004. «Severe acute respiratory syndrome». *Nature Medicine* 10 (12): S88-S97. https://doi.org/10.1038/nm1143

Pérez-Martínez, P., et al. 2020. «Resolviendo una de las piezas del puzle: COVID-19 y diabetes tipo 2». *Revista Clínica Española* 220 (8): 507-10. https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.003.

Perrotta, F., et al. 2020. «COVID-19 and the elderly: Insights into pathogenesis and clinical decision-making». *Aging Clinical and Experimental Research* 32: 1599–608. https://doi.org/10.1007/s40520-020-01631-y

Petcu, E. B., et al. 2020. «The SARS-CoV2 - ACE2 link: A physiopathological analysis». *Vascular Cell* 12 (1): 5. https://doi.org/10.24238/13221-12-1-197

Pezzini, A., y A. Padovani. 2020. «Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19». *Nature Reviews Neurology* 16: 636–644. https://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3

Pfefferbaum, B., y C. North. 2020. «Mental Health and the Covid-19 Pandemic». *New England Journal of Medicine* 383 (6): 510–12. https://doi.org/10.1056/NEJMp2008017

Pfizer. 2020. «Pfizer and BioNTech Announce Vaccine Candidate Against COVID-19 Achieved Success in First Interim Analysis from Phase 3 Study». https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-announce-vaccine-candidate-against

Philip Morris International. 2020. «Medicago develops a plant-based vaccine for Coronavirus». https://www.pmi.com/media-center/news/medicago-develops-a-plant-based-vaccine-for-coronavirus

Phillips, N., D. Cyranoski, y S. Mallapaty. 2020. «A leading coronavirus vaccine trial is on hold: Scientists react». *Nature*. https://doi.org/10.1038/d41586-020-02594-w.

Pieh, C., S. Budimir, y T. Probst. 2020. «The effect of age, gender, income, work, and physical activity on mental health during coronavirus disease (COVID-19) lockdown in Austria». *Journal of Psychosomatic Research* 136: 110186. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110186

Pilkington, V., T. Pepperrell, y A. Hill. 2020. «A review of the safety of favipiravir - a potential treatment in the COVID-19 pandemic?». *J Virus Erad*. 6 (2): 45-51.

Pinazo-Hernandis, S. 2020. «Impacto psicosocial del COVID-19 en las personas mayores: Problemas y retos». *Revista Española de Geriatría y Gerontología* 55 (5): 249-52. https://doi.org/10.1016/j.regg.2020.05.006

Pintado Mejía, J.F., y P. Ugarte Velarde. 2020. «Guía de recomendaciones de atención de pacientes ortopedia y traumatología durante la pandemia - COVID 19». *Rev LA Soc Peru Ortop Y Traumatol* 32020: 9-136. http://spotrauma.org/revista-2020 numero_1.pdf#page=9

Plasencia-Urizarri, T. M., R. Aguilera-Rodríguez, y L. Mederos. 2020. «Comorbilidades y gravedad clínica de COVID-19: Revisión sistemática y meta-análisis». *Revista Habanera de Ciencias Médicas,* 19(1): 3389.

Pliaka, V., Z. Kyriakopoulou, y P. Markoulatos. 2012. «Risks associated with the use of live-attenuated vaccine poliovirus strains and the strategies for control and eradication of paralytic poliomyelitis». *Expert Review of Vaccines* 11 (5): 609–28.

Plotkin, S. 2014. «History of vaccination». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111 (34): 12283–87.

Poirier, C., et al. 2020. «The Role of Environmental Factors on Transmission Rates of the COVID-19 Outbreak: An Initial Assessment in Two Spatial Scales». Elsevier. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3552677

Pope, C. A., y D. Dockery. 2012. «Health Effects of Fine Particulate Air Pollution: Lines that Connect». *Journal of the Air y Waste Management Association* 56 (6). https://doi.org/10.1080/10473289.2006.10464485

Pordány, B., G. Herczeg, y M. Máté. 2020. «Colon cancer during the coronavirus pandemic – recovery from COVID-19 pneumonia of an elderly woman with multiple co-morbidities». *Orvosi Hetilap* 161 (25): 1059-62. https://doi.org/10.1556/650.2020.31866

Potus, F., et al. 2020. «Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19». *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. https://doi.org/10.1152/ajplung.00195.2020

Poyiadji, N., et al. 2020. «COVID-19–associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features». *Radiology*296 (2). https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187

Prado, T., et al. 2020. «Preliminary results of SARS-CoV-2 detection in sewerage system in Niterói municipality, Rio de Janeiro, Brazil». *Mem Inst Oswaldo Cruz* 115: e200196. doi: https://doi.org/10.1590/0074-02760200196.

Prokop, M., et al. 2020. «CO-RADS: A Categorical CT Assessment Scheme for Patients Suspected of Having COVID-19—Definition and Evaluation». Radiology 296 (2). https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201473

ProMED International Society for Infectious Disease. 2019. «Undiagnosed pneumonia - China (Hubei): request for information», https://promedmail.org/promed-post/?id=6864153%20#COVID19

Pryor, A. 2020. «SAGES and EAES Recommendations Regarding Surgical Response to COVID-19 Crisis». SAGES. https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-COVID-19/

Public Health Ontairo. 2020. «Masking for Source Control of COVID-19: Considerations for Workers in Non-Healthcare Settings». https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/ipac/report-COVID-19-masking-source-control-workers-non-healthcare-settings.pdf?la=en

Pun, M., et al. 2020. «H3K27M-mutant diffuse midline glioma with extensive intratumoral microthrombi in a young adult with COVID-19-associated coagulopathy». *Acta Neuropathologica* 140 (2): 227-29. https://doi.org/10.1007/s00401-020-02184-0

Qian, M., y J. Jiang. 2020. «COVID-19 and social distancing». *Z Gesundh Wiss*. 1–3. doi: 10.1007/s10389-020-01321-z

Qiao, J., et al. 2020. «The expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and CD147, and protease TMPRSS2 in human and mouse brain cells and mouse brain tissues». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 533 (4): 867-71 https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.042.

Qin, C., et al. 2020. «Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China». *Clinical Infectious Diseases* 71 (15): 762-768. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248

Quan, W., et al. 2020. «No SARS-CoV-2 in expressed prostatic secretion of patients with coronavirus disease 2019: A descriptive multicentre study in China». MedRxiv 2020.03.26.20044198. https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20044198

Querol, X., et al. 2007. «Source origin of trace elements in PM from regional background, urban and industrial sites of Spain». *Atmospheric Environment* 41 (34): 7219-31. https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2007.05.022

Rabiee, A., et al. 2016. «Depressive Symptoms After Critical Illness». *Critical Care Medicine* 44 (9): 1744–53. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001811

Radiopedia, 2021, Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. 2021 https://radiopaedia.org/articles/covid-19-4

Rajkumar, R. P. 2020. «COVID-19 and mental health: A review of the existing literature». *Asian Journal of Psychiatry* 52 (Marzo): 102066. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102066

Rajput, Z. I., et al. 2007. «Adjuvant effects of saponins on animal immune responses». *Journal of Zhejiang University SCIENCE B* 8 (3): 153–61. https://doi.org/10.1631/jzus.2007.B0153

Ramírez-Guerrero, JA. 2020. «Coronavirus y anestesia». *Rev Mex Anestesiol.* 43 (2): 18-22.

Randazzo, W., et al. 2020a. «Metropolitan wastewater analysis for COVID-19 epidemiological surveillance». *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 230: 113621. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113621

—. 2020b. «SARS-CoV-2 RNA in wastewater anticipated COVID-19 occurrence in a low prevalence area». *Water Research. Volume* 181: 115942. https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115942

Rao, B., y K. Banerjee. 1993. «Influenza surveillance in Pune, India, 1978-90». *Bulletin of the World Health Organization* 71 (2): 177–81.

Raptis, C. A., et al. 2020. «Chest CT and Coronavirus Disease (COVID-19): A Critical Review of the Literature to Date». *AJR Am J Roentgenol* 215 (4): 839-842. doi: 10.2214/AJR.20.23202.

Ratnesar-Shumate, S., et al. 2020. «Simulated Sunlight Rapidly Inactivates SARS-CoV-2 on Surfaces». *The Journal of Infectious Diseases* 222 (2): 214–22. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa274

Raveendran, A. V., R. Jayadevan, y S. Sashidharan. 2021. «Long COVID: An overview». *Research & Reviews* 15 (3): 869-75. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007

Ravi, N., et al. 2020. «Diagnostics for SARS-CoV 2 detection: A comprehensive review of the FDA-EUA COVID-19 testing landscape». *Biosensors and Bioelectronics* 165: 112454. https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112454.

Recalcati, S. 2020. «Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective». *J Eur Acad Dermatol Venereol* 34 (5): e212-e213 https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.16387

Recovery and Remdesivir Ramdomised evaluation of COVID- 19 Therapy. 2020. «Remdesivir and RECOVERY». https://www.recoverytrial.net/files/recovery-and-remdesivir-v1-0-2020-05-27-1.pdf

Reddy, R., et al. 2021. «The Effect of Smoking on COVID-19 Severity: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of Medical Virology* 93 (2): 1045–56.

Reider-Demer, M., et al. 2018. «Prospective and retrospective study of videoconference telemedicine follow-up after elective neurosurgery: Results of a pilot program». *Neurosurgical Review* 41 (2): 497–501. Scopus. https://doi.org/10.1007/s10143-017-0878-0

Reiling, J. 2000. «Dissemination of bacteria from mouth during speaking coughing and otherwise». *JAMA* 284 (2):156. doi:10.1001/jama.284.2.156

Reimand, J., et al. 2019. «Pathway enrichment analysis and visualization of omics data using g:Profiler, GSEA, Cytoscape and EnrichmentMap». *Nature Protocols* 14 (2): 482-517. https://doi.org/10.1038/s41596-018-0103-9

Remy, K., J. Lin, P. Verhoef. «High-flow nasal cannula may be no safer than non- invasive positive pressure ventilation for COVID-19 patients». *Crit Care*. 24 (1): 169.

Reuters Staff. 2020a, 29 de junio. «CanSino's COVID-19 vaccine candidate approved for military use in China». *Reuters*. https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-china-vaccine-idUSKBN2400DZ.

—. 2020b, 23 de julio. «China's Sinopharm says coronavirus vaccine could be ready by year-end: State media». *Reuters*. https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-china-idUSKCN24O0PM

—. 2020c, 21 de agosto. «Peru, Morocco to test China Sinopharm's COVID-19 vaccine in Phase 3 trial». *Reuters*. https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-sinopharm-idUSKCN25G0G9

—. 2020d, 14 de septiembre. «UAE announces emergency approval for use of COVID-19 vaccine». *Reuters*. https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-emirates-vaccine-idUSKBN2652OM

—. 2020e, 16 de septiembre. «Turkey begins Phase III trials of Chinese coronavirus vaccine—Minister». *Reuters*. https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-turkey-trial-int-idUSKBN2671QR

Rey, J., et al. 2020. «Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19». *Revista Española de Cardiología* 73. (9): 769-71.

Rezoagli, E., R. Fumagalli, y G. Bellani. 2017. «Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome». *Ann Transl Med* 5 (14): 282. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5537110/.

Ricciardi, G., et al. 2020. «Propuesta para formular una estrategia de contingencia en Ortopedia y Traumatología frente a la pandemia de COVID-19». *Rev la Asoc Argentina Ortop y Traumatol*. 85 (3): 283-94. doi:10.15417/issn.1852-7434.2020.85.3.1106

Richardson, S., et al. 2020. «Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area». *JAMA* 323 (20): 2052-9.

Rios, P., et al. 2020. «Guidelines for preventing respiratory illness in older adults aged 60 years and above living in long-term care: A rapid review of clinical practice guidelines». *MedRxiv*. https://doi.org/10.1101/2020.03.19.20039180

Risch, H. 2020. «Early Outpatient Treatment of Symptomatic, High-Risk COVID-19 Patients that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis». *Am J Epidemiol*. 189 (11): 1218–26. https://academic.oup.com/aje/article/doi/10.1093/aje/kwaa093/5847586

Rivero, J. A. V., et al. 2020. «La Salud de las Personas Adultas Mayores durante la Pandemia de COVID-19». *Journal of Negative and No Positive Results* 5 (7): 726-39. https://doi.org/10.19230/jonnpr.3772

Robinson, P., y J. Yazdany. 2020. «The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: Collecting Data in a Pandemic». *Nature Reviews Rheumatology* 16 (6): 293-94. doi: 10.1038/s41584-020-0418-0.

Roca, O., et al. 2016. «Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index». *J Crit Care* 35:2 00–5.

Roche. s. f. «Prueba rápida de antígeno SARS-CoV-2». https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/sars-cov-2-rapid-antigen-test.html.

Rochwerg, B., et al. 2019. «High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis». *Intensive care medicine* 45 (5): 563–72.

Rodrigues-Pinto, R., R. Sousa, y A. Oliveira. 2020. «Preparing to Perform Trauma and Orthopaedic Surgery on Patients with COVID-19». *J Bone Joint Surg Am*. 102 (11): 946-50. doi:10.2106/JBJS.20.00454

Rodríguez, D., et al. 2020. *From Waste to Resource*. Washington DC: World Bank. https://doi.org/doi:10.1596/33436

Rodriguez-Morales, A., et al. 2020. «Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis». *Travel Medicine and Infectious Disease* 34: 101623. https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623

Rogers, J. P., et al. 2020. «Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic». *The Lancet Psychiatry* 7 (7): 611–27. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0

Rojas, M., et al. 2020. «Convalescent plasma in COVID-19: Possible mechanisms of action». *Autoimmun Rev*. 19 (7): 102554.

Rose, R. C., et al. 1993. «Expression of human papillomavirus type 11 L1 protein in insect cells: In vivo and in vitro assembly of viruslike particles». *Journal of Virology* 67 (4): 1936–44.

Rosenberg, E., et al. 2020. «Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State». *JAMA* 323 (24): 2493-502. doi:10.1001/jama.2020.8630

Rossignol, J. 2014. «Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent». *Antiviral Res*. 110: 94-103.

Roussel, M., et al. 2016. «Quantifying the role of weather on seasonal influenza». *BMC Public Health* 16 (1): 441. https://doi.org/10.1186/s12889-016-3114-x

Rowley, W., et al. 2017. «Diabetes 2030: Insights from Yesterday, Today, and Future Trends». *Population Health Management* 20 (1): 6-12. doi:10.1089/pop.2015.0181

Ruan, Q., et al. 2020. «Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China». *Intensive Care Med*. 46: 846–48 doi: 10.1007/s00134-020-05991-x

Ruiz-Bravo, A., y M. Jiménez-Valera. 2020. «SARS-CoV 2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19)». *Ars Pharm* 61 (2). https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177

Rusiñol, M., et al. 2020. «Concentration methods for the quantification of coronavirus and other potentially pandemic enveloped virus from wastewater». *Current opinion in environmental science y health* 17: 21–28. https://doi.org/10.1016/j.coesh.2020.08.002

Russo, P. 2020. «COVID-19 and smoking: Is nicotine the hidden link?». *Eur Respir J*. 55 (6): 2001116.

Rutsaert, L., et al. 2020. «COVID-19-associated invasive pulmonary aspergillosis». *Ann Intensive Care*. 10: 71.

Sa Ribero, M., et al. 2020. «Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response». *PLoS Pathogens* 16 (7). https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008737

Sabin-Farrell, R., y G. Turpin. 2003. «Vicarious traumatization: Implications for the mental health of health workers?». *Clinical Psychology Review* 23 (3): 449–80. https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00030-8

Sadoff, J., et al. 2020. «Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: Interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial». *MedRxiv* 2020.09.23.20199604. https://doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604

Sahin, U., et. al. 2020. «Concurrent human antibody and TH1 type T-cell responses elicited by a COVID-19 RNA vaccine». *MedRxiv* 2020.07.17.20140533. https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20140533

Saito, T., A. Taguchi, y T. Asai. «Videolaryngoscopy for tracheal intubation in patients with COVID-19». *BJA Br J Anaesth*. 125 (3): e284-6.

Salehi, M., et al. 2020. «Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 Patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern». *Mycoses* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361944/

Salehi, S., S. Reddy, y A. Gholamrezanezhad. 2020. «Long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19): what we know and what to expect». *Journal of thoracic imaging* 35 (4): W87–W89.

Salehi, S., et al . 2020. «Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients». *AJR. American Journal of Roentgenology* 215 (1): 87-93. https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034

Sallard, E., et al. 2020. «Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19». *Antiviral Res*. 178:104791.

Salmon, D. E., y Smith, T. 1886. «On a new method of producing immunity from contagious diseases». *Am Vet Rev* 10: 63–69.

Salomon, J. A., et al. 2015. «Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study». *The Lancet Global Health* 3 (11): e712–e723. https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00069-8

Salvatore, C. M., et al. 2020. «Neonatal management and outcomes during the COVID-19 pandemic: An observation cohort study». *The Lancet Child y Adolescent Health* 4 (10): 721–27. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30235-2

Sánchez-Oro, R., J. Nuez, y G. Martínez-Sanz. 2020. «La radiología en el diagnóstico de la neumonía por SARS-CoV 2 (COVID-19)». *Medicina Clínica* 155 (1): 36-40. https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.03.004

Sanders, J., et al. 2020. «Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review». *JAMA* 323 (18): 1824-36. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727

Saniasiaya, J., y J. Kulasegarah. 2020. «Dizziness and COVID-19». *Ear, Nose, y Throat Journal* 100 (1): 29-30. https://doi.org/10.1177/0145561320959573.

Sansone, A., et al. 2020. «Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak». *Journal of Endocrinological Investigation* 44: 223–31. https://doi.org/10.1007/s40618-020-01350-1

Santa-Coloma, T. 2020. «The Airborne and Gastrointestinal Coronavirus SARS-COV-2 Pathways». *Preprints*. https://doi.org/10.20944/preprints202004.0133.v2

Scheen, A. 2020. «Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality». *Diabetes y Metabolism* 46 (6): 423-26. doi:10.1016/j.diabet.2020.07.006

Schilling, T., y C. Eder. 2015. «Microglial K+ channel expression in young adult and aged mice». *Glia* 63 (4): 664-72. https://doi.org/10.1002/glia.22776

Schmith, V., J. Zhou, L. Lohmer. 2020. «The Approved Dose of Ivermectin Alone is not the Ideal Dose for the Treatment of COVID-19». *Clin Pharmacol Ther*. 108 (4): 762-765. doi: 10.1002/cpt.1889.

Schmitt, E. G., et al. 2012. «IL-10 Produced by Induced Regulatory T Cells (iTregs) Controls Colitis and Pathogenic Ex-iTregs during Immunotherapy». *The Journal of Immunology* 189 (12): 5638-648. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1200936

Schrezenmeier, E., y T. Dörner. 2020. «Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology». *Nat Rev Rheumatol*. 16 (3): 155-66.

Seale, H., y K. Quinn. 2020. «Russia's coronavirus vaccine hasn't been fully tested. Doling it out risks side effects and false protection». *The Conversation*. http://theconversation.com/russias-coronavirus-vaccine-hasnt-been-fully-tested-doling-it-out-risks-side-effects-and-false-protection-144347

Segovia-Juárez, J., J. Castagnetto, y G. Gonzales. 2020. «High altitude reduces infection rate of COVID-19 but not case-fatality rate». *Respiratory Physiology y Neurobiology* 281: 103494. https://doi.org/10.1016/j.resp.2020.103494

Sekine, T., et al. 2020. «Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19». *Cell* 183 (1): 158–68.

Senel, M., et al. 2020. «Miller-Fisher syndrome after COVID-19: Neurochemical markers as an early sign of nervous system involvement». *European Journal of Neurology* 27 (11): 2378–80. https://doi.org/10.1111/ene.14473

Sepúlveda-Verdugo, C., A. Secchi-Álvarez, y F. Donoso-Hofer. 2020. «Consideraciones en la Atención Odontológica de Urgencia en Contexto de Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV 2». *International journal of odontostomatology* 14 (3): 279-84.

Serna, A., et al. 2020. «Analgesia-y-anestesia-en-la-gestante-con-sospecha-o-diagnóstico-de-COVID-19». Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (SCARE). https://www.apsf.org/wp-content/uploads/patient-safety-resources/covid-19/es/Analgesia-y-anestesia-en-la-gestante-con-sospecha-o-diagn%C3%B3stico-de-COVID-19.pdf

Shabir, O. 2020. «El árbol filogenético del virus SARS-CoV-2». *News-Medical.Net*. https://www.news-medical.net/health/The-Phylogenetic-Tree-of-the-SARS-CoV-2-Virus-(Spanish).aspx.

Shaffer, L. 2020. «15 drugs being tested to treat COVID-19 and how they would work». *Nat Med* [Internet]. https://www.nature.com/articles/d41591-020-00019-9

Shah, K., et al. 2020. «Impact of COVID-19 on the Mental Health of Children and Adolescents». *Cureus* 12 (8): e10051. https://doi.org/10.7759/cureus.10051

Shalapour, S., y M. Karin. 2015. «Immunity, inflammation, and cancer: An eternal fight between good and evil». *The Journal of Clinical Investigation* 125 (9): 3347-355. https://doi.org/10.1172/JCI80007

Shalhoub, S. 2020. «Interferon beta-1b for COVID-19». *The Lancet* 395 (10238): 1670-671.

Shanes, E. D., et al. 2020. «Placental Pathology in COVID-19». *American Journal of Clinical Pathology* 154 (1): 23-32. https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089

Sharun, K., et al. «Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV 2/COVID-19». *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 19 (1): 23.

Sheahan, T., et al. 2020. «Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV». *Nat Commun*. 11 (1): 1-14.

Shekhar, S., et al. 2020. «Endocrine Conditions and COVID-19». *Horm Metab Res.* 52 (07): 471-484. doi:10.1055/a-1172-1352

Shi, X., y G. Brasseur. 2020. «The Response in Air Quality to the Reduction of Chinese Economic Activities During the COVID-19 Outbreak». *Geophysical Research Letters* 47 (11): e2020GL088070. https://doi.org/10.1029/2020GL088070

Shrestha, D. B., et al. 2020. «Favipiravir versus other antiviral or standard of care for COVID-19 treatment: a rapid systematic review and meta-analysis». *Virology journal* 17(1): 141. https://doi.org/10.1186/s12985-020-01412-z

Shu, Y., y J. McCauley. 2017. «GISAID: Global initiative on sharing all influenza data – from vision to reality». *Eurosurveillance* 22 (13). https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2017.22.13.30494

Shultz, J. M., et al. 2016. «The Role of Fear-Related Behaviors in the 2013–2016 West Africa Ebola Virus Disease Outbreak». *Current Psychiatry Reports* 18 (11). https://doi.org/10.1007/s11920-016-0741-y

Sica, A., y M. Massarotti. 2017. «Myeloid suppressor cells in cancer and autoimmunity». *Journal of Autoimmunity* 85: 117-125. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.010

Sica, G. S., et al. 2020. «Gastrointestinal cancer surgery and enhanced recovery after surgery (ERAS) during COVID-19 outbreak». *Langenbeck's Archives of Surgery* 405: 357–358. https://doi.org/10.1007/s00423-020-01885-0

Siedner, M. J., et al. 2020. «Access to primary healthcare during lockdown measures for COVID-19 in rural South Africa: A longitudinal cohort study». *medRxiv*. https://doi.org/10.1101/2020.05.15.20103226

Siegel, M. 2020. «Acute respiratory distress syndrome: Epidemiology, pathophysiology, pathology, and etiology in adults» [Internet]. UpToDate Inc. https://www.uptodate.com/contents/acute-respiratory-distress-syndromeepidemiologypathophysiology-pathology-and-etiology-inadults?.

Sieni, E., et al. 2020. «Favourable outcome of coronavirus disease 2019 in a 1-year-old girl with acute myeloid leukaemia and severe treatment-induced immunosuppression». *British Journal of Haematology* 189 (6): e222-e224. https://doi.org/10.1111/bjh.16781

Sigua-Rodríguez, E., et al. 2020. «COVID-19 y la Odontología: Una Revisión de las Recomendaciones y Perspectivas para Latinoamérica». *International journal of odontostomatology* 14 (3): 299-309.

Silversides, J., et al. 2017. «Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and metaanalysis». *Intensive Care Med* 43: 155-170

Simopoulou, M., et al. 2020. «Navigating assisted reproduction treatment in the time of COVID-19: Concerns and considerations». Journal of Assisted Reproduction and Genetics 37(11): 2663–68. https://doi.org/10.1007/s10815-020-01942-z

Singh, S., et al. 2020. «Impact of COVID-19 and lockdown on mental health of children and adolescents: A narrative review with recommendations». *Psychiatry Research* 293: 1–10. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113429

Sinha, P., et al. 2009. «Ventilatory ratio: a simple bedside measure of ventilation». *Br J Anaesth*. 102 (5): 692–7.

Sinovac Biotech Ltd. 2020, 25 de agosto. «Sinovac Signs Agreement with Bio Farma Indonesia for COVID-19 Vaccine Cooperation». https://www.businesswire.com/news/home/20200825005451/en/Sinovac-Signs-Agreement-with-Bio-Farma-Indonesia-for-COVID-19-Vaccine-Cooperation

Slobodnick, A., et al. 2018. «Update on colchicine, 2017». *Rheumatology* 57 (1): i4-11.

Smithuis, F., y R. Smithuis. s. f. «32 cases of suspected COVID-19». *The Radiology Assistant.* https://radiologyassistant.nl/chest/covid-19/ct-findings-in-patients.

Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM. s. f. «Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Statement: SARS-CoV-2 Vaccination in Pregnancy». https://www.smfm.org/publications/339-society-formaternal-fetal-medicine-smfm-statement-sars-cov-2-vaccination-in-pregnancy

Sociedad Española de Fertilidad. 2020. *Casos especiales de reproducción asistida y SARS-CoV-2: Donantes de gametos y Preservación de la fertilidad*. https://www.sefertilidad.net/docs/covid19/casosEspeciales.pdf

Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2020. *Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19*. Madrid.

Sokol, C., y A. Luster. 2015. «The chemokine system in innate immunity». *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 7 (5): a016303.

Song, C., et al. 2020. «Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients». Biology of Reproduction 103 (1): 4–6. https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa050

Song, F., et al. 2020. «Emerging 2019 Novel Coronavirus 2019-nCoV) Pneumonia». *Radiology* [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233366/.

Song, G., G. Liang, y W. Liu. 2020. «Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China». *Mycopathologia* 185 (4): 599-606. doi: 10.1007/s11046-020-00462-9

Song, S., et al. 2020. «Clinical characteristics of four cancer patients with SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China». Infectious Diseases of Poverty 9 (1): 82. https://doi.org/10.1186/s40249-020-00707-1

Song, Y., y H. Shin. 2020. «COVID-19, a clinical syndrome manifesting as hypersensitivity pneumonitis». *Infection y chemotherapy* 52 (1): 110–12.

Søreide, K., et al. 2020. «Immediate and long-term impact of the COVID-19 pandemic on delivery of surgical services». *The British journal of surgery* 107 (10): 1250-61. doi: 10.1002/bjs.11670.

South, A. M., D. Diz, y M. Chappell. 2020. «COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences». *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 319 (5): H1084-90. https://doi.org/10.1152/ajpheart.00217.2020

Soy, M., et al. 2020. «Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment». *Clin Rheumatol*. 39 (7): 2085-94.

Spezzani, V., A. Piunno, y H. Iselin. 2020. «Benign COVID-19 in an immunocompromised cancer patient—The case of a married couple». *Swiss Medical Weekly* 150: w20246. https://doi.org/10.4414/smw.2020.20246

Spinner, C., et al. 2020. «Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial». *JAMA* 324 (11): 1048-57.

Spoorthy, M. S., S. Pratapa, y S. Mahant. 2020. «Mental health problems faced by healthcare workers due to the COVID-19 pandemic–A review». *Asian Journal of Psychiatry* 51 (January): 102119. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102119

Sputnikvaccine. 2020. *Second interim analysis of clinical trial data showed a 91.4% efficacy for the Sputnik V vaccine on day 28 after the first dose; vaccine efficacy is over 95% 42 days after the first dose*. Sputnikvaccine.Com. http://sputnikvaccine.com/newsroom/pressreleases/second-interim-analysis-of-clinical-trial-data-showed-a-91-4-efficacy-for-the-sputnik-v-vaccine-on-d/

Stebbing, J., et al. 2020. «COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments». *Lancet Infect Dis*. 20 (4): 400-2.

Sternberg, A., y C. Naujokat. 2020. «Structural features of coronavirus SARS-CoV-2 spike protein: Targets for vaccination». *Life Sciences* 257: 118056. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118056

Stock, M. 1995. «Capnography for Adults». *Crit Care Clin* 11 (1): 219–32.

Stopsack, K. H., et al. 2020. «TMPRSS2 and COVID-19: Serendipity or Opportunity for Intervention? Cancer Discovery» 10 (6): 779-782. https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0451.

Su, Y., et al. 2020. «Cardiovascular Manifestation and Treatment in COVID-19. Journal of the Chinese Medical Association». [Publish Ahead of Print]. https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000352

Sullivan, D. F. 1971. «A single index of mortality and morbidity». *HSMHA Health Reports* 86 (4): 347–354. https://doi.org/10.2307/4594169

Sussman, R., y C. Escrig. 2020. «Vapeo, COVID-19 y SARS-COV 2 Información técnica para usuarios del cigarro electrónico». *AnesVap*. https://anesvap.es/el-vapeo-y-el-covid-19/

Swati Singla, G. S. 2020. «COVID -19 Pandemic- A Literature Review». 7(6). www.ijrrjournal.com

Sykes, D. L., et al. 2021. «Post-COVID-19 symptom burden: What is long-COVID and how should we manage it?». *Lung* 199 (2): 113–119.

Tadolini, M., et al. 2020. «Active tuberculosis, sequelae and COVID-19 co-infection: first cohort of 49 cases». *Eur Respir J* [Internet]. https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/05/13/13993003.01398-2020

Tamerius, J., et al. 2011. «Global influenza seasonality: reconciling patterns across temperate and tropical regions». *Environmental Health Perspectives* 119 (4): 439–45. https://doi.org/10.1289/ehp.1002383

—. 2013. «Environmental Predictors of Seasonal Influenza Epidemics across Temperate and Tropical Climates». *PLOS Pathogens* 9 (3): e1003194. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003194

Tande, A. J., et al. 2020. «Association of a Remotely Offered Infectious Diseases eConsult Service With Improved Clinical Outcomes». *Open Forum Infectious Diseases* 7 (1). https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa003

Tandon, M., et al. 2021. «A Comprehensive Systematic Review of CSF analysis that defines Neurological Manifestations of COVID-19. International Journal of Infectious Diseases». *IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases* 104: 390–97. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.002

Tang, N., et al. 2020a. «Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy». *J Thromb Haemost*. 18 (5): 1094-9.

—. 2020b. «Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia». *J Thromb Haemost*. DOI 10.1111/jth.14768.

Tang, W., et al. 2020. «Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial». BMJ [Internet]. 2020; 369:m1849. https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849

Tay, M. Z., et al. 2020. «The trinity of COVID-19: Immunity, inflammation and intervention». *Nature Reviews Immunology* 20 (6): 363-74. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8

Tebas, P., et al. 2021. «Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, Phase 1 clinical trial». *EClinicalMedicine* 31: 100689. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100689.

Tegally, H. et al., 2021. «Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa». *Nature,* 592 (7854): 438-443. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03402-9

Teles, M., T. Sacchetta, e Y. Matsumoto. 2020. «COVID-19 Pandemic Triggers Telemedicine Regulation and Intensifies Diabetes Management Technology Adoption in Brazil». *J Diabetes Sci Technol*. 14 (4): 797-98. doi:10.1177/1932296820930033

Thachil, J., et al. 2020. «ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19». *J Thromb Haemost* 18 (5): 1023-6.

The BMJ Opinion. (2020, 13 de agosto). «Covid-19 in Latin America». https://go.shr.lc/30U71Ju

The Lancet Respiratory Medicine. 2020. COVID-19 heralds a new era for chronic diseases in primary care [Editorial]. *The Lancet. Respiratory Medicine* 8 (7): 647. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30274-5

The Lancet. 2020. «India under COVID-19 lockdown» [Editorial]. *Lancet* 395 (10233): 1315. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30938-7

The National Heart, Lung, and Blood Institute / PETAL Clinical Trials Network. 2019. «Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome». *N Engl J Med*. 380 (21): 1997–2008.

The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. 2020. «The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020». *China CDC Weekly* 2 (8): 113–22. https://doi.org/10.46234/ccdcw2020.032

The RECOVERY Collaborative Group. 2021. «Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. Preliminary Report». *N Engl J Med* 384: 693-704. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436

Thomas-Rüddel, D., et al. 2020. «Coronavirus disease 2019». *Anaesthesist* 69 (4): 225-35.

Tian, J., et al. 2020. «Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: A multicentre, retrospective, cohort study». *The Lancet Oncology* 21 (7): 893-903. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30309-0

Tian, J.-H., et al. 2020. «SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 elicits immunogenicity in baboons and protection in mice» [Preprint]. In Review. https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-39239/v1

Tian, S., et al. 2020. «Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer». *Journal of Thoracic Oncology* 15 (5): 700-04. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010

Tian, X., et al. 2020. «Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody». *Emerg Microbes Infect*. 9 (1): 382-5.

Tinku, J., y M. Ashkan Moslehi (eds.). 2020. *International pulmonologist's consensus on COVID-19*. https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf

Tito. S., P. Buendía, y P. Sánchez. (2020). «Envejecer y ser persona adulta mayor en época del COVID-19». https://puceapex.puce.edu.ec/web/covid19-medidas-preventivas/wp-content/uploads/sites/6/2020/07/Envejecer-ser-persona-adulta-mayor-COVID-19.pdf

Torres, E. M., y Sabatier, J. 2020. «Dengue y COVID-19: Semejanzas y diferencias». *Revista Cubana de Pediatría* 92 (Supl. especial): e1211. http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1211/551

Torres, I., y F. Sacoto. 2020. «Localising an asset-based COVID-19 response in Ecuador». *The Lancet* 395 (10233): 1339. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30851-5

Torres, W. B., y Z. Bravo. 2021. «Importancia de la Bioseguridad en Odontología, en tiempos de coronavirus». *Revista de salud pública del Paraguay* 11 (1): 80-86.

Tostanoski, L. H., et al. 2020. «Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 severe clinical disease in hamsters». *Nature Medicine* 26: 1694–700. https://doi.org/10.1038/s41591-020-1070-6

Townsend, L., et al. 2020. «Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection». *Plos One* 15 (11): e0240784.

Tran, K., et al. 2012. «Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review». *PLOS ONE* 7 (4): e35797.

Tristán, J. G., et al. 2021. «Organización y valoración de la atención telefónica urgente hospitalaria pediátrica ante la pandemia COVID-19». *Anales De Pediatria* 94 (5): 335–36.

Trujillo, Y. 2020. «Gracias a la telemedicina, consultas no se detienen durante emergencia». *El Comercio*. http://www.elcomercio.com/actualidad/telemedicina-consultas-emergencia-salud-coronavirus.html

Turban, J. L., A. Keuroghlian, y K. Mayer. 2020. «Sexual Health in the SARS-CoV-2 Era». Annals of Internal Medicine. https://doi.org/10.7326/M20-2004

Tusman, G., Acosta, C., y M. Costantini. 2016. «Ultrasonography for the assessment of lung recruitment maneuvers». *Critical ultrasound journal* 8 (1): 8.

Ufuk, F., y R. Savaş. 2020. «Chest CT features of the novel coronavirus disease (COVID-19)». *Turkish Journal of Medical Sciences* 50 (4): 664. https://doi.org/10.3906/sag-2004-331

Ugel, S., et al. 2015. «Tumor-induced myeloid deviation: When myeloid-derived suppressor cells meet tumor-associated macrophages». *The Journal of Clinical Investigation* 125 (9): 3365-76. https://doi.org/10.1172/JCI80006

UNICEF y World Health Organization. 2020. «Advice on the use of masks for children in the community in the context of COVID-19». https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC_Masks-Children-2020.1

United Nations Department of Economic and Social Affairs. 2015. «The 2015 Revision of World Population Prospects». https://www.un.org/en/development/desa/publications/world-population-prospects-2015-revision.html

United Nations Environment Programme (UNEP) e International Livestock Research Institute (ILRI). 2020. «Preventing the Next Pandemic: Zoonotic diseases and how to break the chain of transmission». https://www.unep.org/resources/report/preventing-future-zoonotic-disease-outbreaks-protecting-environment-animals-and

Uno, Y. 2020. «Camostat mesilate therapy for COVID-19». *Intern Emerg Med*. 2020: 1-2.

Urbach, D. R., y D. Martin. 2020. «Confronting the COVID-19 surgery crisis: Time for transformational change». *CMAJ* 192 (21): E585–E586. https://doi.org/10.1503/cmaj.200791

Urzúa, A., et al. 2020. «La Psicología en la prevención y manejo del COVID-19. Aportes desde la evidencia inicial». *Terapia psicológica* 38 (1): 103–118. https://doi.org/10.4067/S0718-48082020000100103

US National Library of Medicine. 2020. «Clinical studies related to COVID-19» [Internet]. Clinical Trials. https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=COVIDyterm=treatmentycntry=ystate=ycity=ydist=.

Usher, K., N. Bhullar, y D. Jackson. 2020. «Life in the pandemic: Social isolation and mental health». *Journal of Clinical Nursing* 29 (15–16): 2756–57. https://doi.org/10.1111/jocn.15290

Vaccaro, A., et al. 2020. «Practice Management During the COVID-19 Pandemic». *J Am Acad Orthop Surg*. 28 (11): 464-470. doi:10.5435/JAAOS-D-20-00379

Vaira, L. A., et al. 2020. «Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients». *International Forum of Allergy and Rhinology* 10 (9): 1103–04. https://doi.org/10.1002/alr.22593

Valdés-Bango, M., et al. 2020. «Guía de actuación para el manejo de la infección por COVID-19 durante el embarazo». *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia* 47 (3): 118-27. https://doi.org/10.1016/j.gine.2020.06.014

Valenzuela, P., et al. 1982. «Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast». *Nature* 298 (5872): 347–50.

Valk. S., et al. 2020. «Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review». *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013600/full

Van Arkel, A., et al. 2020. «COVID-19–associated Pulmonary Aspergillosis». *Am J Respir Crit Care Med*. 202 (1): 132-5.

Van Tilburg, T. G., et al. 2021. «Loneliness and Mental Health During the COVID-19 Pandemic: A Study Among Dutch Older Adults». *The Journals of Gerontology: Series B* 6 (7): e249–e255. https://doi.org/10.1093/geronb/gbaa111

Varga, Z., et al. 2020. «Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19». *Lancet* 395 (10234): 1417-1418. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5

Varnado, S., y D. Price. 2020. «Basics of modern epilepsy classification and terminology». *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 50 (11): 100891. https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2020.100891

Veletanga, J. 2016, 20 de febrero. «Telemedicina ¿opción para cobertura médica en zonas remotas?». *Edición Médica*. https://www.edicionmedica.ec/secciones/profesionales/telemedicina--opci-n-para-cobertura-m-dica-en-zonas-remotas--87249

—. 2020, 24 de julio. «La Telemedicina debe ser regulada formalmente en Ecuador». *Edición Médica*. https://www.edicionmedica.ec/secciones/profesionales/la-telemedicina-debe-ser-regula-formalmente-en-ecuador--96207

Vélez-Páez, J., et al. 2020. «Comparative Pilot Study Between a Tomographic Score and RT-PCR to Determine Diagnostic Prediction in Patients with COVID 19». *Bionatura* [Internet]. http://revistabionatura.com/2020.05.04.4.html

Velly, L., et al. 2020. «Guidelines: Anaesthesia in the context of COVID-19 pandemic». *Anaesth Crit Care Pain Med*. 39 (3): 395-415.

Vera, M., y D. Acuña. 2020. «Recomendaciones para la intubacion del paciente con sospecha o confirmacion de COVID-19». Sociedad Chilena de Medicina Intensiva [Internet]. https://www.medicina-intensiva.cl/site/covid/guias/recomendaciones_intubacion_sochimi.pdf.

Verduyn, M., et al. 2020. «Co-infection of dengue and COVID-19: A case report». *PLoS Negl Trop Dis*. 14 (8): e0008476.

Viboud, C., et al. 2004. «Influenza epidemics in the United States, France, and Australia, 1972-1997». *Emerging Infectious Diseases* 10(1): 32–39. https://doi.org/10.3201/eid1001.020705

Vintimilla, A., et al. 2020. *Recomendaciones para el ejercicio quirúrgico en la pandemia COVID 19*. https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2020/06/Recomendaciones-Consenso-Cirug%C3%ADa-Versi%C3%B3n-1.0-1.pdf

Viner, R., et al. 2021. «Susceptibility to SARS-CoV-2 infection among children and adolescents compared with adults: a systematic review and meta-analysis». *JAMA Pediatr*. 175 (2): 143-56.

Virginia Commonwealth University. 2021. «Early Infusion of Vitamin C for Treatment of Novel Coronavirus Acute Lung Injury (EVICT-CORONA-ALI)». https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344184 2020

Vogel, A. B., et al. 2020. «A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates». *BioRxiv* 2020.09.08.280818. https://doi.org/10.1101/2020.09.08.280818

Volpicelli, G., et al. 2012. «International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound». *Intensive care medicine*. 38 (4): 577–91.

Walker, S. P., et al. 2007. «Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries». *Lancet* 369: 145–157. https://doi.org/10.1016/0315-0860(79)90130-7

Wallinga, J., y M. Lipsitch. 2007. «How generation intervals shape the relationship between growth rates and reproductive numbers». *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 274 (1609): 599–604. https://doi.org/10.1098/rspb.2006.3754

Walls, A., et al., 2020. «Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein». *Cell* 181 (2): 281-292.e6.

Walls, A. et al., 2020. «Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein». *Cell*, 181 (2): 281-292.e6. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058.

Wambier, C. G., et al. 2020. «Androgen sensitivity gateway to COVID-19 disease severity». Drug Development Research 81 (7): 771–776. https://doi.org/10.1002/ddr.21688

Wan, Y., et al. 2020. «Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus». *Journal of Virology* 94 (7): e00127-20, /jvi/94/7/JVI.00127-20.atom. https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20

Wang, C., et al. 2020. «Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17(5): 1729. https://doi.org/10.3390/ijerph17051729

Wang, D., et al. 2020. «Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China». *JAMA* 323 (11): 1061-69. doi: 10.1001/jama.2020.1585.

Wang, H., et al. 2020. «Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2». *Cell* 182 (3): 713-21.e9. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.008

Wang, J., et al. 2017. «Large-scale transport of PM2.5 in the lower troposphere during winter cold surges in China». *Scientific Reports* 7 (1): 13238. https://doi.org/10.1038/s41598-017-13217-2

Wang, M., et al. 2020. «Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro». *Cell Res*. 30 (3): 269-71.

Wang, P., et al. 2020. «Severe air pollution events not avoided by reduced anthropogenic activities during COVID-19 outbreak». *Resources, Conservation and Recycling* 158: 104814. https://doi.org/10.1016/j.resconrec.2020.104814

Wang, X., et al. 2020. «Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital». *Clinical Microbiology and Infection* 26 (8): 1063-68. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.032

Wang., Y, G. Xu, e Y. Huang. 2020. «Modeling the load of SARS-CoV-2 virus in human expelled particles during coughing and speaking». *PLoS ONE* 15 (10): e0241539. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241539

Wang, Y., et al. 2019. «Systematic Literature Review on the Spread of Health-related Misinformation on Social Media». *Soc. Sci. Med*. 240: 112552.

—. 2020a. «Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial». *The Lancet* 395: 1569–78.

—. 2020b. «Changes in air quality related to the control of coronavirus in China: Implications for traffic and industrial emissions». *Science of The Total Environment* 731: 139133. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139133

Wang, Z., y X. Xu. 2020. «ScRNA-seq Profiling of Human Testes Reveals the Presence of the ACE2 Receptor, A Target for SARS-CoV-2 Infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli Cells». *Cells* 9 (4): 920. https://doi.org/10.3390/cells9040920

Wang, Z., et al. 2020. «Household transmission of SARS-CoV-2». *Journal of Infection* 81 (1): 179-82. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.040

Ward, B. J., et al. 2020. «Phase 1 trial of a Candidate Recombinant Virus-Like Particle Vaccine for Covid-19 Disease Produced in Plants». *MedRxiv* [Intenet]. https://doi.org/10.1101/2020.11.04.20226282

Waszak, P. M., W. Kasprzycka-Waszak, y A. Kubanek. 2018. «The spread of medical fake news in social media – The pilot quantitative study». *Health Policy Technol*. 7: 115–18.

Watson, J. 2020. «An open letter to Mehra et al and The Lancet» [Internet]. *Zenodo*. https://zenodo.org/record/3862789#.XwEibShKhPY

Wax, R., y M. Christian. 2020. «Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus 2019-nCoV) patients». *Can J Anesth Can Anesth* 67 (5): 568-76.

Webb, L. 2020. «COVID-19 lockdown: A perfect storm for older people's mental health». *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing* 28 (2): 300. https://doi.org/10.1111/jpm.12644.

Webster, R. G., Y. Guan, M. Peiris and H. Chen (2006) H5N1 influenza continues to circulate and change.Microbe 1(12), 559–565

Weinstein, M., P. Babyn, y S. Zlotkin. 2001. «An orange a day keeps the doctor away: scurvy in the year 2000». *Pediatrics* 108: E55.

Weiss, S. R., y S. Navas-Martin. 2005. «Coronavirus Pathogenesis and the Emerging Pathogen Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus». *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 69 (4): 635–664. https://doi.org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005

White, L. F., y M. Pagano. 2008. «A likelihood-based method for real-time estimation of the serial interval and reproductive number of an epidemic». *Statistics in Medicine* 27 (16): 2999–3016. https://doi.org/10.1002/sim.3136

Whittle, J., et al. 2020. «Respiratory support for adult patients with COVID-19». *J Am Coll Emerg Physicians Open* 1 (2): 95–101. doi: 10.1002/emp2.12071.

Wiersinga, W., et al. 2020. «Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review». JAMA 324 (8): 782-93. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768391

Wilder-Smith, A., et al. 2020. «Preventing Dengue Epidemics during the COVID-19 Pandemic». *Am. J. Trop. Med. Hyg*. 103 (2): 570–71.

Wilson, M. E., y L. Chen. 2020. «Travellers give wings to novel coronavirus 2019-nCoV». *Journal of Travel Medicine* 27(2). https://doi.org/10.1093/jtm/taaa015

Windt, C. 2020. «Environmental Rule of Law: Pandemics Now and the Next Time in the Americas». UICN. https://www.iucn.org/sites/dev/files/content/documents/2020/pandemics_now_and_next_time_final_paper.pdf

Witrick, B., et al. 2020. «The Association Between Stroke Mortality and Time of Admission and Participation in a Telestroke Network». *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 29 (2): 104480. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104480

World Health Organization, WHO. 2003. *Guidelines for environmental surveillance of poliovirus circulation: World Health Organization*. Ginebra: Department of Vaccines and Biologicals.

—. 2015. «Technical guidance laboratory Middle East Respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)».

—. 2016, 12 de mayo. «Air pollution levels rising in many of the world's poorest cities». http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/air-pollution-rising/en/#.WrrLXYrQNwg.mendeley

—. 2018, 12 de septiembre. «Cancer». https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer

—. 2019, 13 de septiembre. «Hipertensión». https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension.

—. 2019a. «OMS | Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)—Reino de Arabia Saudita». http://www.who.int/csr/don/18-october-2019-mers-saudi-arabia/es/

—. 2019b. «Encefalitis japonesa». https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis.

—. 2019c. «Poliomielitis». https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis

—. 2019d, s.f. «Tuberculosis». https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis.

—. 2020a. «Advice on the use of masks in the community, during home care and in health care settings in the context of the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak». https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330987/WHO-nCov-IPC_Masks-2020.1-eng.pdf?sequence=1yisAllowed=y.

—. 2020b. «Diabetes». https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes

—. 2020c. *Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines*. https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

—. 2020d. «Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak». https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Mental-Health-2020.1

—. 2020e. *Coronavirus disease 2019*. Coronavirus Disease (COVID-19) Outbreak Situation. https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019

—. 2020f. «Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation». https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation

—. 2020g. «Laboratory testing of human suspected cases of novel coronavirus (nCOV) infection (Interim Guidance)». https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330374/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.1-eng.pdf

—. 2020h. «Corticosteroids for COVID-19». https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1

—. 2020i. «Advice on the use of masks in the context of COVID-19: Interim guidance, 5 June 2020». https://apps.who.int/iris/handle/10665/332293.

—. 2020j. «Nuevo Coronavirus 2019. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) ». https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses?gclid=CjwKCAjwzIH7BRAbEiwAoDxxTm8gv-Dw8sFau-DQYpGlvU0k7SnNbPo2EIaKjhTlWwa4JrgJ_sveuBoCCoIQAvD_BwE.

—. 2020k. «WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard». https://covid19.who.int/

—. 2020l. «Paludismo». https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria

—. 2020m, 18 de noviembre. «Rabia». https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rabies.

—. 2020n, 26 de septiembre. «Salud mental». http://www.who.int/topics/mental_health/es/

—. s. f. «WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard». https://covid19.who.int/.

Worldometer. 2020. «Coronavirus Cases». https://www.worldometers.info/coronavirus/

Wrapp, D., et al. 2020. «Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation». Science 367 (6483): 1260-1263. https://doi.org/10.1126/science.abb2507

Wright, P. F., y R. Webster. 2001. *Orthomyxoviruses*. En *Fields Virology*, editado por B.N. Fields y D. Knipe. 4.a Edición, 1533-79. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins.

Wu, A., et al. 2020. «Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus 2019-nCoV) Originating in China». *Cell Host y Microbe* 27 (3): 325–28. https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001

Wu, C., et al. 2020a. «Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods». *Acta Pharmaceutica Sinica B* 10 (5): 766-788. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008

—. 2020b. «Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China». *JAMA Intern Med*. 180 (7): 934-43. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

Wu, F., et al. 2020. «SARS-CoV-2 Titers in Wastewater Are Higher than Expected from Clinically Confirmed Cases». *MSystems* 5 (4): e00614-20. https://doi.org/10.1128/mSystems.00614-20.

Wu, J. T., K. Leung, y G. Leung. 2020. «Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: A modelling study». *The Lancet* 395 (10225): 689–97. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9

Wu, S., et al. 2020. «A single dose of an adenovirus-vectored vaccine provides protection against SARS-CoV-2 challenge». *Nature Communications* 11 (1): 4081. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17972-1

Wu, X., et al. 2020. «Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States». *medRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.05.20054502

Wu, Z., y J. McGoogan. 2020. «Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention». *JAMA* 323 (13): 1239. https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648

Wurtzer, S., et al. 2020. «Evaluation of lockdown impact on SARS-CoV-2 dynamics through viral genome quantification in Paris wastewaters». *medRxiv* 2020.04.12.20062679. doi: https://doi.org/10.1101/2020.04.12.20062679

Wyper, G., y B. Devleesschauwer. 2020. «Burden of disease methods: a guide to calculate COVID-19 disability-adjusted life years». *SocArXiv*. https://doi.org/10.31235/osf.io/tazyh

Xia, S., et al. 2020a. «Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials». *JAMA*, *324*(10), 951. https://doi.org/10.1001/jama.2020.15543

—. 2020b. «Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial». *The Lancet Infectious Diseases* 21 (1): 39-51. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8

Xiao, H., et al. 2013. «Influence of extreme weather and meteorological anomalies on outbreaks of influenza A (H1N1)». *Chinese Science Bulletin* 58 (7): 741–749. https://doi.org/10.1007/s11434-012-5571-7

Xie, X., et al. 2020. «Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing». *Radiology* 296 (2). https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343 PMID: 32049601.

Xiong, J., et al. 2020. «Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review». *Journal of Affective Disorders* 277: 55–64. https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.08.001

Xu, J., y E. Lazartigues. 2020. «Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus». *Cellular and Molecular Neurobiology*. https://doi.org/10.1007/s10571-020-00915-1

Xu, X., et al. «Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab». *Proc Natl Acad Sci U. S. A*. 117 (20): 10970-5.

Xu, Y., et al. 2020. «Characteristics of pediatric SARS-CoV 2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding». *Nature Medicine* 26: 502–05. https://doi.org/10.1038/s41591-020-0817-4.

Yamakage, M. 2020. «Anesthesia in the times of COVID-19». *J Anesth*. 25 de mayo de 2020: 1-3. doi: 10.1007/s00540-020-02798-4

Yan, G., et al. 2020. «Covert COVID-19 and false-positive dengue serology in Singapore». *Lancet Infect Dis*. 20 (5): 536.

Yan, R., et al. 2020. «Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2». *Science* 367 (6485): 1444-48. https://doi.org/10.1126/science.abb2762

Yang, G., et al. 2020. «Effects of Angiotensin II Receptor Blockers and ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) Inhibitors on Virus Infection, Inflammatory Status, and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19 and Hypertension: A Single-Center Retrospective Study». *Hypertension* 76 (1): 51-58. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143

Yang, K., et al. 2020. «Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: A multicentre, retrospective, cohort study». *The Lancet Oncology* 21 (7): 904-13. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30310-7

Yang, M., et al. 2020. «Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications». European Urology Focus 6 (5): 1124–29. https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009

Yang, X., et al. 2020 «Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study». *Lancet Respir Med*. 8 (5): 475-81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5

Yang, Y., 2020a. «The influence of hypoglycemia and hyperglycemia on the adverse outcome of COVID-19 combined with diabetes mellitus: A protocol for systematic review and meta-analysis». *Medicine* 99 (44): e22587. doi:10.1097/MD.0000000000022587

—. 2020b. «The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China». *Journal of autoimmunity* 109: 102434. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102434.

Yanuck, S. F. 2020. «Evidence Supporting a Phased Immuno-physiological Approach to COVID-19 From Prevention Through Recovery». *Integr Med (Encinitas)* 19 (1): 8-35.

Yao, T., et al. 2020. «A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option». J Med Virol. 92 (6): 556-63. doi: 10.1002/jmv.25729

Yao, W., et al. 2020. «Emergency tracheal intubation in 202 patients with COVID-19 in Wuhan, China: lessons learnt and international expert recommendations». *BJA Br J Anaesth*. 125 (1): e28-37.

Yao, X., et al. 2020- «In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV 2=». *Clin Infect Dis*. 71 (15) : 732–39. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa237.

Ye, Q., B. Wang, y J, Mao. 2020. «The pathogenesis and treatment of the `Cytokine Storm' in COVID-19». *J Infect*. 80 (6): 607-13.

Ye, M., Y. Ren, y T. Lv. 2020. «Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19». *Brain, Behavior, and Immunity* 88: 945–946. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.017

Yelin, D., et al. 2020. «Long-term consequences of COVID-19: research needs». *The Lancet Infectious Diseases* 20 (10): 1115–1117.

Yoshida, T., et al. 2013. «Spontaneous Effort Causes Occult Pendelluft during Mechanical Ventilation». *Am J Respir Crit Care Med*. 188 (12): 1420–7.

Young, B., et al. 2020. «Epidemiologic features and clinical course of patients infected withSARS-CoV 2 in Singapore». *JAMA* 323 (15): 1488-94. doi: 10.1001/jama.2020.3204

Yousaf, Z., et al. 2020. «Cavitary pulmonary tuberculosis with COVID-19 coinfection». *IDCases* 1 22: e00973.

Yousuf, T., et al. 2017. «Establishing a gradient between partial pressure of arterial carbon dioxide and end- tidal carbon dioxide in patients with acute respiratory distress syndrome». *J Investig Med*. 65 (2): 338–41.

Yu Ch. et al., 2020. «Active or latent tuberculosis increases susceptibility to COVID-19 and disease severity». *MedRxiv*. doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.10.20033795

Yuan, J., et al. 2020. «Monitoring transmissibility and mortality of COVID-19 in Europe». *International Journal of Infectious Diseases* 95: 311–15. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.050

Yuan, W., et al. 2017. «General Control Nonderepressible 2 (GCN2) Kinase Inhibits Target of Rapamycin Complex 1 in Response to Amino Acid Starvation in Saccharomyces cerevisiae». *Journal of Biological Chemistry* 292 (7): 2660-69. https://doi.org/10.1074/jbc.M116.772194

Yuanyuan, X., et al. 2020. *Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease*. China: University of Wuhan.

Zaidel, E., et al. 2020. «COVID-19: Implications for People with Chagas Disease». *Global Heart* 15 (1): 69. http://doi.org/10.5334/gh.891

Zalakeviciute, R., et al. 2020. «Drastic Improvements in Air Quality in Ecuador during the COVID-19 Outbreak». *Aerosol and Air Quality Research* 20 (8): 1783–92. https://doi.org/10.4209/aaqr.2020.05.0254

Zavala Calahorrano, A. M., y E. Fernández. 2018. «Diabetes mellitus tipo 2 en el Ecuador: Revisión epidemiológica». *Mediciencias UTA* 2 (4): 3. https://doi.org/10.31243/mdc.uta.v2i4.132.2018

Zhang, C., et al. 2020a. «Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality». *Int J Antimicrob Agents*. 55 (5): 105954.

—. 2020b. «Controversial treatments: An updated understanding of the coronavirus disease 2019»- *Journal of Medical Virology* 92 (9): 1441–48. https://doi.org/10.1002/jmv.25788

Zhang, H., C. Xie, y Y. Huang. 2020. «Treatment and Outcome of a Patient With Lung Cancer Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2». *Journal of Thoracic Oncology* 15 (5): e63-e64. https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.025

Zhang, J., et al. 2020. «The differential psychological distress of populations affected by the COVID-19 pandemic». *Brain, Behavior, and Immunity* 87: 49-50. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.031

Zhang, L., et al. 2020a. «Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α-ketoamide inhibitors». *Science* 368 (6489): 409–12. https://doi.org/10.1126/science.abb3405

—. 2020b. «Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China». *Annals of Oncology* 31 (7): 894-901. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296

Zhang, Q., et al. 2020. «Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19». *Science* 370 (6515): eabd4570. https://doi.org/10.1126/science.abd4570

Zhang, R., et al. 2020. «Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 117 (26): 14857-163. https://doi.org/10.1073/pnas.2009637117

Zhang, S., et al. 2020. «Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis». *International Journal of Infectious Diseases* 93: 201–04. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.033

Zhang, X., et al. 2020. «First case of COVID-19 in a patient with multiple myeloma successfully treated with tocilizumab». *Blood Advances* 4 (7): 1307-10. https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001907

Zhang Y., et al. 2020. «Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with COVID-19» [Internet]. *New England Journal of Medicine* 382: e38. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2007575

Zhang, Y-J. 2020. Immunogenicity and Safety of a SARS-CoV-2 Inactivated Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 years: Report of the Randomized, Double-blind, and Placebo-controlled Phase 2 Clinical Trial. *MedRxiv*, 2020.07.31.20161216. https://doi.org/10.1101/2020.07.31.20161216

Zhao, S., et al. 2020a. «Anesthetic Management of Patients with COVID 19 Infections during Emergency Procedures». *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 34 (5): 1125-31.

—. 2020b. «Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus 2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak». *International Journal of Infectious Diseases* 92 214–17. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.050

Zheng, M., et al. 2020. «Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients». *Cellular y Molecular Immunology* 17 (5): 533-35. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0402-2

Zhong, J., 2020. «The immunology of COVID-19: is immune modulation an option for treatment?». *Lancet Rheumatol* 2 (7): E428-E436 https://www.thelancet.com/journals/lanrhe/article/PIIS2665-9913(20)30120-X/abstract

Zhong, Q., et al. 2020. «Spinal anaesthesia for patients with coronavirus disease 2019 and possible transmission rates in anaesthetists: retrospective, single-centre, observational cohort study». *BJA Br J Anaesth* 124 (6): 670-75. doi: 10.1016/j.bja.2020.03.007

Zhong, Z., et al. 2020. «Clinical characteristics and immunosuppressant management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients». *American Journal of Transplantation* 20 (7): 1916-21. https://doi.org/10.1111/ajt.15928

Zhou, F., et al. 2020. «Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study». *Lancet* 395 (10229): 1054-62, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3

Zhou, P., et al. 2020. «A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin». *Nature* 579 (7798): 270-73. https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7

Zhou, Q., et al. 2020. «Interferon-α2b Treatment for COVID-19». *Front Immunol.* [Internet]. https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01061/full

Zhou, S. J., et al. 2020. «Prevalence and socio-demographic correlates of psychological health problems in Chinese adolescents during the outbreak of COVID-19». *European Child and Adolescent Psychiatry* 29 (6): 749–58. https://doi.org/10.1007/s00787-020-01541-4

Zhou, Y. et al. 2020. «Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients». *Natl Sci Rev*. [Internet]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108005/

Zhu, F.C., et al. 2020a. «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». *The Lancet* 396 (10249): 479–88. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6

—. 2020b. «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». *The Lancet* 395 (10240): 1845–54. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31208-3

Zhu, H., et al. 2020. «Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response». *Current Cardiology Reports* 22 (32). https://doi.org/10.1007/s11886-020-01292-3

Zhu, L., et al. 2020. «Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes». *Cell Metabolism* 31 (6): 1068-1077.e3. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.04.021

Zhu, N., et al. 2020a. «A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019». *N Engl J Med*. 382 (8): 727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017

—. 2020b. «Morphogenesis and cytopathic effect of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelial cells». *Nature Communications* 11 (1): 3910. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17796-z

Zhu, X., et al. 2020. «Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases». *Virus Res*. 285: 198005.

Zhu, Z., et al. 2020. «Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19». *J Infect*. 81 (1): e21-3.

Ziegler, C., et al. 2020. «SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues». *Cell* 181 (5): 1016-35.e19. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035

Zimmermann, P., y N. Curtis. 2020. «Coronavirus Infections in Children Including COVID-19». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 39 (5): 355–68. https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660

Zoso, A., et al. 2014. «Human fibrocytic myeloid-derived suppressor cells express IDO and promote tolerance via Treg-cell expansion». *European Journal of Immunology* 44 (11): 3307-19. https://doi.org/10.1002/eji.201444522

Zou, X., et al. 2020. «Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection». *Frontiers of Medicine* 14 (2): 185-92. https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0

Zubair, A. S., et al. 2020. «Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review». JAMA Neurology 77 (8): 1018–27. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065

Zumla, A., et al. 2016. «Taking forward a 'One Health'approach for turning the tide against the Middle East respiratory syndrome coronavirus and other zoonotic pathogens with epidemic potential». *Int J Infect Dis*. 47: 5-9. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.012

Zuo, M., et al. 2020. «Expert Recommendations for Tracheal Intubation in Critically Ill Patients with Noval Coronavirus Disease 2019». *Chin Med Sci J*. 35 (2): 105-9.

La Enfermedad del Coronavirus-2019 (COVID-19)
y el Virus del SARS-CoV-2
Una visión multidisciplinaria de la pandemia, su origen,
sus implicaciones médicas, sociales y sanitarias
se terminó de editar
en Quito, Ecuador,
el mes de diciembre de 2021,
bajo la marca

udla
ediciones

siendo canciller el Dr. Carlos Larreátegui Nardi

A lo largo de nuestro tiempo, los brotes de enfermedades infecciosas han asolado a la humanidad, a veces cambiando el curso de la historia y, en ocasiones, señalando el fin de civilizaciones enteras.

En 2019, un nuevo coronavirus zoonótico, el SARS-CoV-2, nos recordaba que la salud animal, ambiental y humana están estrechamente conectadas y que una enfermedad como la COVID-19 puede marcar un hito imborrable dentro de la historia misma de la humanidad.

La afectación, no solo a nivel sanitario sino también a nivel económico, social y cultural, ha dejado huellas profundas e indelebles que han marcado el inicio de una nueva normalidad que parecería nunca va a terminar.

En ese sentido, este texto divulgativo ha buscado recopilar la información científica más relevante alrededor del origen, la epidemiologia, el manejo y el futuro de la pandemia del siglo. El editor, los coeditores y autores han realizado un trabajo significativo al tratar de resumir, de forma práctica, lo que creemos es el primer libro de este tipo en todo el país.

El lector podrá encontrar una guía práctica y consultiva de temas varios afines a la pandemia, el coronavirus (SARS-CoV-2) y la enfermedad (COVID-19), pero también le permitirá adentrarse a profundidad en temas científicos con utilidad, aplicabilidad y rigurosidad académica.



ISBN: 978-9942-779-47-2

9 789942 779472

udla
ECUADOR