



ESTADO PLURINACIONAL DE
BOLIVIA

MINISTERIO DE
SALUD Y DEPORTES

GUÍA DE MANEJO DE LA COVID 19

ACTUALIZACIÓN JULIO 2021

Serie: Documentos Técnico Normativos

**La Paz - Bolivia
2021**

GUÍA PARA EL MANEJO DE LA COVID – 19 Versión junio 2021
Ministerio de Salud y Deportes
R.M. No 0257

Anexo Editorial

La Paz:

Ministerio de Salud y Deportes 2021

Esta publicación es propiedad del Ministerio de Salud y Deportes del Gobierno del Estado Plurinacional de Bolivia, se autoriza su reproducción total o parcial, siempre que los fines no sean de lucro, a condición de citar la fuente y la propiedad.

Impreso en Bolivia

Dr. Jeyson Marcos Auza Pinto
MINISTRO DE SALUD Y DEPORTES

Dr. Álvaro Terrazas Peláez
**VICEMINISTRO DE
GESTIÓN DEL SISTEMA SANITARIO**

Dra. María Renee Castro Cusicanqui
**VICEMINISTRA DE PROMOCIÓN, VIGILANCIA
EPIDEMIOLOGIA Y MEDICINA TRADICIONAL**

Dra. Alejandra Lucia Hidalgo Ugarte
**VICEMINISTRA DE SEGUROS DE SALUD
Y GESTIÓN DEL SISTEMA ÚNICO DE SALUD**

Sra. Cielo Jazmín Veizaga Arteaga
VICEMINISTRA DE DEPORTES

Dr. Ronald Igor Pardo Zapata
**DIRECTOR GENERAL
DE REDES DE SERVICIOS DE SALUD**

PRESENTACIÓN

Los primeros casos reportados en Bolivia de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2, causante de la COVID-19, fueron identificados el 10 de marzo del 2020, los cuales correspondían a dos personas de nacionalidad boliviana procedentes de Europa, que presentaron síntomas posteriores a su llegada al país.

La respuesta a la COVID-19 en el país tiene como objetivo la protección de la vida a través de acciones concretas de promoción y prevención de la salud, campañas de vacunación, fortalecimiento de la capacidad de diagnóstico tanto a nivel comunitario como en los servicios de salud, fortalecimiento de la capacidad de los establecimientos de salud de primer, segundo y tercer nivel para atención de casos leves, moderados y graves.

La primera versión de la GUÍA DE MANEJO DE LA COVID-19, fue publicada en mayo del 2020, desde entonces hubo muchos avances en el área del conocimiento científico que hace necesario actualizar y proporcionar más elementos que aporten al manejo y respuesta frente a esta Pandemia a nivel nacional.

En este sentido, se presenta la versión 2021 de la GUÍA DE MANEJO DE LA COVID-19, que contiene evidencia científica actualizada sobre los diferentes aspectos a considerar en el manejo de la Pandemia, tanto desde el punto de vista epidemiológico como asistencial.

Debido a que esta es una situación emergente, la información disponible se actualiza de manera constante de acuerdo a la evolución de la Pandemia, las investigaciones y evidencia con la que se disponga. Así también, el contenido de este documento será actualizado conforme las nuevas evidencias.

01 JUL 2021

VISTOS Y CONSIDERANDO:

Que, el Artículo 37 de la Constitución Política del Estado, determina que el Estado tiene la obligación indeclinable de garantizar y sostener el derecho a la salud, que se constituye en una función suprema y primera responsabilidad financiera. Se priorizará la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades.

Que, el Numeral 2 del Parágrafo II del Artículo 299 de la Constitución Política del Estado, dispone que la gestión del sistema de salud y educación, se ejerce de forma concurrente por el nivel central del Estado y las entidades territoriales autónomas.

Que, el Artículo 2 del Código de Salud, aprobado mediante Decreto Ley Nº 15629, de 18 de julio de 1978, establece que la Salud es un bien de interés público, corresponde al Estado velar por la salud del individuo, la familia y la población en su totalidad.

Que, el Artículo 3 del Código de Salud, determina que corresponde al Poder Ejecutivo actual Órgano Ejecutivo a través del Ministerio de Previsión Social y Salud Pública actual Ministerio de Salud y Deportes, al que este Código denominará Autoridad de Salud, la definición de la política nacional de salud, la normación, planificación, control y coordinación de todas las actividades en todo el territorio nacional, en instituciones públicas y privadas sin excepción alguna.

Que, el Numeral 1 del Parágrafo I del Artículo 81 de la Ley Nº 031 de 19 de julio de 2010, Ley Marco de Autonomías y Descentralización “Andrés Bólvarez”, dispone que de acuerdo a la competencia del Numeral 17 del Parágrafo II del Artículo 298 y la competencia concurrente del Numeral 2 del Parágrafo II del Artículo 299 de la Constitución Política del Estado, el nivel central del Estado tendrá la competencia de elaborar la política nacional de salud y las normas nacionales que regulen el funcionamiento de todos los sectores, ámbitos y prácticas relacionados con la salud.

Que, el Artículo 1 de la Ley Nº 1152 de 20 de febrero de 2019, determina que tiene por objeto modificar la ley Nº 475 de 30 de diciembre de 2013, de prestaciones de Servicios de Salud Integral del Estado Plurinacional de Bolivia, modificada por Ley Nº 1069 de 28 de mayo de 2018, para ampliar la población beneficiaria que no se encuentra cubierta por la Seguridad Social de Corto Plazo, con atención gratuita de salud, en avance hacia un Sistema Único de Salud, Universal y Gratuito.

Que, el Inciso e) del Parágrafo I del Artículo 7 de la mencionada norma, establece que los servicios públicos de salud se encuentran obligados a brindar atención preferente en la prestación de servicios y en los trámites administrativos a personas en situación de vulnerabilidad, incluyendo de forma enunciativa más no limitativa a mujeres, niñas, niños, adolescentes, adultos mayores, personas con discapacidad y miembros de pueblos indígenas originario campesinos, comunidades interculturales y afrobolivianas.

Que, los Incisos a) y b) del Artículo 1 de la Ley Nº 1359 de 17 de febrero de 2021, Ley de Emergencia Sanitaria, determinan que esa Ley tiene por objeto proteger la salud pública y prevenir su pérdida o deterioro; así como establecer que la Ministra o Ministro de Salud y Deportes, dentro del ámbito de sus competencias pueda adoptar las medidas previstas en esa Ley por razones sanitarias

Que, el Artículo 2 Decreto Supremo Nº 29601 de 11 de junio de 2018, “Modelo de Salud Familiar Comunitario Intercultural”, que tiene como objetivo del Modelo de Salud Familiar Comunitaria Intercultural es contribuir en la eliminación de la exclusión social sanitaria (traducido como el acceso efectivo a los servicios integrales de salud); reivindicar, fortalecer y profundizar la participación social efectiva en la toma de decisiones en la gestión de la salud (buscando la autogestión); y brindar servicios de salud que tomen en cuenta a la persona, familia y comunidad; además de aceptar, respetar, valorar y articular la medicina biomédica y la medicina de los pueblos indígenas originarios campesinos, contribuyendo en la mejora de las condiciones de vida de la población.

Que, el Decreto Supremo Nº 4497 de 28 de abril de 2021, modifica el Artículo 2 del Decreto Supremo Nº 4451 de 13 de enero de 2021, modificado por los Decretos Supremos Nº 4466 de 24 de febrero de 2021, Decreto Supremo Nº 4480 de 31 de marzo de 2021, y Decreto Supremo Nº 4527 de 23 de junio de 2021, amplía la vigencia de las medidas sanitarias por la COVID – 19, hasta el 31 de agosto de 2021, sujeto al comportamiento epidemiológico de la COVID-19.

Que, los incisos b), d) y f) del Artículo 90 del Decreto Supremo Nº 29894 de 07 de febrero del 2009, modificada por el Decreto Supremo Nº 4257 de 4 de junio de 2020 y Decreto Supremo Nº 4393 de 13 de noviembre de 2020, establecen como atribución de la Ministra(o) de Salud y Deportes en el marco de las competencias asignadas al nivel central por la Constitución Política del Estado, el regular, planificar, controlar y conducir el Sistema de Salud, conformado por los subsectores de seguridad social a corto plazo, público y privado con o sin fines de lucro y medicina tradicional; y garantizar la salud de la población a través de su promoción, prevención de las enfermedades, curación y rehabilitación.



Que, mediante Nota Interna MSyD/VGSS/DGRSS/NI/215/2021 de 17 de junio de 2021, se remite la Guía de Manejo de la COVID – 19 actualización a Julio de 2021 y se adjunta el Informe Interno MSyD/VGSS/DGRSS/IT/50/2021 de 28 de mayo de 2021, emitido por la Dra. María del Carmen Del Carpio Mujica, Profesional Técnico IV, vía el Dr. Ronald Igor Pardo Zapata, Director General, ambos de la Dirección General de Servicios de Salud, concluyendo que ante la COVID-19 que es altamente contagiosa y la existencia de casos positivos en nuestros territorio, es necesario realizar las gestiones correspondiente para responder a los requerimientos necesarios de diagnóstico y tratamiento para evitar su propagación y garantizar la atención de casos sospechosos y positivos, la misma que no será contenida en el corto o mediano plazo, conllevará mantener las medidas de diagnóstico y tratamiento, durante el resto de la presente gestión, se considera importante contar con la Guía de Manejo de la COVID- 19, la cual será implementada a nivel nacional para poder coadyuvar al diagnóstico y tratamiento de pacientes con el Coronavirus, por lo que se otorga la viabilidad técnica para la emisión de la Resolución Ministerial.

Que, mediante el Informe Interno MSyD/VGSS/DGRSS/II/24/2021 de 7 de junio de 2021, emitido por la Dra. Maria del Carmen Del Carpio Mujica, Profesional Técnico IV, vía el Dr. Ronald Igor Pardo Zapata, Director General, ambos de la Dirección General de Servicios de Salud, vía el Dr. Álvaro Terrazas Peláez, Viceministro de Gestión del Sistema Sanitario, dirigido al Dr. Jeyson Marcos Auza Pinto, Ministro de Salud y Deportes, menciona que el documento no fue presentado a COCOTEC, tampoco se presentó al Comité de Identidad Institucional y Publicaciones, debido a que existe demora en la publicación de los mismos al no contar con el profesional que asuma la función de asignar número a las diferentes publicaciones, concluyendo que por tratarse de una enfermedad altamente contagiosa y al encontrarnos en la 3ra ola, es necesario realizar las gestiones correspondientes para viabilizar a la brevedad posible la publicación de la actualización de la Guía de Manejo de la COVID – 19, recomendando la elaboración de Resolución Ministerial.

Que, el Informe Legal MSyD/DGAJ/UAJ/IL/785/2021 de 1 de julio de 2021, recomienda al Señor Ministro de Salud y Deportes, emitir la Resolución Ministerial correspondiente.

POR TANTO:


EL MINISTRO DE SALUD Y DEPORTES, en uso de las atribuciones que le confiere el Decreto Supremo N° 29894 de 7 de febrero de 2009. Organización del Órgano Ejecutivo del Estado.

RESUELVE:

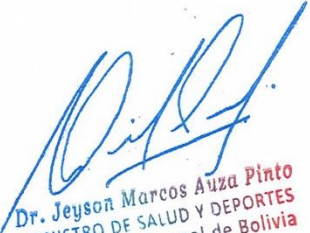
ARTÍCULO PRIMERO.- APROBAR la **GUÍA DE MANEJO DE LA COVID – 19 Actualización Julio 2021**, conforme a texto adjunto que forma parte integrante e indisoluble de la presente Resolución.

ARTÍCULO SEGUNDO.- El Viceministerio de Gestión del Sistema Sanitario en su Dirección General de Servicios de Salud, queda a cargo de la socialización, ejecución y cumplimiento de la presente Resolución.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Abg. Rocío Remo Guachalla Ortiz
DIRECTORA GENERAL DE
ASUNTOS JURÍDICOS
MINISTERIO DE SALUD Y DEPORTES



Dr. Jeyson Marcos Auza Pinto
MINISTRO DE SALUD Y DEPORTES
Estado Plurinacional de Bolivia



1. ÍNDICE

1.	ÍNDICE	7
2.	INTRODUCCIÓN	8
3.	SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA	10
4.	VIROLOGÍA	17
5.	PATOGENIA	22
6.	DEFINICIONES DE CASO	30
7.	FLUJOGRAMA DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DE INFECCIÓN AGUDA POR SARS-CoV-2. 33	
8.	DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2	35
9.	CRITERIOS PARA DETERMINAR LA RECUPERACION DE UNA INFECCION ACTIVA Y ALTA DE AISLAMIENTO	53
10.	MANEJO Y ESTUDIO DE CONTACTOS	55
11.	IMAGENOLOGÍA EN COVID-19	58
12.	PAUTAS DE MANEJO TERAPEÚTICO DE COVID-19	70
13.	COMPLICACIONES POR LA COVID-19	88
14.	SECUELAS POR LA COVID-19	89
15.	SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO VINCULADO A SARS-CoV-2 (PIMS/MISC)	103
16.	VACUNAS COVID-19	116
17.	ESAVIS (Eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización)	123
18.	SITUACIONES ESPECIALES	133
19.	ANEXOS	138
	USO EXTENDIDO Y REUTILIZACIÓN LIMITADA DE RESPIRADORES N-95	141
	ANEXO ° 3	142
	VESTIMENTA EN INSTITUCIONES DE SALUD.	142
20.	BIBLIOGRAFIA	147
	ANEXO EDITORIAL	153

2. INTRODUCCIÓN

Después de la confirmación de 2 casos de la COVID-19 el 10 de marzo del 2020, se declara en Bolivia “Situación de Emergencia Nacional”, y el 21 de marzo 2020 se declaró la cuarentena total a nivel nacional que fue mantenida en el país hasta el 10 de mayo 2020, posteriormente se establece desde esa fecha y hasta el 31 de agosto 2020 una cuarentena dinámica con el cierre de las fronteras, así como la suspensión de clases, eventos deportivos, reuniones en iglesias y eventos culturales; finalmente se implementa una *Etapas de post confinamiento* del 1 hasta el 30 de septiembre de 2020.

El 17 de febrero de 2021 se promulga la Ley de Emergencia Sanitaria, N° 1359 en respuesta a la situación epidemiológica presente en el país y los casos en continuo ascenso. Para poder enfrentar de manera adecuada la Pandemia de la COVID-19 se debe trabajar en:

La COMUNIDAD: Con procesos de promoción y prevención en salud como estrategias para mejorar las condiciones de vida de la población y el fortalecimiento de la participación ciudadana.

La VIGILANCIA COMUNITARIA ACTIVA: Como parte de estas acciones, la vigilancia comunitaria activa, ha representado una de las estrategias más efectivas para la vigilancia de los factores de riesgo en la comunidad y el control oportuno de las enfermedades.

Está enfocada en: Vigilar las condiciones de la comunidad y notificar de manera oportuna los casos sospechosos, prevenir la aparición de casos nuevos, actuar con la comunidad en intervenciones que frenen la transmisión de la COVID-19 y brindar atención médica integral a la población.

A nivel de los ESTABLECIMIENTOS DE SALUD: Implementando y ejecutando una reorganización, fortalecimiento y expansión de los servicios de salud, lo que implica un incremento en la capacidad instalada (infraestructura, equipamiento, RRHH, insumos) para la atención de pacientes con la COVID-19.

De acuerdo a la situación epidemiológica, se deben mantener activos y operativos los servicios de salud para pacientes con otras condiciones agudas y crónicas, diferentes a la COVID-19, evitando de esta forma la saturación de salas de emergencia y consultorios de establecimientos de salud enfocados a la atención de pacientes con la COVID-19.

El fortalecimiento de las UNIDADES DE EPIDEMIOLOGIA tanto a nivel Comunitario y Hospitalario, así como de los COMITÉS DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA y SUBCOMITÉS OPERATIVOS DE BIOSEGURIDAD, CONTROL DE INFECCIONES, MANEJO DE RESIDUOS Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN, en todo nivel de atención, es fundamental a través de la implementación de protocolos, procesos y procedimientos adecuados a las necesidades y características de cada establecimiento de salud.

Es también importante establecer modelos de Gestión enfocados a la SEGURIDAD DEL PACIENTE Y EL PERSONAL DE SALUD, máxime considerando el impacto de la Pandemia en los sistemas sanitarios a nivel mundial y nacional.

En ese sentido los PROGRAMAS DE CONTROL DE INFECCIONES ASOCIADOS A LA ATENCIÓN EN SALUD deben ser continuamente evaluados y actualizados de acuerdo a la dinámica de evolución de la Pandemia de la COVID-19.

La evaluación constante de los modelos de atención y planes de contingencia a través de ciclos de MEJORA CONTINUA DE LA CALIDAD es un componente esencial dentro de esta estrategia.

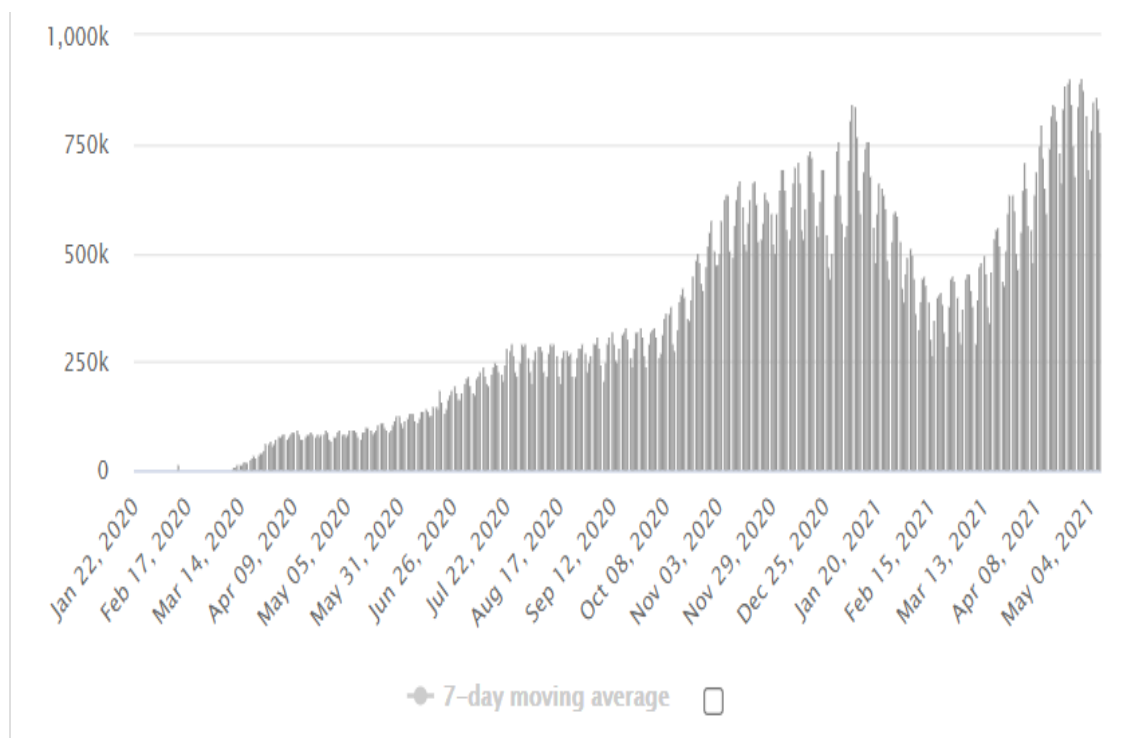
Debido del comportamiento de la pandemia y los hallazgos de evidencia científica se ira realizando la actualización de la presente guía.

3. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA MUNDIAL

Al 09 de mayo del 2021, a nivel mundial se reporta un total de 158'738,525, con un total de fallecidos de 3'302,186, para una tasa de letalidad de 2,08 por ciento.

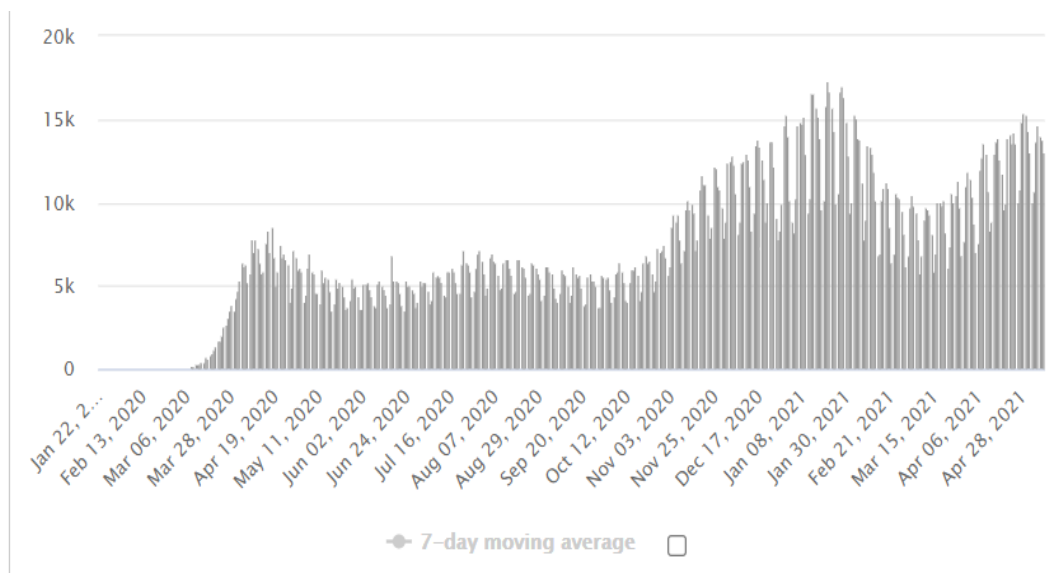
Aquí se consideran los casos por día de manera acumulada a nivel global, por lo que se hará un análisis inicialmente de números absolutos y posteriormente de proporciones, ambos son importantes, puesto que los números absolutos reflejan la afectación global de la población, sin embargo, las proporciones reflejan de manera más adecuada la situación de cada país individualmente y nos permiten una comparación no limitada por la cantidad de habitantes de cada país.



Fuente: https://www.worldometers.info/coronavirus/#main_table

Figura 1. Número de casos de COVID-19 diarios a nivel mundial desde el inicio de la Pandemia hasta el 09 de mayo del 2021, en cientos de miles.

La mortalidad a nivel mundial ha tenido una tendencia similar a la del número de casos, como podemos ver en la Figura 2.



Fuente: https://www.worldometers.info/coronavirus/#main_table

Figura 2. Fallecidos por COVID-19 diarios a nivel Mundial desde el inicio de la Pandemia hasta el 09 de mayo del 2020, en cientos de miles.

A continuación, presentamos una tabla para realizar un análisis a nivel mundial, tanto de números absolutos como de proporciones, que incluye los primeros 10 países en orden de número de casos.

Tabla 1. Primeros 10 países en número absoluto de casos, y otros datos de COVID-19 acumulados hasta el 09 de mayo del 2021.

País	Total Casos	Total Fallecidos	Población	Casos por millón	Muertes Por millón	Tasa de Letalidad
Mundo	158,738,525	3,302,186	7,864,594,102	20,365	423	2,08
USA	33,456,913	595,619	332,653,797	100,576	1,791	1,78
India	22,585,749	245,057	1,391,531,080	16,231	176	1,09
Brasil	15,150,628	421,484	213,844,242	70,849	1,971	2,78
Francia	5,767,959	106,277	65,396,516	88,2	1,625	1,84
Turquía	5,016,141	42,746	85,109,837	58,937	502	0,85
Rusia	4,880,262	113,326	145,987,781	33,429	776	2,32
UK	4,434,860	127,605	68,189,424	65,037	1,871	2,88
Italia	4,111,210	122,833	60,386,030	68,082	2,034	2,99
España	3,567,408	78,792	46,770,209	76,275	1,685	2,21
Alemania	3,523,190	85,324	84,012,027	41,937	1,016	2,42

Fuente: Elaboración Propia con datos disponibles en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

Se puede evidenciar que, si bien Estados Unidos lidera el número de casos absolutos, el país con más muertes por millón es Italia. La India, que ocupa el segundo lugar en

casos absolutos a nivel mundial es el que menos muertes por millón tiene en esta lista. En cuanto a la tasa de letalidad, la más baja es de Turquía, siendo la más alta la de Italia, seguida del Reino Unido y Brasil.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA REGIONAL

La situación epidemiológica en América Latina es de interés global, ya que, en número absoluto de casos, Brasil es el tercer país a nivel mundial, Argentina ocupa el número 11 y Colombia el número 12. Adicionalmente, en Brasil se han detectado mutaciones al virus que aparentemente le confieren características diferenciadas a la cepa original, cómo esto afecta la transmisibilidad, letalidad y otros aspectos, aún está por determinarse con precisión, si bien hay reportes de mayor transmisibilidad, pero menor letalidad.

Tabla 2. Países de Sudamérica* por número absoluto de casos, y otros datos de COVID-19 acumulados hasta el 09 de mayo del 2021.

País	Total Casos	Total Fallecidos	Población	Casos por millón	Muertes Por millón	Tasa de Letalidad
Sudamérica	25,848,622	702,324				
Brasil	15,150,628	421,484	213,844,242	70,849	1,971	2,78
Argentina	3,136,158	67,042	45,548,192	68,854	1,472	2,14
Colombia	2,985,536	77,359	51,343,521	58,148	1,507	2,59
Perú	1,845,056	63,826	33,361,513	55,305	1,913	3,46
Chile	1,247,469	27,218	19,255,667	64,785	1,414	2,18
Ecuador	398,921	19,137	17,870,237	22,323	1,071	4,80
Bolivia	317,547	13,205	11,808,120	26,892	1,118	4,16
Paraguay	296,306	7,05	7,206,909	41,114	978	0,24
Uruguay	218,800	3,082	3,483,979	62,802	885	1,41
Venezuela	206,549	2,28	28,367,225	7,281	80	0,11
Guyana Francesa	20,366	104	305,221	66,725	341	0,51

Fuente: Elaboración Propia con datos disponibles en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

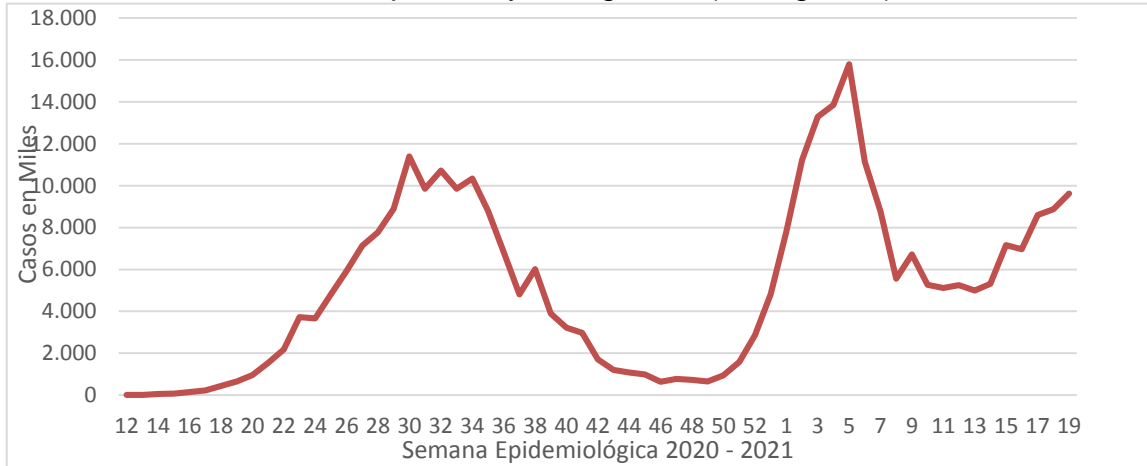
*Están excluidas de la Tabla: Guyana, Surinam y las Islas Malvinas.

Cuando se analizan los datos presentados, se puede observar que, en casos por millón de habitantes, Bolivia ocupa el 9° lugar en la región, indicando que aún no tenemos tantos casos por millón como el resto de los países vecinos. En muertes por millón Bolivia sube al 6° puesto, lo que quiere decir que la COVID-19 ha matado a más personas por millón de habitantes en Bolivia que en Ecuador. Finalmente, al analizar la tasa de letalidad vemos que nuestro país ocupa el segundo lugar de la región, indicando que las personas que enferman con COVID-19 en Bolivia, tienen más riesgo de morir que en todos los otros países excepto Ecuador.

SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA NACIONAL

CASOS ACUMULADOS

El 11 de marzo del 2020 en Bolivia se reportaron los primeros dos casos de COVID-19, desde entonces el país ha atravesado dos alzas de casos, denominadas “olas”, con un incremento considerable entre la primera y la segunda. (Ver figura 3)



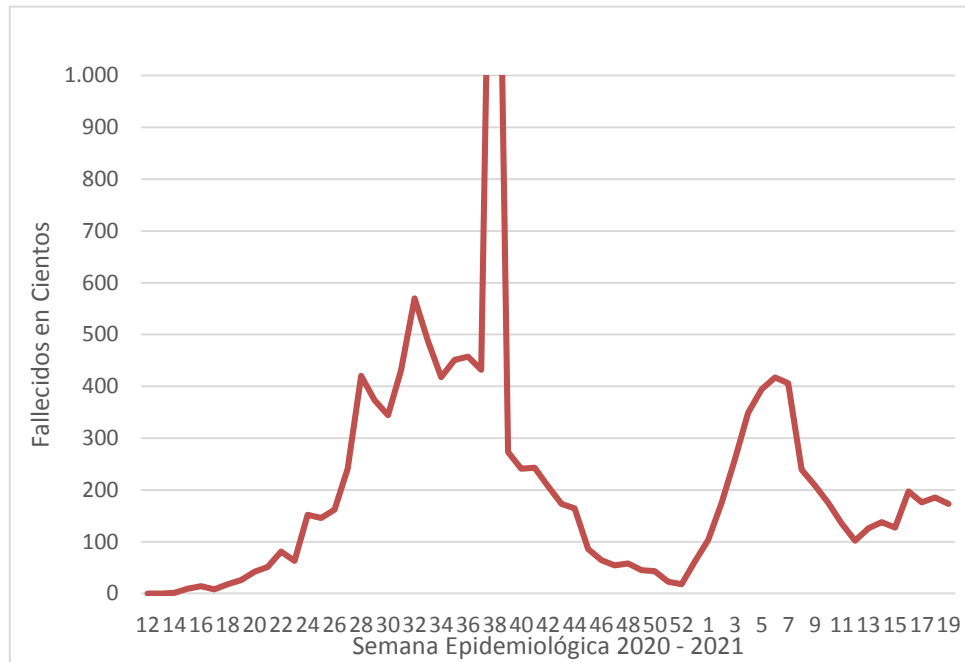
Fuente: Elaboración Propia en base a datos oficiales

Figura 3. Casos diagnosticados con COVID-19 por Semana Epidemiológica de marzo 2020 al 09 de mayo 2021.

Se puede evidenciar que la segunda ola registró un incremento de casos más agudo, de poco tiempo de duración. Sin embargo, el número de casos solamente, no traduce las demandas sobre el sistema de salud, ni la letalidad del mismo periodo, para este fin revisaremos los datos separados de mortalidad solamente.

MORTALIDAD

Contrario a la suposición lógica, la mortalidad observada no fue directamente proporcional al número de casos, sino que se mantuvo e incluso redujo a lo largo de la segunda ola. (Ver Figura 4.) Este dato se discutirá en el punto de análisis epidemiológico. En función a la mortalidad observada y la tasa de letalidad descrita, Bolivia se encuentra en uno de los países con más riesgo de mortalidad por casos de COVID-19, por lo que se deben evitar los mismos por todos los medios posibles.



Fuente: Elaboración Propia en base a datos oficiales

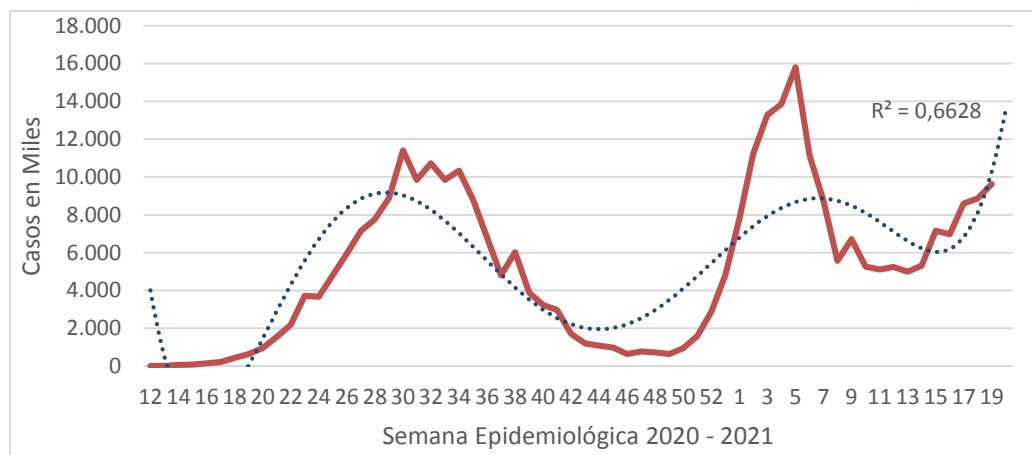
Figura 4. Fallecidos por COVID-19 por Semana Epidemiológica de marzo 2020 a mayo 2021.
PRONÓSTICO Y ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO

Existen diversos métodos epidemiológicos para realizar un pronóstico de casos, presentaremos a continuación algunas proyecciones y posibles escenarios.

Tendencia Polinómica Simple

Una tendencia polinómica simple permite, en función a los datos presentados, realizar una proyección a corto plazo, la precisión de la tendencia no es tan exacta como otros métodos, sin embargo, a corto plazo presenta bastante aproximación.

En función a este análisis, se podría asumir que la semana epidemiológica 20, los casos diagnosticados de COVID-19 se acercarán a 14.000 personas. (Ver Figura 5.)



Fuente: Elaboración Propia en base a datos oficiales

Figura 5. Casos diagnosticados con la COVID-19 por Semana Epidemiológica de marzo 2020 a 2021

Asimismo, se presenta el índice de positividad realizado por el Ministerio de Salud y Deportes. El mismo es una medida compuesta, que analiza las pruebas realizadas en la semana epidemiológica específica, contra las mismas pruebas con resultado positivo. Una tendencia creciente representa que el número de casos está aumentando. (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Índice de positividad semanal COVID-19 Bolivia, marzo 2020 – mayo 2021.

Departamento	Índice de Positividad (04/05/21)	Índice de Positividad Promedio	Índice de Positividad S.E. 17	Índice de Positividad S.E. 18	% de Incremento SE (17-18)	Tendencia
La Paz	0,69	0,22	0,16	0,20	28,3	creciente
Oruro	0,32	0,31	0,21	0,28	37,9	creciente
Potosí	0,28	0,28	0,17	0,35	106,8	creciente
Cochabamba	0,20	0,21	0,13	0,18	35,8	creciente
Chuquisaca	0,29	0,24	0,20	0,28	41,7	creciente
Tarija	0,40	0,35	0,21	0,27	29,7	creciente
Pando	0,30	0,31	0,13	0,16	18,8	creciente
Beni	0,34	0,34	0,19	0,30	57,3	creciente
Santa Cruz	0,23	0,29	0,11	0,11	0,0	creciente
Bolivia	0,26	0,29	0,13	0,16	18,0	creciente

Fuente: Ministerio de Salud y Deportes

Como se puede evidenciar, en la mayoría de los departamentos existe una tendencia creciente del mencionado índice. Del mismo modo, la Unidad de Análisis de Políticas Sociales y Económicas (UDAPE) del Ministerio de Salud y Deportes, ha elaborado un análisis de tendencias recurriendo a la metodología SIER, con datos ajustados.

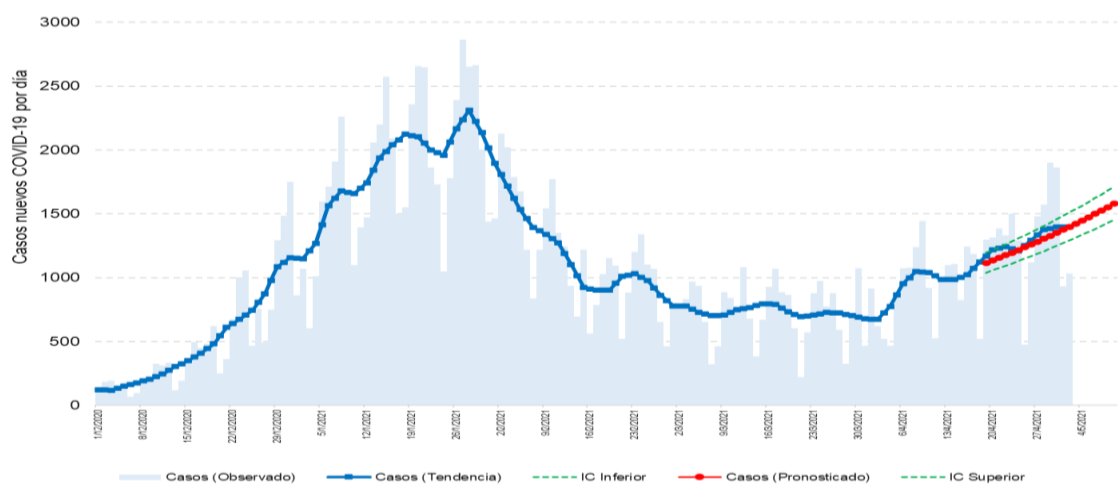


Figura 6. Análisis de tendencias – BOLIVIA

Fuente: Pronósticos de Corto Plazo (Casos COVID-19 a nivel departamental) Semana 18 UDAPE, Ministerio de Salud y Deportes

En el mencionado reporte, se espera para la semana 19 un número de casos diarios superior a 1,500.

ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO

Toda la información presentada apunta a que Bolivia se encuentra en una fase ascendente de la epidemia, similar a lo sucedido en la primera ola, nuestro país es uno de los últimos en la región en ingresar a la denominada “tercera ola”, que verá un resurgimiento del número de casos COVID-19 a niveles mayores que los ya observados en las dos anteriores olas.

Llama la atención, sin embargo, la notoria reducción de la mortalidad, tanto en números absolutos como en proporción, aunque es temprano para afirmarlo, aparentemente la mortalidad será reducida, así como en otros países.

Las estrategias de cuarentena rígida y similares no han dado los resultados esperados en los países que ya han atravesado la mencionada ola, sin embargo, la intervención más efectiva parece haber sido la vacunación masiva.

La vacunación ha reducido drásticamente los números de casos y la letalidad de los mismos en los países que han alcanzado una alta cobertura de la misma, en este sentido, Bolivia se encuentra en una batalla contra reloj, se debe lograr vacunar al mayor número de personas posibles, antes de llegar a la meseta de la tercera ola.

Otras medidas basadas en la evidencia como el uso de mascarillas, el lavado de manos, y el distanciamiento social, también deben mantenerse e incluso estimularse ante el panorama de un inminente incremento de casos.

4. VIROLOGÍA

La caracterización genética de patógenos virales es la base para el desarrollo de protocolos de diagnóstico, vacunas y medicamentos antivirales. Esta estrategia también es una herramienta útil en salud pública para el seguimiento de brotes y control de enfermedades mediante estudios de epidemiología molecular.

La secuenciación genómica del SARS-CoV-2 y la liberación oportuna de la información no solo permitió la caracterización del agente etiológico involucrado en el brote inicial, sino también el desarrollo oportuno de protocolos de diagnóstico y seguimiento a la evolución de la Pandemia de COVID-19. Así, la secuenciación genómica se ha convertido también en una herramienta esencial para generar datos virológicos de SARS-CoV-2, para impulsar la respuesta de laboratorio, y entender mejor los patrones de dispersión y evolución de SARS-CoV-2.

Desde la caracterización genómica inicial del SARS-CoV-2, el virus se ha dividido en diferentes grupos genéticos o clados. La aparición de mutaciones es un evento natural y esperado dentro del proceso de evolución del virus. De hecho, algunas mutaciones específicas definen los grupos genéticos virales que circulan actualmente a nivel global. Las mutaciones identificadas hasta la fecha se mantienen dentro de los patrones esperados para un coronavirus.

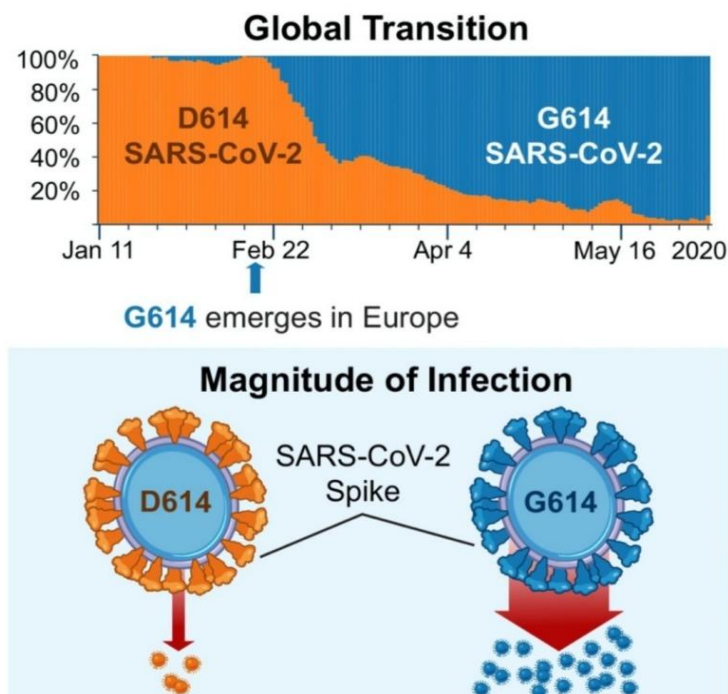
Se elaboró un esquema de clasificación de variantes que define tres clases de variantes del SARS-CoV-2:

- Variante de interés
- Variante de preocupación
- Variante de gran consecuencia

VARIANTES SARS CoV-2

Todos los virus, incluido el SARS-CoV-2, cambian con el tiempo. La mayoría de los cambios, mutaciones y/o deleciones, tienen poco o ningún impacto en las propiedades del virus. Sin embargo, ciertas mutaciones y deleciones, ocasionan cambios significativos, lo que da lugar a la generación de variantes, algunas de ellas de interés o, más importante, de preocupación. A principios de febrero de 2020, se detectó una nueva variante con una única mutación D614G en la glucoproteína pico (S) del SARS-CoV-2

que rápidamente se expandió a nivel mundial, debido al aumento de la transmisibilidad y la replicación del virus, llegando a sustituir a la cepa ancestral.



Fuente: Gómez CE et al. Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines* (Basel). 2021 Mar 11;9(3):243

Los cambios observados en la tasa de mutación viral durante el curso de la pandemia indican una tendencia hacia una rápida variación antigénica y, por lo tanto, es importante fortalecer los sistemas de vigilancia para controlar la emergencia y la diseminación de nuevas variantes, considerando su impacto sobre la transmisión y severidad de la enfermedad, así como sobre la eficacia de las vacunas y tratamientos utilizados a nivel mundial.

La selección natural suele determinar el destino de una nueva mutación. Sin embargo, otros mecanismos potenciales como eventos fortuitos, cambios de hospedador, infección persistente en hospederos inmunodeprimidos o mutaciones que afectan la función de corrección de pruebas, también podrían impulsar la evolución viral. Aquellas mutaciones que confieren una ventaja competitiva con respecto a la replicación viral, transmisión o escape de la inmunidad aumentarán en frecuencia, convirtiendo una nueva variante en dominante.

Desde diciembre de 2020 se han detectado en algunas regiones geográficas nuevas variantes del SARS-CoV-2 que acumulan un elevado número de mutaciones,

principalmente en la proteína S. Estas variantes han sido consideradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como variantes de preocupación, debido a su riesgo potencial para la salud humana. Además el surgimiento de estas nuevas variantes condicionaron la necesidad de un sistema de clasificación, inicialmente propuesto por el CDC de los EEUU y recientemente adoptado por la OMS. De acuerdo a este sistema, las variantes de SARS CoV-2 se organizaron en 3 grupos, que pasamos a detallar a continuación:

1) Variantes de interés (VDI o VOI)

Variante que en comparación con un aislado de referencia (cepa ancestral), tiene alteraciones en su genoma (mutaciones y/o deleciones) con implicaciones fenotípicas establecidas o sospechadas (marcadores genéticos específicos que se han asociado con cambios en la unión del receptor, neutralización reducida por anticuerpos generados contra infecciones o vacunas previas, eficacia reducida de los tratamientos, impacto diagnóstico potencial o aumento previsto de la transmisibilidad o la gravedad de la enfermedad). Por lo tanto puntualmente las características de una variante para ser clasificada como “de interés”, son las siguientes:

- Marcadores genéticos específicos que se predice que afectarán la transmisión, el diagnóstico, la terapéutica o el escape inmunológico
- Evidencia de transmisión comunitaria, una mayor proporción de casos y de que ha sido detectada en varios países
- Está siendo evaluada como VDI por la OMS

Las variantes de interés que se están caracterizando y monitorizando actualmente se enumeran en el siguiente cuadro:

Cuadro N° 1

Linaje PANGO	B.1.427/429	P.2	B.1.525	P.3	B.1.526	B.1.617.1
Clasificación OMS	Epsilon	Zeta	Eta	Theta	Iota	Kappa
Linaje/clado GISAID	GH/425R.V1	GR	G/484K.V3	GR	GH	G/425R.V3
Clado Nextstrain	20C/S.452R	20B/S.484K	20A/S.484K	20B/S.265C	20C/S.484K	21A/S.154K
Primeras muestras documentadas	Marzo 2020	Abril 2020	Diciembre 2020	Enero 2021	Noviembre 2020	Octubre 2020
País identificado	EEUU	Brazil	Múltiples	Filipinas	EEUU	India

Fuente: Elaboración propia, basada en actualizaciones de las páginas oficiales del CDC EEUU y la Organización Mundial de la Salud (OMS); 2021

2) Variantes de preocupación (VDP o VOC)

Variante que cumple con la definición de una VDI y en la que, adicionalmente, se ha demostrado que está asociada con uno o más de los siguientes cambios de importancia significativa para la salud pública mundial:

- Aumento de la transmisibilidad o cambio deletéreo en la epidemiología de la enfermedad; o
- Aumento de la virulencia o cambio en la presentación clínica de la enfermedad; o
- Mayor severidad de la enfermedad (ej. mayor número de hospitalizaciones o muertes); o
- Disminución de la eficacia de las medidas sociales y de salud pública o de los métodos de diagnóstico, y tratamientos disponibles; o
- Disminución significativa de la neutralización por anticuerpos generados durante una infección o vacunación previas; o
- Disminución de la protección inducida por la vacuna contra enfermedad grave

Las principales características de las variantes de preocupación que están siendo monitorizadas actualmente se describen con detalle en el siguiente cuadro:

Cuadro N° 2

Linaje PANGO	B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.617.2
Clasificación OMS	Alfa	Beta	Gamma	Delta
Nombre alternativo	501Y.V1	501Y.V2	501Y.V3	21A/S
Linaje/clado GISAID	GR/501Y.V1	GH/501Y.V2	GR/501Y.V3	G/452R.V3
Clado Nextstrain	20I/S:501Y.V1	20H/S:501Y.V2	20J/S:501Y.V3	21A/S:478K
País identificado	Reino Unido	Sudáfrica	Brasil/Japón	India
Primeras muestras documentadas	Septiembre 2020	Mayo 2020	Noviembre 2020	Octubre 2020
Nº de mutaciones en proteína "S" (Spike o espiga)	7	9	12	7
Mutaciones y deleciones clave (Proteína "S")	N501Y, P681H, delH69-V70, delY144	N501Y, E484K, K417N, P71L	N501Y, E484K, K417T	L452R, del157-158, P681R, D950N (+), V382L, T478K
Transmisibilidad (vs ancestral)	Incrementada ~50-70%	Incrementada ~50%	Incrementada, % aún no definido	Incrementada >B.1.1.7?
Incremento de letalidad	>30%	Sin evidencia	Sin evidencia	Sin evidencia
Evasión inmune	Mínima	Si	Si, <B.1.351	Si, <B.1.351
Eficacia en ensayos clínicos de vacunas y estudios de laboratorio	Reducción mínima <10% (Novavax, AstraZeneca, Pfizer, Moderna)	Eficacia de Novavax, Pfizer, Moderna, Johnson & Johnson. Sin efecto de AstraZeneca contra infecciones leves-moderadas	Estudios de laboratorio muestran eficacia preservada en estudios de Chile y Brazil	Estudios de laboratorio con múltiples vacunas soportan eficacia (Reino Unido e Israel)

Fuente: Elaboración propia, basada en actualizaciones de las páginas oficiales del CDC EEUU y la Organización Mundial de la Salud (OMS); 2021

3) Variantes de alta consecuencia (VDAC o VOHC)

Variante para la cual existe clara evidencia de que la eficacia de las medidas de prevención o contramedidas médicas (CMM) ha disminuido significativamente en comparación con las variantes que circulaban anteriormente, lo que determina:

- Fallo de diagnóstico demostrado
- Reducción significativa en la eficacia de la vacuna o una protección muy baja inducida por la vacuna contra enfermedad severa
- Susceptibilidad significativamente reducida a múltiples terapias con autorización de uso de emergencia o terapias aprobadas
- Enfermedad clínica más grave e incremento en el número de hospitalizaciones

Actualmente NO hay variantes de SARS CoV-2 de alta consecuencia.

Con el fin de promover acciones para el control de las variantes emergentes, se está realizando un gran esfuerzo por parte de diferentes naciones e instituciones, como la OMS, CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), Gates Foundation, GAVI (Global Alliance for Vaccines and Immunisations), y otros, con el propósito de universalizar el acceso a las vacunas y asegurar el control de la infección vírica, y consecuentemente de la pandemia.

5. PATOGENIA

Basado en la revisión de la literatura publicada recientemente, el proceso de patogénesis de COVID-19, se puede resumir en 3 fases clínicamente distintas y potencialmente superpuestas:

- 1) Pulmonar
- 2) Proinflamatoria
- 3) Protrombótica

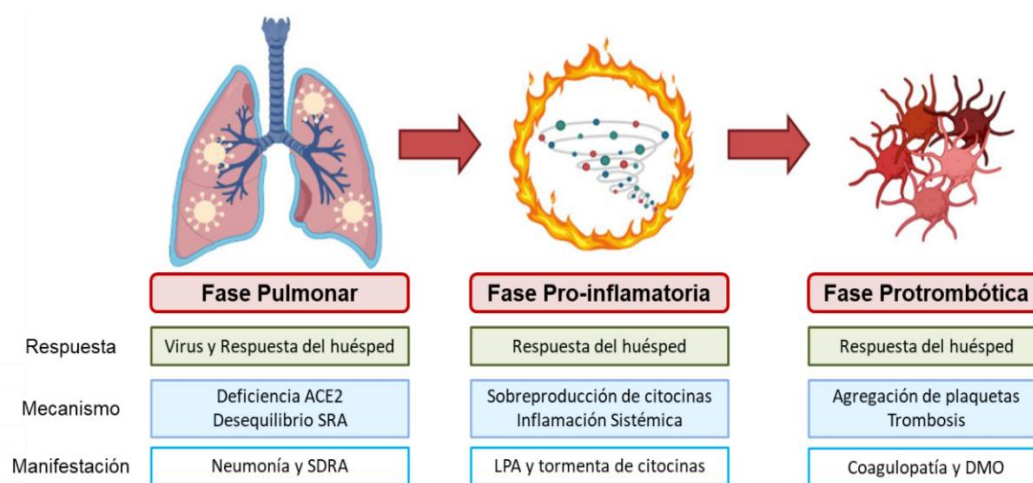


Figura 7. Fases Fisiopatológicas de la COVID-19

Fuente: Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2020; 19:102569

Fase Pulmonar

Deficiencia de ACE2

El SARS CoV-2 infecta a las células epiteliales de las vías respiratorias superiores y a las células alveolares de las vías respiratorias inferiores, estas últimas constituidas por los neumocitos tipo 1 y los neumocitos tipo 2.

Su principal receptor de entrada al huésped es el ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2), una proteína integral de membrana tipo I con actividad enzimática de monoxipeptidasa, que se encuentra sobreexpresada en los neumocitos tipo 2, el

objetivo primordial de SARS CoV-2 a nivel respiratorio. Más específicamente la interacción entre el dominio de unión al receptor de la proteína viral “Spike” o Espiga (S) con ACE2 inicia el proceso de entrada al huésped. Tras la unión, el complejo es sometido a escisión proteolítica, que es catalizada por una proteína anclada a la membrana llamada TMPRSS2 (Serinoproteasa transmembrana tipo 2). Esto induce un cambio conformacional en la proteína S que es necesario para la fusión de la membrana del huésped y el virus. La partícula viral internalizada libera su genoma de ARN y comienza la replicación. El receptor ACE2 co-internalizado sufre degradación intracelular o se recicla de nuevo a la membrana plasmática. La infección continua de las células diana del huésped, facilita la regulación hacia abajo (down regulation) de ACE2 y, finalmente conduce a una deficiencia crónica de ACE2.

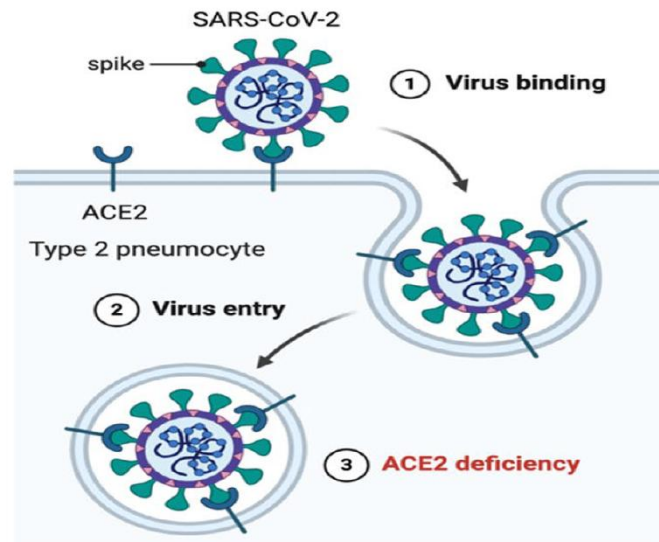


Figura 8. Entrada de SARS CoV-2 al neumocito tipo 2 induce internalización, regulación hacia abajo y deficiencia de ACE2

Fuente: Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C. Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2020; 19:102569

Desequilibrio del Sistema Renina Angiotensina (SRA)

SRA es uno de los sistemas fisiológicos más conocidos responsable de controlar la dinámica cardiovascular a través de la modulación de la presión arterial. La enzima convertidora de angiotensina (ECA), es uno de los componentes esenciales del sistema, que convierte la angiotensina I en angiotensina II. Esta es una metaloproteinasas distinta

del receptor ACE2, descrito anteriormente. La angiotensina II formada se une al receptor tipo 1 de angiotensina 2 (AT1R), cuya activación da lugar a vasoconstricción, inflamación, fibrosis, trombosis y producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Por acción enzimática de ACE2, la angiotensina II se degrada en angiotensina 1-7. Esta se une a un receptor que pertenece a la misma familia que AT1R, llamado MasR. Sin embargo, la activación de MasR induce acciones opuestas, ya que da lugar a vasodilatación, anti-inflamación, anti-fibrosis, anti-trombosis y neutralización de ROS. Por lo tanto, ACE2 es un regulador negativo en la vía general del SRA, ejerciendo funciones protectoras en procesos que involucran inflamación aguda y/o crónica, y limitando la expresión de varias citocinas pro-inflamatorias, como TNF- α e IL-6. La deficiencia de ACE2 inducida por SARS CoV-2, condiciona deficiencia de angiotensina 1-7 y exceso de angiotensina II con hiperactivación de AT1R.

Además, se pierden las acciones anti-inflamatorias de angiotensina 1-7 a nivel vascular, interfiriendo con la regulación de moléculas proinflamatorias como VCAM1, IL-6 y CCL2.

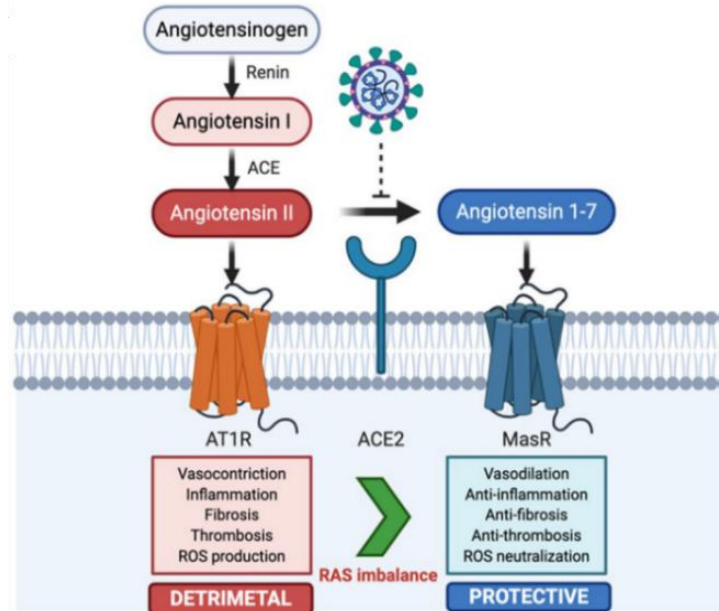


Figura 9. Desequilibrio del SRA por deficiencia de ACE2

Fuente: Allegra A, Di Giacchino M. Immunopathology of SARS-CoV-2 infection: immune cells and mediators, prognostic factors, and immune-therapeutic implications. *Int J Mol Sci* 2020; 21:4782

Agravamiento de la deficiencia de ACE2

La hiperactivación del receptor AT1R, induce indirectamente la activación de ADAM-17, una metalopeptidasa que, a su vez, tiene la propiedad de activar a TNF- α , con sobreproducción de esta citocina proinflamatoria, e inactivar a ACE2, lo que promueve mayor deficiencia de ACE2 y favorece la inflamación en pacientes con COVID-19.

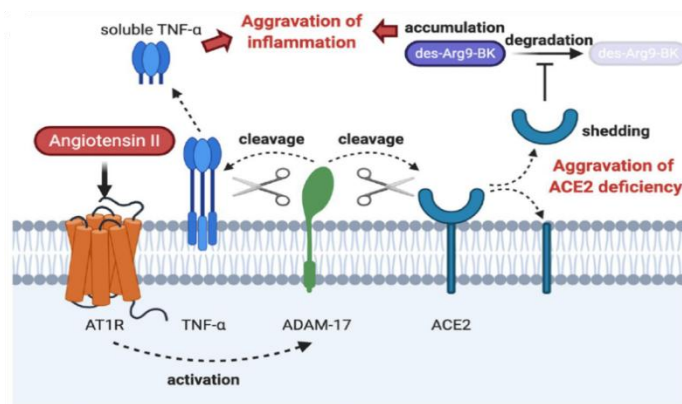


Figura 10. Activación de ADAM-17 y agravamiento de la inflamación

Fuente: Allegra A, Di Gioacchino M. Immunopathology of SARS-CoV-2 infection: immune cells and mediators, prognostic factors, and immunotherapeutic implications. Int J Mol Sci 2020; 21:4782

Fase Proinflamatoria

Activación de la inmunidad innata

El reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) por los receptores de reconocimiento de patrones del huésped (PRR) es el primer paso en la activación del sistema inmunológico innato contra la infección viral. Estos receptores, que incluyen RIG-I, NOD, MDA5 y TLRs, reconocen directamente motivos específicos de ARN viral (5'-trifosfato y los ARN de doble hebra) y, mediante vías de señalización específicas, finalmente conducen a la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF- κ B) y los factores reguladores de interferón (IRF). Estos dan lugar a incremento en la producción de IFN de tipo I y III, y diversas citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Los autoantígenos endógenos llamados patrones moleculares asociados al daño (DAMPs) también juegan un papel importante en la activación del sistema inmunológico innato.

En el contexto de COVID 19, los DAMPs se generan como consecuencia de la piroptosis inducida por SARS CoV-2. Los receptores inmunitarios reconocen los DAMPs como señales de peligro endógenas, y esto conduce a la activación de NF-kB e IRF, por una parte, y por otra, la activación del inflamasoma dependiente de NLRP3.

Linfopenia

La infección por SARS-CoV-2 reduce el número de linfocitos circulantes. Esto involucra a las células NK y provoca un fenotipo agotado en las células NK. El aumento de la expresión de NKG2A, la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) y la proteína de la membrana de las células T 3 (TIM-3) inducen además el agotamiento de las células T. Esto provoca una liberación excesiva de citocinas inflamatorias para compensar el sistema inmunológico agotado debido a la linfopenia inducida por el SARS-CoV-2.

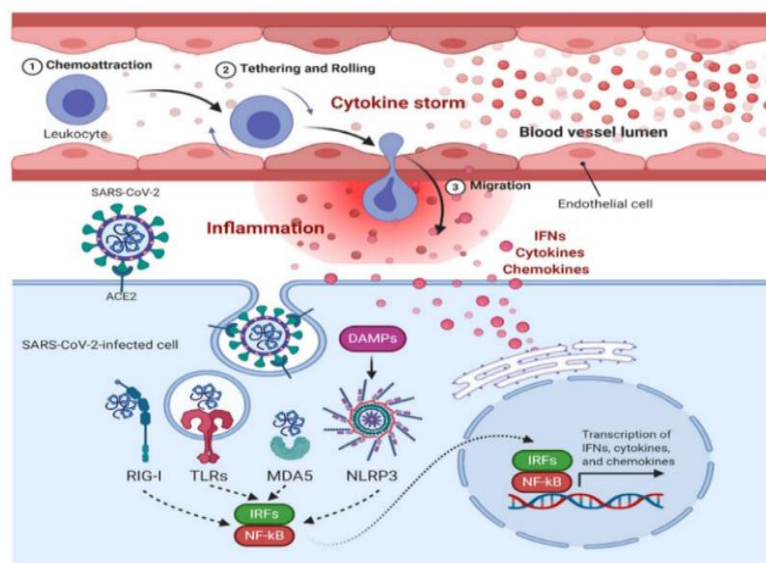


Figura 11. Activación de factores de transcripción y tormenta de citocinas tras reconocimiento de SARS Cov-2 por NLRP3, TLRs y otros

Fuente: Gao YM, Xu G, Wang B. Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: a narrative review. J Intern Med 2020

La sobreproducción de citocinas, aumentará la permeabilidad de la membrana de las paredes capilares alrededor de los alvéolos infectados, lo que resulta en edema pulmonar, disnea e hipoxemia. La introducción de líquido plasmático en los alvéolos y la pérdida de elasticidad debido a la producción reducida de surfactante por infección de neumocitos tipo 2 por SARS-CoV-2 causan SDRA y LPA.

Tormenta de citocinas

La tormenta de citocinas es una condición hiperinflamatoria, en la cual, se liberan cantidades excesivas de citocinas en la sangre, lo que da lugar a reacciones inflamatorias sistémicas. Esto conduce a la vasodilatación y la disminución de la presión arterial debido a la pérdida de plasma en todo el sistema cardiovascular, y en última instancia es seguida por todo un colapso circulatorio.

En pacientes con COVID-19, esta se asemeja a la linfocitosis hemofagocítica (HLH; también conocida como síndrome de activación de macrófagos, SAM), que se ha informado en pacientes infectados con SARS-CoV2.

La HLH es un síndrome hiperinflamatorio que involucra fiebre, citopenias y DMO causados por una activación inmune descontrolada y una producción excesiva de citocinas. El sello distintivo principal de la HLH es la sobreproducción de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2 e IL-6, que se liberan de macrófagos y linfocitos activados.

La sobreproducción de citocinas y la posterior tormenta de citocinas inducen, no solo alteraciones locales, sino varias complicaciones extrapulmonares (lesión miocárdica, miocarditis, lesión renal aguda, transporte de iones alterado, lesión hepática aguda y manifestaciones gastrointestinales como diarrea y vómitos).

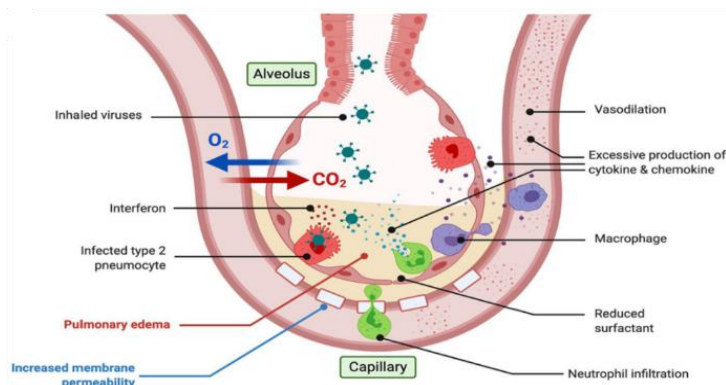


Figura 12. Alteración del intercambio gaseoso por edema pulmonar

Fuente: Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, Chen Y, Zhang Y (2020) COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. Signal Transduct Target Ther 2020; 5:128

Por lo tanto, la tormenta de citocinas inducida por la infección por SARS-CoV-2 puede considerarse como una reacción inmunológica sistémica suicida y auto provocada que puede afectar negativamente a todos los órganos vitales del cuerpo, a través de la hiperinflamación, siendo responsable de la tasa de mortalidad relativamente alta de los pacientes con COVID-19.

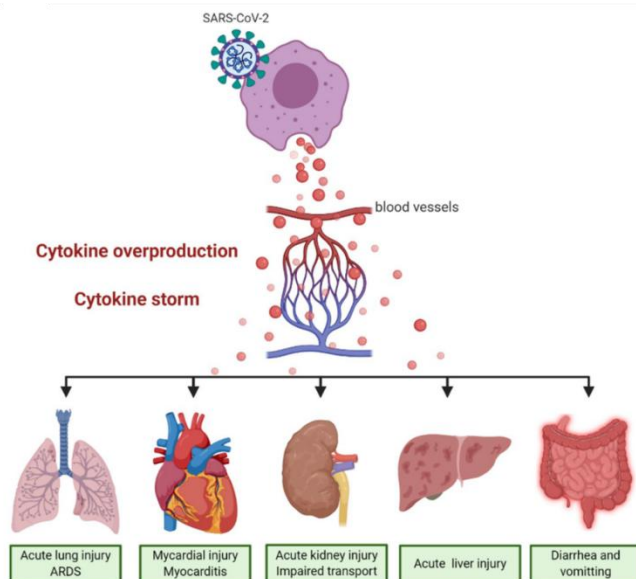


Figura 13. Tormenta de citocinas y efectos extrapulmonares

Fuente: Mahmudpour M, Roozbeh J. COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. Cytokine 2020; 133:155151

Fase Protrombótica

La coagulación es un mecanismo de defensa natural que sella los vasos sanguíneos dañados y evita que los patógenos locales se propaguen más a la circulación sistémica. Sin embargo, la coagulación disregulada (trombosis) puede causar efectos patológicamente perjudiciales al obstruir el flujo sanguíneo, lo que puede conducir a trastornos de la coagulación con consecuencias clínicas deletéreas. En pacientes con COVID-19, la evidencia sugiere que el aumento de la agregación plaquetaria y la regulación positiva de factores inductores de la coagulación como el factor de von Willebrand (vWF), el factor VIII y el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) son causantes de la coagulopatía causada SARS CoV-2. En particular, la inducción de PAI-1, parece ser un evento significativo en la patogénesis de COVID-19 porque PAI-1 puede inhibir el activador del plasminógeno tipo uroquinasa (uPA) y el activador del

plasminógeno tisular (tPA). Dado que tanto el uPA como el tPA son esenciales para la activación de la plasmina, la inducción de PAI-1 suprime la fibrinólisis mediada por plasmina durante la infección por SARS-CoV-2. Además, parece haber varios factores adicionales que contribuyen a la trombosis durante la infección por SARS-CoV-2:

- Sobreproducción de NETs (trampas extracelulares de neutrófilos), estas son redes compuestas de ADN de neutrófilos que liberadas al espacio extracelular, se unen y eliminan a los patógenos extracelulares al tiempo que minimizan el daño a las células huésped. La infección por SARS-CoV-2 induce la sobreproducción de NETs, lo que a su vez puede facilitar la formación de trombos.

- Sobreproducción de factor tisular (FT), secundaria a la regulación positiva de monocitos y macrófagos inducida directamente por SARS CoV-2, producción excesiva de citocinas inflamatorias como TNF- α y niveles elevados de angiotensina II por déficit de ACE2, que condicionan un estado protrombótico.

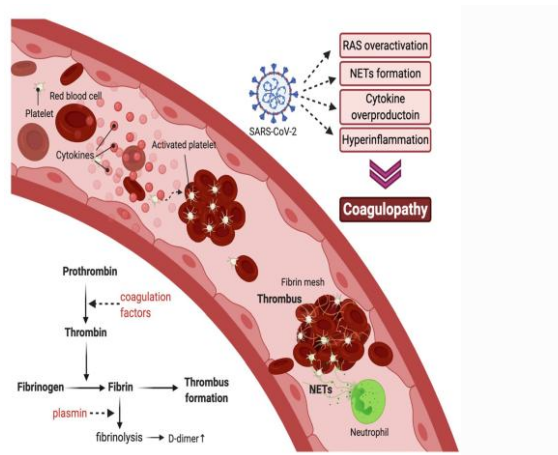


Figura 14. Coagulopatía inducida por sobreactivación del SRA, formación de NETs, sobreproducción de citocinas e hiperinflamación

Fuente: Allegra A, Innao V, Allegra AG. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol* 2020; 99(9):1953–1965

6. DEFINICIONES DE CASO

Definición de Caso Sospechoso (tres opciones: A, B o C):

Tabla 4.

A. Persona que cumple los criterios clínicos y epidemiológicos:
- Criterio Clínicos:
- Inicio agudo de fiebre y tos;
o:
<i>Inicio agudo de cualquiera de tres o más de los siguientes signos o síntomas:</i>
- Aparición súbita de TRES O MÁS signos o síntomas de la lista siguiente: fiebre, tos, debilidad general/fatiga ¹ , cefalea, mialgia, dolor de garganta, resfriado nasal, disnea, anorexia/náuseas/vómitos, diarrea, estado mental alterado.
Y
- Criterios epidemiológicos²:
- Haber residido o trabajado en un entorno de alto riesgo de transmisión del virus (por ejemplo, en entornos residenciales cerrados o entornos humanitarios tales como campamentos o estructuras similares para personas desplazadas) en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas; o
- Haber residido en una zona en la que haya transmisión comunitaria o haber viajado a ella en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas; o
- Haber trabajado en un entorno de atención de salud (lo que incluye establecimientos de salud y hogares) en algún momento del periodo de 14 días anterior a la aparición de los síntomas.
B. Un paciente con INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA GRAVE: (IRAG: infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre o fiebre medida $\geq 38\text{ C }^{\circ}$; tos; disnea, dolor de garganta, con inicio dentro de los últimos 10 días; y que requiere hospitalización).
C. Individuo asintomático que no cumple los criterios epidemiológicos y ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2.³

Fuente: Adaptado de WHO/2019-nCoV/Surveillance Case Definition/2020.2

¹ Los signos separados por una barra (/) deben considerarse como uno solo.

² En el contexto epidemiológico actual (transmisión comunitaria y sostenida), el vínculo epidemiológico se lo interpreta como presente, independiente de que el paciente refiera o no algún vínculo conocido o identificado como caso COVID-19.

³ Se debe confirmar mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos; véase el documento Pruebas Diagnósticas para el SARS-CoV-2

Definición de Caso Probable ⁴ (cuatro opciones: A, B, C o D):

Tabla 5.

A. Paciente que cumple los criterios clínicos mencionados anteriormente y es contacto de un caso probable o confirmado, o está vinculado a un conglomerado de casos de COVID-19. ⁵
B. Caso sospechoso (descrito anteriormente) con signos indicativos de COVID-19 en las imágenes diagnósticas del tórax. ⁶
C. Persona con anosmia (pérdida del olfato) o ageusia (pérdida del gusto) de aparición reciente en ausencia de otra causa identificada.
D. Muerte, sin otra causa conocida, en un adulto que haya presentado dificultad respiratoria antes de fallecer y haya estado en contacto con un caso probable o confirmado o guarde relación con un conglomerado de casos de COVID-19.

Fuente: Adaptado de WHO/2019-nCoV/Surveillance Case Definition/2020.2

⁴Las medidas de bioseguridad que corresponden son uso de barbijo, higiene de manos, etc. las cuales se aplicarán independiente del resultado de las pruebas de laboratorio (Ag. Nasal o RT-PCR).

⁵ Un conjunto de individuos sintomáticos agrupados en el tiempo, en una misma ubicación geográfica o por una exposición común al virus, entre los cuales hay al menos un caso confirmado mediante una prueba de amplificación de ácidos nucleicos o al menos dos casos sintomáticos vinculados epidemiológicamente (que cumplen los criterios clínicos de la definición A o los criterios de la definición B de caso sospechoso) que han dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2 (la prueba debe tener, como mínimo, una especificidad del 97% y, de ser posible, una probabilidad superior al 99,9% de que al menos un resultado positivo sea verdaderamente positivo).

⁶ En las pruebas de diagnóstico por imagen torácicas, son indicativos de COVID-19 los signos siguientes:

- Radiografía de tórax: opacidades difusas, a menudo redondeadas y situadas en la periferia y la parte inferior de los pulmones.
- TC de tórax: múltiples opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, a menudo redondeadas y situadas en la periferia y la parte inferior de los pulmones.
- Ecografía pulmonar: líneas pleurales engrosadas, líneas B (multifocales, aisladas o confluentes), imágenes de consolidación con o sin broncograma aéreo.

Definición de Caso Confirmado⁷ (tres opciones: A, B o C):

Tabla 6.

A. Individuo que ha dado positivo en una prueba de amplificación de ácidos nucleicos del SARS-CoV-2.
B. Individuo que ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2 y que cumple con la opción A o la opción B de la definición de caso probable o de la definición de caso sospechoso.
C. Individuo asintomático que ha dado positivo en una prueba rápida de detección de antígenos del SARS-CoV-2 y que es contacto de un caso probable o confirmado.

⁷Toda persona que sea confirmada con infección por SARS-CoV-2 por prueba de Antígeno Nasal o RT-PCR positiva debe ser reportada como caso COVID-19 confirmado y manejado de acuerdo a protocolos aprobados para tal definición.

Nota: En el caso de los pacientes que no cumplan estrictamente los criterios clínicos o epidemiológicos, la decisión de realizar o no más exploraciones deberá basarse en un razonamiento clínico y de salud pública. Las definiciones de caso de la vigilancia no deben utilizarse como única referencia para orientar la atención clínica.

Definición de caso de reinfección por SARS-CoV-2

Tabla 7.

Persona sintomática o asintomática con resultado positivo para SARS-CoV-2, después de un periodo ≥ 90 días posterior a la primera infección por SARS-CoV-2, en la cual se ha descartado la excreción prolongada del SARS-CoV-2 o del ARN del virus y la infección por otro agente.
<ul style="list-style-type: none">• Persona con resultados positivos en la prueba para SARS-CoV-2, después de un periodo ≥ 45 días posteriores a la primera infección por SARS-CoV-2, en la cual se ha descartado la excreción prolongada del SARS-CoV-2 o del ARN del virus y la infección por otro agente.
Caso confirmado de reinfección por el virus SARS-CoV-2: Todo caso sospechoso de reinfección por SARS-CoV-2 en el que se cumplen los siguientes criterios:

7. FLUJOGRAMA DIAGNÓSTICO PARA LA DETECCIÓN DE INFECCIÓN AGUDA POR SARS-COV-2.

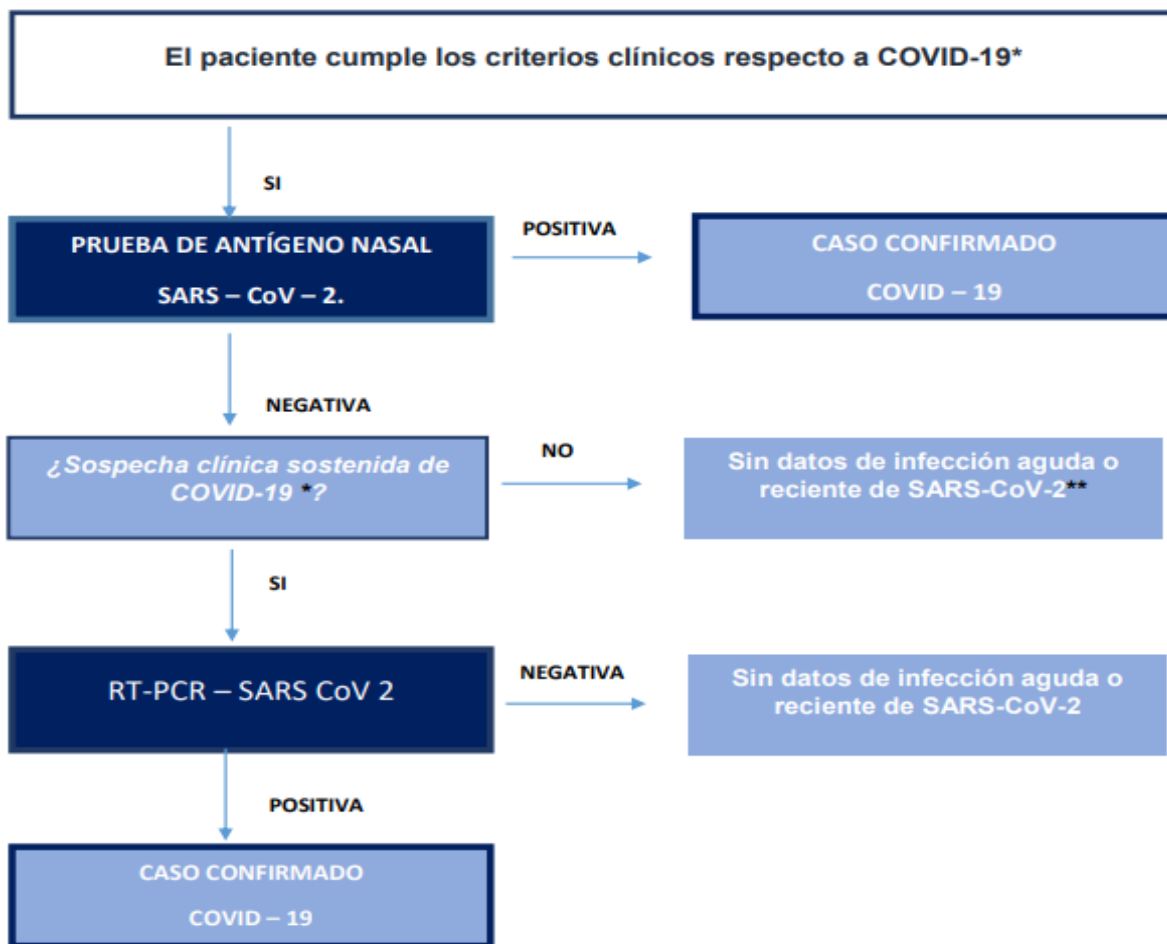
Epidemiológicos:

Existencia de un tiempo en el cual el caso no presentó síntomas de la infección primaria por SARS-CoV-2

- Existencia de un tiempo en el cual el caso no excretó el SARS-CoV-2 o el ARN viral.
- Existencia de prueba de laboratorio negativa para el SARS-CoV-2 o el ARN viral.

De laboratorio:

- La secuenciación genómica completa del SARS-CoV-2 de la muestra primaria y de la muestra secundaria, indica que pertenecen a diferentes clones genéticos o linajes, independientemente del número de variaciones de un solo nucleótido
- Los datos de la secuenciación genómica completa muestran que el número de variantes de un solo nucleótido (SNV, Single Nucleotide Variant), se correlacionan con la probabilidad de que los diferentes episodios sean causados por diferentes linajes virales.



* **SOSPECHA CLÍNICA SOSTENIDA:** incluyen pacientes con datos clínicos de gravedad o complicación, o imágenes de tórax (radiografía o tomografía) que muestren hallazgos sugestivos de COVID-19.

** **SIN DATOS DE INFECCIÓN AGUDA O RECIENTE DE SARS-CoV-2:** Las pruebas de laboratorio (antígeno nasal y RT-PCR) buscan identificar pacientes con datos de replicación viral activa, la cual depende del momento de evolución de la infección.

Para cuadros clínicos mayores a 14 días *el uso de pruebas serológicas de IgG e IgM estará destinada a identificar seroconversión, no constituyendo sinónimo de etapa de contagio, ni de replicación viral activa en vía respiratoria.* Las pruebas serológicas no deben usarse para establecer la presencia o ausencia de infección o reinfección por SARS-CoV-2.

8. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Red de laboratorios para el diagnóstico de la COVID-19

Bolivia dispone de una red de laboratorios que efectúan el diagnóstico y seguimiento de la COVID-19, los que aplican métodos de laboratorio recomendados por la OMS/OPS; entre las que podemos destacar principalmente el RT-PCR, GeneXpert, Pruebas de detección de antígenos y el LAMP (*Loop Mediated Isothermal Amplification*).

Esta red de laboratorios tiende a expandirse de forma recurrente, pues el gobierno ha otorgado prioridad sanitaria a la COVID-19.

La información de producción que efectúan los laboratorios del país, es consolidada a través de una plataforma informática denominada SIVE (Sistema Informático de Vigilancia Epidemiológica), que permite la obtención de información oficial.

Es preciso señalar que mediante Resolución Ministerial N°0168/2020, se autoriza de manera excepcional a los Laboratorios de los Subsectores Público, Seguridad Social a corto Plazo y Privado de Salud, Universidades y Policía Boliviana para realizar el diagnóstico molecular para casos sospechosos de COVID-19 identificados en el país.

Estructura, funciones y responsabilidades de los laboratorios miembros de la red

La estructura de la red de laboratorios de diagnóstico del SARS-CoV-2, actualmente está bajo la dirección de la Coordinación Nacional de Laboratorios y debe estar constituida de la siguiente forma:

- Laboratorios Nacionales de Referencia
- Laboratorios Departamentales de Referencia
- Laboratorios RT-PCR
- Laboratorios Pruebas Antigénicas

Etapas del Proceso Analítico

Fase pre analítica:

Etapa previa a la realización de un análisis de laboratorio. Abarca el período comprendido desde que el médico de asistencia llena la solicitud de análisis, hasta que la muestra llega al puesto de trabajo donde va a ser analizada. Incluye la preparación del paciente, la toma o recolección de las muestras, su procesamiento, conservación y mecanismos de control administrativo.

En esta etapa las muestras deben ser tomadas por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad, incluyendo el uso de los equipos de protección personal adecuados. En particular, el personal debe realizar higiene de manos adecuada, uso de bata, barbijo N95, protección para los ojos (gafas) o faciales (protector facial) y guantes.

Las muestras recomendadas para efectuar el análisis en laboratorio, son las del tracto respiratorio inferior, el lavado broncoalveolar y el aspirado traqueal (cuando sea posible según los criterios médicos). En general, se recomienda la toma de hisopados nasofaríngeo u orofaríngeo.

Si el muestreo de contactos asintomáticos se considera en las guías nacionales, las muestras de las vías respiratorias superiores se prefieren para la toma.

Envío de muestras

Las muestras respiratorias deben mantenerse refrigeradas (4-8 °C) y enviarse al laboratorio donde se procesarán dentro de las 24-72 horas posteriores a la toma de la muestra. Si no se pueden enviar las muestras dentro de este período, se recomienda congelarlas a -70 °C (o menos) hasta que se envíen (asegurando que se mantenga la cadena de frío).

El envío de muestras sospechosas a laboratorios de referencia o centros colaboradores fuera del país y por vía aérea debe cumplir con todas las normas internacionales (IATA,

Asociación de Transporte Aéreo Internacional) para Sustancias Biológicas de Categoría B.

Fase analítica:

Incluye toda la etapa del procesamiento analítico propiamente dicho, así como las medidas de aseguramiento de la calidad que se toman en la misma.

Fase post-analítica:

Se inicia cuando se informan los resultados obtenidos en la fase anterior e incluye los mecanismos de registro, entrega, interpretación de los mismos y la garantía del secreto profesional.

Toma de muestra

Las muestras para el diagnóstico de SARS-CoV-2 (COVID-19) deben ser tomadas por personal capacitado y teniendo en cuenta todas las instrucciones de bioseguridad, incluyendo el uso de los equipos de protección personal adecuados. En particular, el personal debe realizar la higiene de manos adecuada, bata, respirador (N95), protección para los ojos (gafas) o faciales (protector facial) y guantes.

Tipo de muestra

Las muestras recomendadas son las del tracto respiratorio inferior. Sin embargo, cuando la toma de una muestra del tracto respiratorio inferior no es posible, las muestras del tracto respiratorio superior también son útiles.

En general, se recomienda la toma de hisopados nasofaríngeo u orofaríngeo.

Tabla 8.

Elementos de protección personal	Insumos	Otros
Bata impermeable	Medio de transporte viral donde se deposita la muestra de forma hermética.	Papel toalla
Mascarilla N95 o equivalente		Atomizador con solución alcohólica al 70%
Gafas protectoras y máscara facial		
Gorro		
Guantes de nitrilo		
Zapatos desechables: En caso de no tener polainas debe sanitizar la suela del zapato antes y después de salir del domicilio		

Procedimiento para la toma de muestra

Colocación del equipo de protección personal (EPP).

Uniforme de trabajo; Mandil blanco; Mandilón/bata quirúrgica descartable; Gorro descartable; Doble guante de látex o nitrilo; Respirador N95; Protector facial.

Limpieza y desinfección

Realizar la limpieza y desinfección de la mesa de trabajo, con alcohol etílico de 70°.

Descontaminar con hipoclorito al 1 % la protección ocular o facial después de usarlo y almacenarlo en una bolsa con cierre hermético la cual será desinfectada con alcohol 70%.

Evitar manipular las fichas epidemiológicas con el guante.

Recepción de la solicitud

Recepcionar la ficha de investigación clínico epidemiológica COVID-19, (SIVE), con datos como: Nombre completo, fecha de nacimiento, edad, sexo, dirección, nombre del establecimiento de salud, fecha de recolección de la muestra, fecha de procesamiento.

Verificar el correcto llenado de la solicitud.

Codificar fichas y medios de transporte viral.

Procesamiento

Se debe inclinar la cabeza del paciente.

Insertar un hisopo seco en la fosa nasal y llevarlo hacia atrás, a la nasofaringe.

Detener allí por unos segundos aplicando movimientos circulares.

Retirar el hisopo con movimiento rotatorio presionando contra el tabique nasal.

Depositar el hisopo en un tubo con medio de transporte viral.

Romper el extremo del hisopo y cerrar el tubo herméticamente.

Rotular correctamente las muestras.

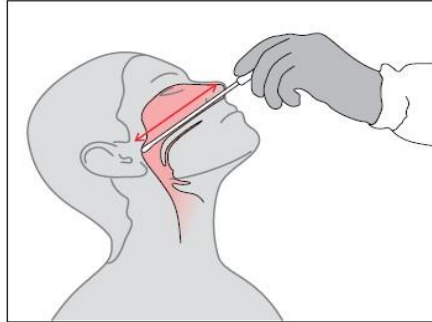


Figura 15. Transporte y recomendaciones de manejo de muestra biológicas en caso de no disponer de laboratorio

Las muestras biológicas procedentes de pacientes infectados o con sospecha de infección por el SARS-CoV-2 son clasificadas como sustancias infecciosas de categoría B.

Deben ser transportadas a los centros de diagnóstico de acuerdo a la instrucción de embalaje P650 del Acuerdo ADR que se aplica a la norma UN 3373 para el embalaje de sustancias peligrosas (la instrucción de embalaje P650 equivale a la instrucción 650 IATA).

La norma UN 3733 establece que la muestra sea transportada en triple envase, robusto y que soporte golpes y cargas habituales del transporte, incluyendo el trasbordo entre vehículos, contenedores y almacén o la manipulación manual o mecánica. Los embalajes se construirán y cerrarán de forma que se evite cualquier fuga de su contenido, en las condiciones normales de transporte, por vibración o por cambios de temperatura, humedad o presión.

Para el transporte por superficie no se establece una cantidad máxima por paquete. Para el transporte aéreo se requiere que: La capacidad de los recipientes primarios no supere 1 litro (para líquidos) o la masa límite del embalaje externo (para sólidos). El volumen enviado no supere 4litros o 4 kg por paquete.

Estas cantidades excluyen el hielo y el hielo seco cuando sean utilizados para mantener las muestras frías.

El triple envase constará de:

- Recipiente principal, que contiene la muestra
- Embalaje secundario, debe ser anti fugas y resistente
- Embalaje exterior rígido

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

En la actualidad existen diferentes tecnologías aplicadas al diagnóstico por medio del laboratorio.

Para el diagnóstico del SARS CoV - 2 causante de la enfermedad conocida como COVID-19, la Organización Mundial de la Salud recomienda el uso de ensayos moleculares basados en la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), como método de rutina para el diagnóstico.

Otro método reciente y ampliamente utilizado para el diagnóstico de COVID-19 es el método LAMP (por sus siglas en inglés loop mediated isothermal amplification) es un novedoso método de amplificación de ácido nucleico isotérmico, que muestra una mayor sensibilidad y especificidad debido a una característica de amplificación exponencial que utiliza 6 secuencias objetivo diferentes, identificadas simultáneamente por distintos "primers" o cebadores en la misma reacción. Esta técnica ha sido validada por los Laboratorios Nacionales de Referencia de INLASA y CENETROP quienes recomiendan pueda implementarse esta tecnología como método de diagnóstico.

Debido a que los procedimientos que requiere la PCR son complejos, largos y costosos que limitan la velocidad de procesamiento de muestras, varias compañías han desarrollado "pruebas rápidas de detección de antígenos de SARS CoV-2" que poseen características de rendimiento aceptables y que emiten los resultados en corto tiempo. La eficacia y confiabilidad de estas pruebas está aún siendo evaluada por diferentes agencias de salud en el mundo, sin embargo, ante la necesidad de efectivizar el diagnóstico, diversos organismos internacionales como la Food and Drugs

Administration (FDA) de Estados Unidos, la Unión Europea (CE) y la Administración Nacional de Productos Médicos de China han autorizado el uso de algunas de estas pruebas rápidas.

MÉTODOS MOLECULARES

Se denominan pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN) siempre que sea posible, las presuntas infecciones activas por SARS-CoV-2 deben analizarse mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (PAAN), como la RT-PCR. Los ensayos de amplificación de ácidos nucleicos deben tener como diana el genoma del SARS-CoV-2. Puesto que hoy en día no se tiene conocimiento de que el SARS-CoV-1 esté circulando a nivel mundial, también puede utilizarse como diana de los ensayos una secuencia específica de los Sarbecovirus. En los ensayos comerciales, la interpretación de los resultados debe hacerse con arreglo a las instrucciones de uso. El diagnóstico óptimo se consigue mediante un ensayo de PAAN que tenga al menos dos dianas independientes en el genoma del SARS-CoV-2; sin embargo, en aquellos lugares donde exista una transmisión generalizada del virus, puede adoptarse un algoritmo simple con una sola diana que permita la discriminación. Cuando se realizan los ensayos con una sola diana, se recomienda contar con una estrategia para detectar mutaciones que pudieran influir en los resultados.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA

Una de las técnicas más específicas y sensibles para el diagnóstico virológico es la reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa (RT-PCR), que es una prueba de biología molecular en la que se detecta y amplifica una o varias regiones específicas del virus. Se ha reportado que mediante PCR se puede detectar el virus directamente de muestras de pacientes durante la primera semana de hospitalización.

El método diagnóstico de la infección, en su fase aguda, se basa en la detección del ARN viral de las muestras clínicas de los pacientes infectados. Para ello se utiliza una técnica de RT-PCR que detecta diferentes regiones genómicas constantes.

El principio de la técnica se basa en la PCR punto final, sólo que la forma en cómo se detectan y analizan los productos de la amplificación es diferente. El término en tiempo real se refiere a que la detección de los productos amplificados sucede en cada ciclo de la reacción. Por su parte, el término cuantitativo hace referencia a que es posible cuantificar la cantidad de material genético en la muestra, a diferencia de la PCR punto final, donde no es posible detectar en tiempo real, ni cuantificar la secuencia blanco. Precisamente, estas últimas dos características representan grandes ventajas de la PCR en tiempo real, ya que el producto de amplificación es monitoreado conforme transcurre la reacción sin que haya la necesidad de que sea manipulado en un gel de agarosa para conocer si la reacción fue exitosa como sucede en la PCR punto final.

Para obtener resultados confiables en las pruebas realizadas con la PCR en tiempo real es necesario optimizar la reacción en el laboratorio. La optimización consiste en hacer que las variaciones normales de la prueba no causen efectos importantes en los valores Ct del umbral del ciclo (CT; cycle threshold) y que tengan un impacto mínimo en la cantidad de fluorescencia observada. Los criterios más importantes para la optimización son especificidad, sensibilidad, eficiencia y reproducibilidad de la PCR en tiempo real.

Ventajas de la técnica RT PCR

- Menor contaminación (se obvia el procesamiento Post-PCR)
- Alta sensibilidad y especificidad; la especificidad aumenta porque como es amplificación de un amplicón obtenido previamente, los cebadores sólo van a hibridar en un sitio dentro de la molécula y el resultado será una única banda.
- Una ventaja adicional de esta técnica es que para implementarla es suficiente contar con una cantidad pequeña de muestra.

Limitaciones de la técnica RT PCR

- A pesar de que la RT-PCR detecta directamente el ARN del SARS-CoV-2 en las muestras tomadas de secreciones respiratorias del paciente, antes de que se formen los anticuerpos, logrando detectar el virus muy tempranamente, sólo lo hace cuando la infección está vigente. Es decir, que, si la persona ha estado

expuesta al virus anteriormente, enfermándose o transcurriendo la infección de forma asintomática, es imposible con esta prueba saberlo.

- Otra de las limitaciones de la RT-PCR cuantitativa es la velocidad a la que se lleva a cabo. Aunque, por lo general, la PCR es una técnica bastante rápida para amplificar muestras de material genético, **se demora varias horas** hasta poder establecer los resultados. El diagnóstico mediante este método es, por tanto, lento en la situación actual, en la que se necesitan resultados rápidos para poder controlar a los pacientes infectados.
- Por último, aunque la RT-PCR cuantitativa es una técnica relativamente fiable, **se pueden producir falsos positivos o falsos negativos**. Se denominan falsos negativos a todos aquellos resultados negativos de pacientes infectados por SARS-CoV-2, mientras que se considera falso positivo a un resultado positivo de un paciente no infectado. Estos errores en el diagnóstico pueden determinar incorrectamente el seguimiento de los pacientes.

AMPLIFICACIÓN ISOTÉRMICA MEDIADA POR LOOP (LAMP) DE ÁCIDOS NUCLEÍCOS EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Otra variante de la técnica de PCR es la llamada Amplificación Isotérmica Mediada por Bucle (LAMP por sus siglas en inglés: *Loop - Mediated Isothermal Amplification Method*). Esta metodología utiliza múltiples cebadores y condiciones isotérmicas (60-65°C) para la amplificación de la secuencia blanco, en un tiempo relativamente corto (30 min a una hora), utilizando la Bst-ADN polimerasa (Bst-ADNpol). LAMP no requiere termociclador para garantizar los ciclos de desnaturalización-re asociación para la hibridación de los cebadores y la actividad de la polimerasa, como ocurre en la PCR. Similar a una reacción de PCR anidada (“nested PCR”), el LAMP requiere de varios cebadores, de cuatro a seis, que reconocen y se unen por homología a distintas regiones del blanco. La síntesis de ADN es producto de la actividad de polimerización y desplazamiento de cadena de ADN por parte de la polimerasa, debido al anclaje permanente de los cebadores sobre los productos de amplificación que se generan. La reacción genera en corto tiempo una cantidad extraordinaria del producto de amplificación. El proceso es altamente específico

y de una sensibilidad comparable al mejor ensayo de PCR. La observación del producto de amplificación puede hacerse visualmente por turbidez o por cambio de color asociado a reactivos propios de la reacción. Dada la simplicidad de LAMP, se han desarrollado distintos ensayos de altas especificidad, sensibilidad y facilidad de uso en condiciones de campo para el diagnóstico molecular de varios agentes infecciosos.

Ventajas de la técnica LAMP

- Alta capacidad diagnóstica: en varios estudios realizados el método LAMP ha sido altamente sensible, específico y extremadamente rápido en el diagnóstico molecular de infecciones.
- Amplificación isotérmica: la capacidad de amplificar ácidos nucleicos bajo condiciones isotérmicas a temperaturas entre 60 y 65°C.
- La eficacia de la amplificación del método LAMP resulta extremadamente alta debido a que no se pierde tiempo para realizar el cambio térmico. Exige solo un bloque de calentamiento o baño María.
- Posee rapidez, bajo costo y facilidad de aplicación:
- No requiere de la extracción de material genético que desperdicia tiempo y aumenta los costos.
- No utiliza equipos sofisticados como el termociclador.
- Las reacciones de amplificación de LAMP se realizan entre 35 y 60 minutos.
- La amplificación máxima ocurre en menos de una hora. No requiere desnaturalización.

Limitaciones de la técnica LAMP

- La baja concentración de material genético molde disminuye la eficacia del reconocimiento de los cebadores, lo cual puede causar retraso en el tiempo del umbral de detección.
- Aunque LAMP es un método eficaz en la amplificación de material genético viral, la observación de la turbidez es menos sensible que la visualización de los productos
- Los reactivos químicos de LAMP (ADN polimerasa, oligonucleótidos, etc.) deben mantenerse a -20 °C, lo que obligaría al uso de congeladores.

PRUEBAS RÁPIDAS MOLECULARES

La prueba Xpert SARS-CoV-2 es una prueba de diagnóstico *in vitro* automatizada para pruebas cualitativas de detección de ácido nucleico de SARS-CoV-2. La prueba XpertSARS-CoV-2 es realizado en sistemas de instrumentos GeneXpert.

Los sistemas de instrumentos GeneXpert automatizan e integran la preparación de muestras, extracción y amplificación ácida y detección de las secuencias diana en simple o muestras complejas utilizando ensayos de PCR en tiempo real. Los sistemas constan de un instrumento, computadora y software pre cargado para ejecutar pruebas y ver los resultados. Los sistemas requieren el uso de cartuchos desechables de un solo uso que contienen los reactivos de RT-PCR y el anfitrión el proceso de RT-PCR.

Ventajas de la Técnica GeneXpert

- Los ensayos moleculares de detección rápida y algunas pruebas moleculares disponibles comercialmente permiten obtener resultados en un periodo razonable como para emplearlos en las decisiones de manejo clínico (aproximadamente menos de 1.5 horas).
- Los ensayos moleculares son sensibles y específicos para detectar los virus de SARS CoV-2.

Limitaciones de la técnica GeneXpert

- La eficacia diagnóstica de esta prueba se ha determinado solamente con los tipos de muestras específicos. No se ha evaluado el rendimiento de este ensayo con otras muestras o tipos de muestra.
- La recogida, transporte o manipulación incorrectos de una muestra pueden dar lugar a resultados falsos negativos. También pueden producirse resultados falsos negativos si hay una cantidad inadecuada de microorganismos en la muestra.

- Al igual que ocurre con cualquier prueba molecular, las mutaciones en las regiones diana de la prueba Xpert Xpress SARS-CoV-2 pueden afectar a la unión de las sondas y cebadores, e impedir la detección de la presencia del virus.
- Esta prueba no puede descartar enfermedades causadas por otros patógenos víricos o bacterianos.

PRUEBA RÁPIDA DE DETECCIÓN DE ANTÍGENO DE SARS CoV-2

Las técnicas inmunológicas de detección de antígenos nos permiten detectar la presencia de microorganismos, virus o de fragmentos de los mismos en las muestras clínicas. El desarrollo de estas técnicas se inició con el propósito de poder acelerar el diagnóstico de las enfermedades infecciosas tratando de superar algunos de los inconvenientes, especialmente la lentitud, de las técnicas convencionales. Qué duda cabe que disponer de resultados rápidos es de utilidad para el manejo clínico y terapéutico de los pacientes.

Esta técnica se fundamenta en la afinidad antígeno-anticuerpo. Definiríamos el antígeno como aquella molécula estructural o metabólica de origen microbiano que es reconocida como extraña por el organismo humano y que es capaz de desencadenar una respuesta inmunitaria. Por otro lado, un anticuerpo es una gammaglobulina sintetizada por las células plasmáticas en respuesta a la estimulación ejercida por un antígeno, con el que reacciona de forma específica, gracias a la correspondencia entre sus estructuras.

El principio de la prueba es el anticuerpo monoclonal de ratón anti-SARS CoV-2 está revestido en la región de la línea de test y el anticuerpo monoclonal de ratón anti-pollo Ig y está revestido en la región de la línea de control. El anticuerpo monoclonal de ratón anti-SARS CoV-2 conjugado con partículas de color se utiliza como detector para el dispositivo de antígeno específico de SARS CoV-2. Durante el test, el antígeno SARS-CoV-2 de la muestra interactúa con el anticuerpo monoclonal anti SARS CoV-2 conjugado con partículas de color para formar un complejo antígeno-anticuerpo con partículas de color. Este complejo migra en la membrana a través de la acción capilar

hasta la línea de test, donde es capturado por el anticuerpo monoclonal de ratón anti-SARS CoV-2. La línea de test de color se vuelve visible en la ventana de resultados cuando se detecta la presencia de antígenos específicos de SARS-CoV-2 en la muestra. La intensidad de la línea de test de color depende de la cantidad de antígeno específico de SARS CoV-2 presente en la muestra.

Cabe mencionar que su sensibilidad y especificidad de las pruebas antigénicas:

- Hisopo nasal frente a PCR nasal:

Sensibilidad de 98,1 % (99,0% para muestras con valores de CT < 33)

Especificidad de 99,8 %.

- Hisopo nasal frente a PCR nasofaríngea:

Sensibilidad de 91,1 % especificidad de 99,7 %.

- Hisopo nasal frente a PCR nasofaríngea:

Sensibilidad de 91,4 % (94,1% para muestras con valores de CT < 33)

Especificidad de 99,8%.

La disponibilidad de la prueba de diagnóstico rápida y costo efectivo en el lugar de atención es fundamental para que los profesionales de la salud puedan ayudar en el diagnóstico de los pacientes y prevenir una mayor propagación del virus.

Ventaja de las pruebas antigénicas

- La principal ventaja de los anticuerpos monoclonales es su alto grado de especificidad, lo cual los hace extremadamente útiles para distinguir entre microorganismos muy próximos antigénicamente.
- El tiempo que demora en dar un resultado es de 15 minutos ayudando a prevenir una mayor propagación del virus.

Limitaciones de las pruebas antigénicas

- Incapacidad de detectar todas las variedades de un mismo microorganismo debido a su alta especificidad y una teórica baja afinidad.
- Puede producirse un resultado negativo de la prueba si la muestra se recolecto, extrajo o transporto incorrectamente. Un resultado negativo de la prueba no elimina la posibilidad de infección por SARS COV-2 y debería ser confirmado mediante un ensayo molecular.

- Los resultados positivos de las pruebas no descartan coinfecciones con otros patógenos.



Figura 16. MÉTODOS INMUNOLÓGICOS - PRUEBAS ELISA

Un ELISA es una técnica común que se puede utilizar para detectar antígenos o anticuerpos. Los ensayos ELISA utilizan enzimas unidas a anticuerpos que causan un cambio de color que puede ser cuantificado. La fuerza del cambio de color es proporcional al número de anticuerpos presentes en la muestra. Los ELISA permiten realizar hasta 96 ensayos completados al mismo tiempo, lo que permite disponer de un método económico y efectivo para analizar lotes de muchas muestras al mismo tiempo.

Fundamento

Un ELISA detecta anticuerpos producidos en la sangre del paciente debido a la infección por SARS-CoV-2. Todo el experimento se puede realizar en un pocillo e implica mezclar muestras de pacientes, anticuerpos, antígenos y enzimas junto con un sustrato que al ser metabolizado se convierte en un producto que cambia de color. Véase la siguiente figura:

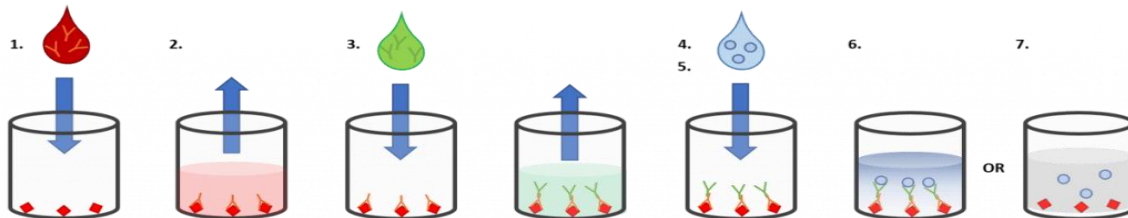


Figura 17.

- Una muestra de plasma del paciente se añade al pocillo que contiene el antígeno específico de SARS-CoV-2.
- Los anticuerpos presentes (o no) contra el SARS-CoV-2 en el plasma del paciente se unen a los antígenos dispuestos en la base del pocillo, el resto de los elementos presentes en la muestra del plasma son eliminados mediante lavados.
- Se añaden anticuerpos secundarios unidos con enzimas, se unen a los anticuerpos del paciente. El exceso de anticuerpo no unido al anticuerpo del paciente es eliminado mediante lavados.
- Se añade el sustrato que es reconocido por las enzimas que están unidas al anticuerpo secundario.
- En los pocillos que se encuentran los anticuerpos contra SARS-CoV-2 empiezan a cambiar de color.
- El producto formado es capaz de ser determinado objetivamente con un lector de placas.
- Si el paciente no fue infectado por COVID-19, todo el proceso no puede ser llevado a cabo, de tal forma que no se forma un cambio de color en el pocillo.

Los kits de ELISA para detectar anticuerpos están detectando la respuesta de los anticuerpos a la infección por COVID-19. La detección de anticuerpos contra el SARS CoV-2 podría decirle a un especialista clínico si un paciente ha sido infectado con COVID-19. Sin embargo, los pacientes infectados no serán detectados inmediatamente después de la infección, sino solo cuando el sistema inmune genere respuesta al virus y pueda detectarse en la sangre, aproximadamente 5 a 7 días después de la infección.

Resultados o reportes

Un kit de ELISA muestra un resultado positivo (**cambio de color del pocillo**) si el paciente tiene anticuerpos contra SARS CoV-2. Esto podría no significar que actualmente tienen el virus, solo que lo han tenido en algún momento.

Ventajas

- La técnica de ELISA es una técnica de laboratorio simple y barata.

- La técnica de ELISA son técnicas de laboratorio bien establecidos y documentados dentro de la comunidad científica y médica.
- Los resultados generalmente pueden ser reportados de 1 a 3 horas posterior a la toma de la muestra del paciente.
- Los kits de ELISA permiten evaluar a muchos pacientes a la vez.

Desventajas

- No pueden ser realizados in situ, las muestras deben recogerse, ser procesadas y analizadas en un laboratorio.
- No pueden utilizarse como método de diagnóstico de infección aguda por SARS CoV-2, no son pruebas directas por lo tanto no corresponde su uso como método de diagnóstico de infección aguda por SARS-CoV-2.

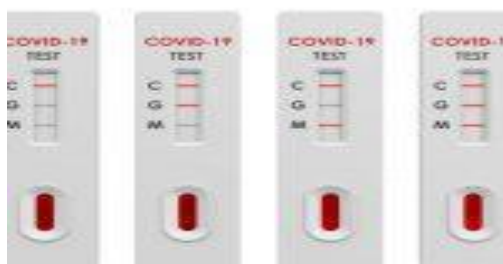


Figura 18. PRUEBAS INMUNOCROMATOGRÁFICAS DE FLUJO LATERAL

Los ensayos de flujo lateral inmunocromatográfico se han denominado comúnmente “pruebas rápidas”, pueden detectar anticuerpos contra el virus en la sangre del paciente.

Las pruebas de flujo lateral de anticuerpos para SARS-CoV-2 deben ser prescritas y utilizadas por un personal sanitario. Requieren una gota de suero o de sangre del paciente, normalmente procedente de un pinchazo en un dedo. Estas pruebas funcionan de manera muy diferente a la técnica de RT-PCR y se centran en detectar la respuesta inmunológica del paciente al virus en lugar de detectar el virus en sí.

Fundamento

Los inmunoensayos de flujo lateral son dispositivos simples que pueden detectar anticuerpos en la sangre. El personal sanitario toma una pequeña muestra de sangre del paciente y la deja caer sobre una esponja dentro del dispositivo.

A continuación, se agregan unas gotas de tampón que ayudan a que la muestra de sangre fluya a través del dispositivo. A medida que la muestra se mueve a través del dispositivo, los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 que están presentes en la muestra se capturarán los anticuerpos en las líneas de prueba y control. Este proceso de captura y unión produce un cambio de color a lo largo de las líneas de prueba y control que puede verse a simple vista, produciendo una, dos o tres líneas dependiendo del tipo de anticuerpos presentes (IgM o IgG).

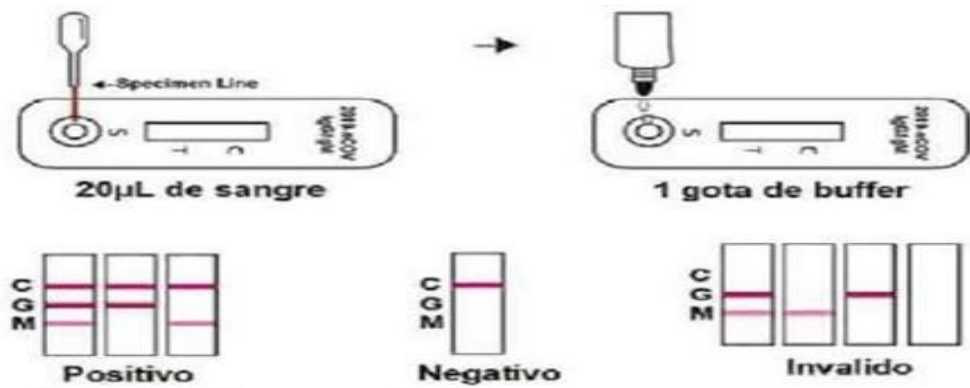


Figura 19.

Los inmunoensayos de flujo lateral para SARS-CoV-2 detectan dos tipos de anticuerpos protectores que son producidos por el cuerpo.

Cuando estamos infectados por un virus, nuestro sistema inmunitario produce anticuerpos tempranos del tipo IgM con una unión de fuerza intermedia al virus, que pueden comenzar a trabajar para eliminar el virus aproximadamente 5 días después de una nueva infección. Por lo general, de 8 a 10 días después de la infección, los anticuerpos IgG con alta fuerza de unión pueden ayudar a eliminar el virus más

rápidamente. Los inmunoensayos de flujo lateral de anticuerpos pueden diseñarse para detectar IgM o IgG solos o ambos.

Resultados o reportes

Los inmunoensayos de flujo lateral de anticuerpos detectan anticuerpos contra el virus en la sangre. **No detectan el virus en sí.** Las pruebas de anticuerpos proporcionan una capacidad enormemente importante para detectar infecciones pasadas con virus para identificar a las personas que fueron asintomáticas, las personas que eliminaron el virus.

Ventajas

- Los ensayos de flujo lateral son **extremadamente rápidos**, aportan resultados en solo 15 minutos.
- Permiten el **muestreo no invasivo** para detectar la presencia del virus. (para detectar la respuesta inmune contra el virus)

Desventajas

- La precisión en el diagnóstico de coronavirus es limitada. Hasta ahora, los kits de flujo lateral de detección de anticuerpos disponibles solo pueden determinar si un paciente ha sido infectado en algún momento (pasado) con la COVID-19.
- Se necesitarían más pruebas para verificar si un paciente está actualmente infectado. No pueden utilizarse como método de diagnóstico de SARS CoV-2.

La recomendación internacional establece efectuar la prueba rápida antigénica en pacientes sintomáticos hasta los 7 días posteriores al inicio de los síntomas. A nivel nacional se ha determinado, que la prueba rápida antigénica pueda ser utilizada en pacientes sintomáticos y en pacientes asintomáticos hasta 13 días posteriores al contacto o inicio de síntomas, esta recomendación surge tras un análisis de informes efectuados por el Instituto Nacional de Laboratorios de Salud – INLASA.

9. CRITERIOS PARA DETERMINAR LA RECUPERACION DE UNA INFECCION ACTIVA Y ALTA DE AISLAMIENTO

El periodo de infección activa por SARS-CoV-2, en el cual una persona infectada tiene la capacidad de contagiar, está directamente relacionado con el tiempo de aislamiento. Cuando se concluye con ese periodo de tiempo la persona puede ser liberada del Aislamiento y ser catalogado como Caso Recuperado de una infección activa.

Las evidencias disponibles respecto al periodo de infectividad de un caso confirmado COVID-19, después de un determinado periodo de tiempo desde el contagio, indican que los pacientes, incluidos los que ya no presentan síntomas, pueden seguir dando positivo para el virus SARS-CoV-2 en la prueba RT-PCR durante muchas semanas posteriores. A pesar de dar positivo en la prueba, ya que continúan detectando partículas del material genético del virus (ARN), ya no tienen la capacidad de ser contagiosos.

Estudios que consideran OMS y el CDC de EE.UU. para sus recomendaciones señalan que, las personas con COVID-19 leve a moderado permanecen infecciosas no más de 10 días después de que comenzaron sus síntomas, y aquellas con enfermedades más graves o aquellas que están severamente inmunodeprimidas permanecen infecciosas no más de 20 días después de que comenzaron sus síntomas.

Se estima que el 95% de los pacientes graves o críticos, incluidos algunos con inmunodepresión grave, ya no tenían virus con capacidad de replicación 15 días después del inicio de los síntomas; ningún paciente presentó virus con capacidad de replicación más de 20 días después del inicio de los síntomas.

Sin embargo, algunas personas gravemente inmunodeprimidas con COVID-19 pueden seguir siendo infecciosas aun después de 20 días del inicio de síntomas. En estos casos se podría considerar el uso de pruebas y el criterio médico.

Con base en las evidencias y consideraciones técnicas expuestas, se establece las siguientes recomendaciones a nivel nacional para concluir o levantar el aislamiento:

a) En Asintomáticos

- 10 días después de la toma de muestra (muestra que se utilizó para la prueba de laboratorio con resultado positivo).

b) En Pacientes con enfermedad leve y moderada:

- 10 días después de la aparición de síntomas, más por lo menos otros 3 días sin síntomas (sin presencia de fiebre ni síntomas respiratorios), sin el uso de medicamentos antipiréticos.

c) En Pacientes con enfermedad grave, pacientes gravemente inmunodeprimidos:

- 20 días después del inicio de síntomas, con al menos 3 últimos días sin síntomas (sin presencia de fiebre ni síntomas respiratorios).

*En casos especiales particulares (persistencia de síntomas, críticos e inmunodeprimidos), se debe considerar el uso de pruebas y el criterio médico especializado.

En el ámbito de la Seguridad Social de Corto Plazo, el procedimiento para otorgar el Certificado de Incapacidad Temporal, así como el criterio y procedimiento para el Alta Médica, se establecen en el Decreto Supremo N° 4295 de 24 de julio de 2020, complementado con el Decreto Supremo N° 4537 de 30 de junio de 2021, normativa vigente hasta nueva disposición.

Con base a estas consideraciones técnicas y dando cumplimiento a la normativa administrativa a nivel nacional (Decreto Supremo N° 4295), que requiere una prueba de laboratorio Negativa de “PCR o Prueba Rápida de detección del Coronavirus (COVID-19)” para otorgar el alta a los pacientes CONFIRMADOS, COVID-19, se establece que:

- El criterio de alta del aislamiento se establecerá preferencialmente con base al resultado negativo de la prueba de Antígeno Nasal, debiendo considerar siempre el criterio clínico/ epidemiológico como base para la toma de decisiones y alta médica del paciente.

10. MANEJO Y ESTUDIO DE CONTACTOS

Se considera contacto a cualquier persona que ha estado expuesta a un caso de COVID-19, desde dos días antes hasta 14 días después del inicio de la enfermedad en este, de alguna de las siguientes maneras:

- Haber estado a un metro de distancia de un caso de COVID-19 por >15 minutos sin uso de equipo de protección personal (EPP).
- Haber estado en contacto físico directo con un caso de COVID-19.
- En personal sanitario, haber proporcionado asistencia directa a un enfermo con COVID-19 sin usar EPP apropiado.
- Otras definiciones, en consonancia con las evaluaciones de riesgo locales.

Cómo informar a los contactos

El equipo rastreador de contactos confeccionará una lista de las personas que hayan estado en contacto con el enfermo de COVID-19. A cada una de estas personas se las entrevistará por teléfono o en persona para determinar si encajan en la definición de contacto y, en consecuencia, necesitan monitoreo. A cada persona que se considere un contacto confirmado se le brindará información acerca de:

- El proceso y la justificación del rastreo de contactos, e información sobre la cuarentena.
- Dónde pasarán la cuarentena y cómo serán atendidas.
- Los síntomas de los que se debe estar pendiente durante el monitoreo; es decir, cualquier síntoma, especialmente fiebre (medida por el termómetro o sensación febril subjetiva o escalofríos), o al menos uno de los que siguen: dolor de garganta, tos, rinorrea o congestión nasal, falta de aire o dificultad para respirar, dolores musculares, pérdida del olfato o del gusto y diarrea.

- Qué hacer si no se siente bien, a saber: 1) a quién informar; 2) cómo autoaislarse y qué precauciones tomar (higiene respiratoria y de las manos), y 3) qué mecanismos de remisión se han implantado para las pruebas y el tratamiento.
- Protección de los datos, es decir cómo se usará, procesará y guardará su información personal.
- Cualquier otra pregunta o inquietud específica planteada por el contacto.

De preferencia, la información se proporcionará por teléfono o en persona; si no es posible la comunicación directa, puede recurrirse a medios alternativos como los mensajes de texto o el correo electrónico.

Gestión y monitoreo diario de los contactos:

Cuarentena, se denomina así a la restricción de las actividades o la separación de las personas que no están enfermas pero que pudieron haberse expuesto a un microorganismo o enfermedad infecciosa, con el objetivo de monitorear sus síntomas y lograr la detección temprana de casos.

La cuarentena puede aplicarse bajo dos circunstancias: 1) a los viajeros procedentes de zonas de transmisión comunitaria y 2) a los contactos de casos conocidos.

Se distingue del aislamiento, que es la separación de personas enfermas o infectadas de otras personas para prevenir la contaminación o la propagación de la infección.

Monitoreo diario, se denomina así a la comunicación regular entre el equipo de rastreo y los contactos asignados para estar al pendiente de la aparición de cualquier síntoma de la enfermedad. El monitoreo diario abarca las siguientes opciones:

Monitoreo directo por el equipo de rastreo: por la vía telefónica o en persona se pregunta por los posibles signos y síntomas. Los rastreadores adoptarán las precauciones corrientes y el distanciamiento físico.

Autonotificación: según la cual la persona está pendiente y avisa al equipo de rastreo de la aparición de cualquier signo o síntoma. La autonotificación se realizará todos los días, incluso si no aparecen signos o síntomas (la llamada notificación de cero).

Todos los días, los rastreadores anotan la información sobre los signos y síntomas de cada contacto.

Si el contacto presenta síntomas, deberá autoaislarse y seguir la ruta de remisión establecida para las pruebas y el tratamiento en la zona que le corresponde. La fase de monitoreo termina 14 días después de que el contacto estuvo expuesto al enfermo de COVID-19 o si el contacto contrae esta enfermedad. Si los contactos están muy cerca entre sí, como en la misma vivienda, y uno de ellos contrae la COVID-19, el periodo de seguimiento se reinicia hasta 14 días después de la última exposición al nuevo caso.

Para los contactos con casos asintomáticos con COVID-19, el período de contacto se toma en cuenta desde 2 días antes a 14 días después de la fecha en que se tomó la muestra de confirmación.

El período de incubación medio (el tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas) para COVID-19 es de aproximadamente 5 días (rango intercuartil 2-7). Sin embargo, aproximadamente el 97,5% de las personas que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11,5 días posteriores a la infección.

Según criterio clínico / epidemiológico, de estar indicado el estudio de laboratorio a los contactos de casos confirmados COVID-19, el mismo se lo realizará considerando las diferencias en cuanto a sensibilidad, especificidad y valores predictivos de las pruebas de laboratorio en personas asintomáticas.

En este contexto toda persona que cumpla con la definición de contacto deberá hacer uso adecuado del barbijo, higiene de manos y distancia física además de otras medidas de bioseguridad respectivas mientras dure el periodo de observación respectivo. En caso de presentar síntomas durante el periodo de observación, se abordará según el protocolo diagnóstico ya descrito.

Se recalca el hecho que toda persona que presente signos o síntomas de COVID-19 se constituye en un Caso Sospechoso y debe ser abordada según el flujograma de diagnóstico respectivo, un CONTACTO, per se, hace referencia específicamente a una persona asintomática.

11. IMAGENOLOGÍA EN COVID-19

Las pruebas de imagen tienen una alta probabilidad pre-test porque la COVID-19 afecta principalmente al sistema respiratorio y éste es evaluado adecuadamente por los métodos de imagen. La radiografía y tomografía computarizada siempre pueden considerarse como método de evaluación de esta patología en determinados escenarios posibles.

La ecografía pulmonar si bien ha demostrado ser un buen método de seguimiento lo hace sobre todo en unidades de cuidados intensivos en pacientes que ya cuentan con diagnóstico, porque en la evaluación inicial, la presentación de esta infección manifestado por incremento de las líneas B se solapa con otras causas de distrés respiratorio como la neumonía bacteriana, edema pulmonar entre otros.

La infección pulmonar presenta manifestaciones bien conocidas con las opacidades que generalmente tienen distribución periférica, bilateral y con gradiente apico-basal. Tanto la radiografía como la tomografía pueden demostrar éstas presentaciones de la neumonía por COVID-19.

Radiografía simple de tórax en COVID-19

La radiografía simple de tórax es un método de diagnóstico económico, accesible y con dosis de radiación aceptable ampliamente disponible en las instituciones de salud, demuestra la patología alveolar e intersticial en el 50% de los casos de casos de infección por SARS-CoV2.

Presentación de neumonía por COVID-19 en RX simple

Podemos dividir básicamente los hallazgos radiológicos en dos patrones: El patrón en vidrio deslustrado y el de consolidación. Existe el llamado patrón intersticial lineal que si bien lo describen algunos autores en la práctica no siempre es perceptible ya que se sobrepone con las anteriores.

- El vidrio deslustrado hace referencia a aquella radiopacidad que permite visualizar vasos pulmonares en su interior. Representa las etapas tempranas de la enfermedad (Figura 20).
- La consolidación hace referencia a aquella radiopacidad acentuada que no permite visualizar los vasos pulmonares en su interior (Figura 21).

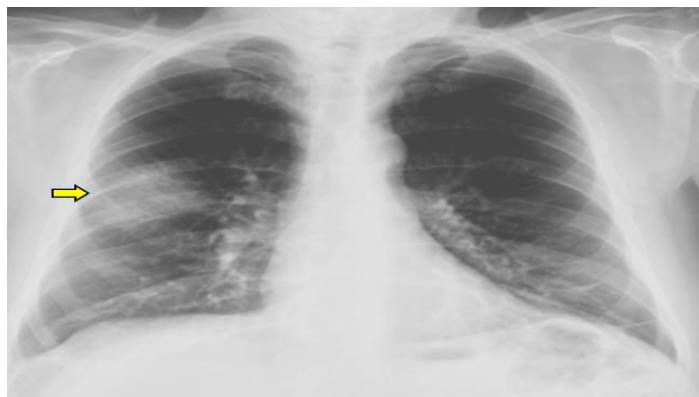


Figura 20. Vidrio deslustrado parahiliar derecha sobre su fondo se puede visualizar los vasos pulmonares. Algunas opacidades lineales en región paracardiaca izquierda.

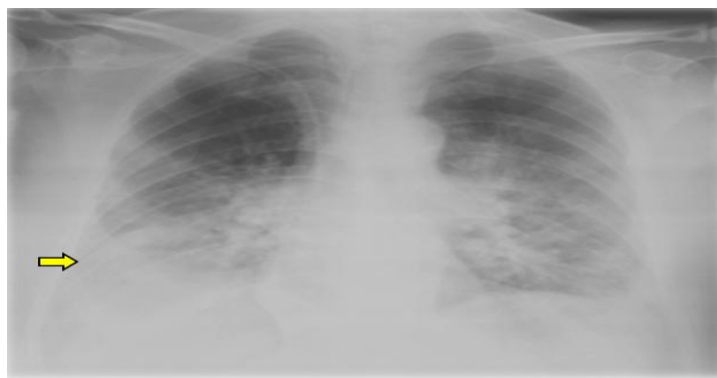


Figura 21. Opacidad acentuada hiliares y paracardiaca derecha donde no se logra observar los vasos pulmonares en su interior.

Escala de severidad pronostica por radiografía simple de tórax en los pacientes sospechosos de Neumonía por SARS – CoV2.

- Para valorar el ingreso: Escala radiológica para valoración del ingreso hospitalario (ERVH).
- Para estratificación de severidad radiológica: RALE modificada, Basada en “Radiographic Assessment of Lung Edema”.

Escala radiológica para valoración del ingreso hospitalario (ERV).

Para el ingreso hospitalario o alta del paciente se puede usar la escala ERVI donde cada pulmón se divide en tres tercios, los campos superiores, medio e inferior (Figura 22).

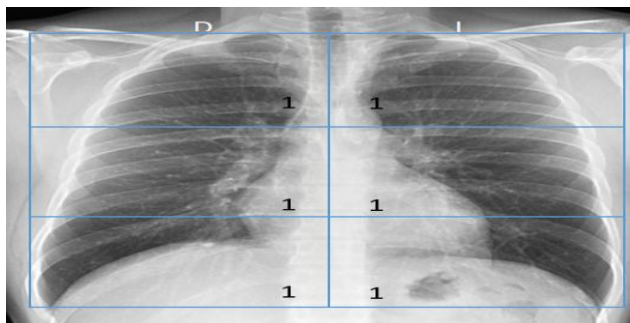


Figura 22. Escala radiológica para la valoración del ingreso hospitalario (ERV). En la tabla 9 se mencionan los hallazgos para obtener el puntaje de 0 a 8.

Tabla 9. Escala radiológica de valoración para el ingreso hospitalario (ERV).

Si la	a	Sin lesiones (0 puntos).
	b	Unilateral con menos de tres lesiones de cualquier tipo o menos de tres campos pulmonares afectados. a+b (1 punto).
	c	Unilateral con tres o más lesiones de cualquier tipo o los tres campos pulmonares afectados (3 puntos).
	d	Bilateral: b+b (2 puntos), b+c (4 puntos), c+c (6 puntos).
	e	Añadir un punto adicional si entre ambos pulmones están afectados más de tres campos pulmonares.
	f	Añadir un punto adicional si existe consolidación (puede traducir neumonía bacteriana o co-infección), adenopatías o derrame pleural, o evolución a SDRA.

puntuación en escala ERVI es de 3 o más puntos, es considerado un criterio adicional a la valoración clínica del paciente para decidir el ingreso, al considerarse como un posible factor de mal pronóstico. (Figura 23)



Figura 23. Paciente con neumonía por SARS – CoV2, confirmado por PCR. Múltiples opacidades alveolointersticiales, predominantemente periféricas en ambos pulmones, con menos de tres zonas afectadas por pulmón, que sumadas forman 4 zonas afectadas más consolidación en el lóbulo inferior derecho. ERVI: 4.

Escala para estratificación de la severidad por Rx de tórax.

Esta escala es una modificación de RALE score (Radiographic Assessment of Lung Edema), diseñado para estimar el grado de edema pulmonar en el SDRA. Esta escala modificada, va de 0 a 8 puntos según la extensión de la afectación pulmonar. Se obtiene calculando la afectación de cada pulmón por separado con una puntuación de 0 a 4 puntos y finalmente sumamos la puntuación de los dos pulmones.

Para calcularlo dividimos visualmente en cuatro áreas cada pulmón siendo la mitad el hilio pulmonar (Figura 24). Cada área supone el 25% del parénquima pulmonar de cada lado. Por cada área afectada con opacidades en vidrio esmerilado o consolidación se asigna 1 punto.

Puntaje:

- Normal: puntuación 0
- Menor al 25%: puntuación 1
- 25-50%: puntuación 2
- 50-75%: puntuación 3
- Mayor al 75%: puntuación 4

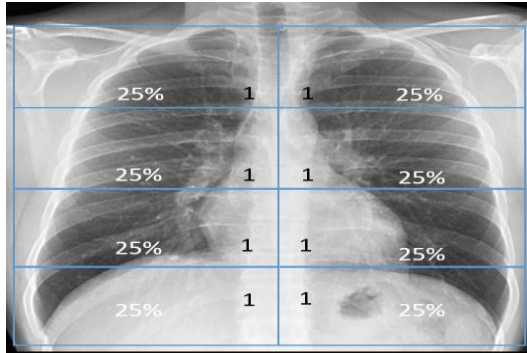


Figura 24. Escala modificada de RALE para estratificación de severidad por RX para COVID-19.

Clasificación final

Según la puntuación total, graduaremos radiológicamente la afectación pulmonar en: Normal: 0, leve: 1-2, moderada: 3-6 y Severa: mayor a 6 puntos. En la figura 24 se

observa el control evolutivo radiológico, empleando Escala RALE modificada, en un paciente con Neumonía por SARS – CoV2.

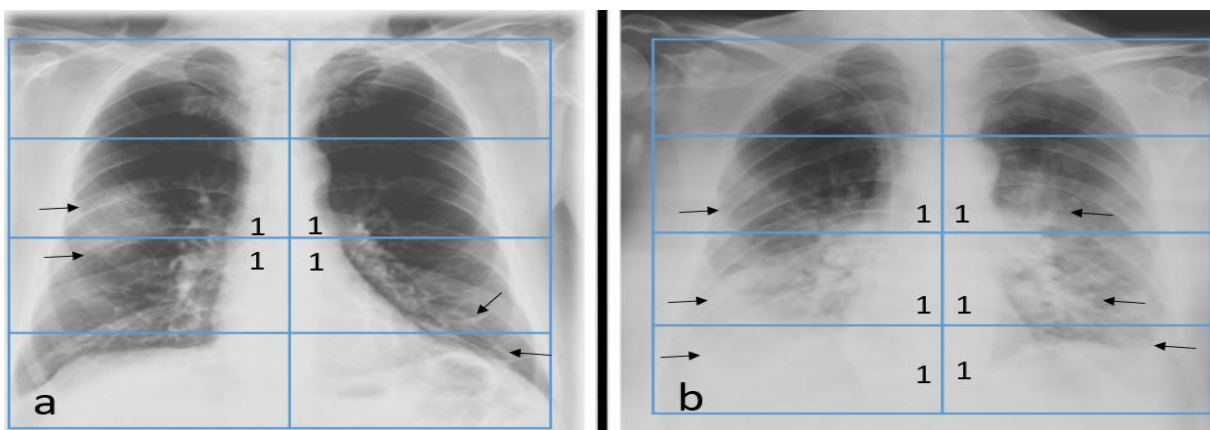


Figura 25. Paciente masculino 50 años de edad. a) Radiografía de ingreso, con escala RALE modificada 4/8. b) Radiografía de control 7 días después, RALE modificada 6/8

Esta escala puede predecir los resultados en cuanto a hospitalización y riesgo de intubación del paciente, a mayor puntaje mayor riesgo.

Es importante mencionar que una radiografía de tórax normal no significa que el paciente no padezca la enfermedad, la efectividad de este método de imagen es solo del 50%.

En informe de la radiografía de tórax

Los reportes de radiología deberían de tener los siguientes puntos:

1. Señalar el tipo de presentación radiológica (opacidad, lineal, consolidación), si es uni o bilateral.
2. Señalar el índice de severidad por radiología simple (ERVI y/o RALE modificado).

Tomografía computarizada en COVID-19

La tomografía computarizada (TC) simple de tórax es suficiente para la evaluación inicial, seguimiento y control del paciente con enfermedad por SARS – CoV2. Puede añadirse la tomografía computada de alta resolución (TCAR) sin embargo, no es la regla.

La TC es el mejor método de diagnóstico por imagen para la evaluación de esta enfermedad, demostrando una sensibilidad del 97-98% y un valor predictivo negativo (VPN) cercano al 83%, haciéndose positiva incluso hasta 7 días antes que el RT-PCR. Sin embargo, no se recomienda como método de tamizaje.

Los hallazgos son variables en localización, grado de afectación y patrón de presentación. La localización predominante es periférica, en lóbulos inferiores, basal y posterior; sin embargo, también puede ser de localización peribroncovascular, o mixta (periférica, peribroncovascular, uni o multilobar). Los signos radiológicos encontrados en esta enfermedad son varios: Vidrio deslustrado o despulido 86%, consolidación 29%, crazy-paving (empedrado) 19%, lineales 14%. La distribución bilateral fue del 76% y distribución periférica 33%.

- Vidrio deslustrado o despulido. Opacidad pulmonar donde que deja observar los vasos pulmonares y paredes bronquiales (Figura 21a). Representa la etapa inicial de la enfermedad y puede ser focal, redondeado, en parches, único, múltiple o de distribución difusa.
- Empedrado (crazy-paving). Opacidad en vidrio deslustrado con engrosamiento del intersticio interlobulillar e intralobulillar (Figura 21b). Representa la etapa de progresión de enfermedad puede ser parcheada o difusa.
- Consolidación. Aumento de la densidad que no deja observar los vasos pulmonares ni las paredes bronquiales (Figura 21c). Representa la etapa pico de enfermedad también en parches o difusa.
- Bandas parenquimatosas subpleurales. Opacidades lineales subpleurales paralelas o perpendiculares a la pleura visceral (Figura 26d). Representa la etapa tardía o involutiva de la enfermedad.

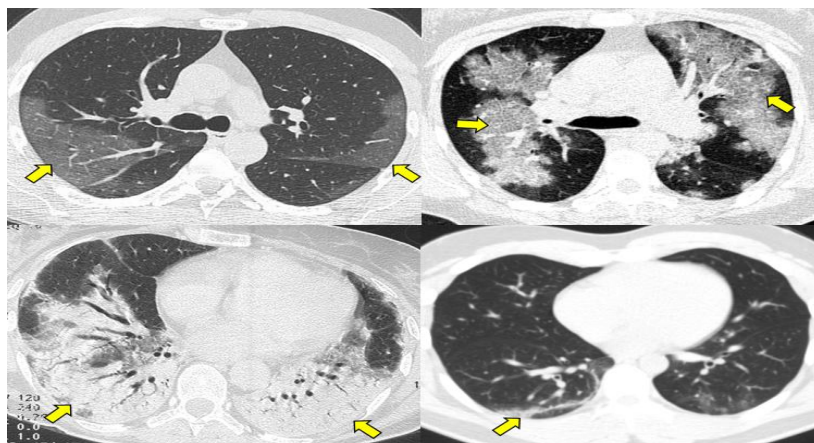


Figura 26. Manifestaciones pulmonares tomográficas de COVID-19. a) Vidrio deslustrado, b) Empedrado, c) Consolidación y d) Bandas parenquimatosas.

Clasificación CORADS

El grupo de trabajo "COVID-19 Standardized Reporting" de la Sociedad Holandesa de Radiología introdujo el Sistema de Informe e Información COVID-19 (CO-RADS, COVID-19 reporting and data system) para la evaluación estandarizada de la afectación pulmonar por COVID-19 en la TC simple de tórax (Tabla 10). Evalúa la sospecha de compromiso pulmonar en pacientes que presentan síntomas moderados a severos de COVID-19.

Tabla 10. Clasificación CO-RADS (adaptado del grupo de trabajo "COVID-19 Standardized Reporting" de la Sociedad de Radiología Holandesa).

Clasificación	Nivel de sospecha de infección por COVID-19	Hallazgos por TC
CO-RADS 0	No interpretable	TC técnicamente insuficiente para asignar una puntuación
CO-RADS 1	Muy baja	Normal o anomalías no-infecciosas
CO-RADS 2	Baja	Anormalidades típicas de otras infecciones otras que pero no específicas COVID-19
CO-RADS 3	Equívoco/inseguro	Características compatibles con COVID-19 pero también compatibles con otras enfermedades
CO-RADS 4	Alta	Anormalidades sospechosas de COVID-19
CO-RADS 5	Muy alta	Típico de COVID-19
CO-RADS 6	Confirmado	RT-PCR positivo para SARS-CoV-2

El consenso de la Sociedad de Radiología de Norteamérica (RNSA), Sociedad de Radiología torácica y el Colegio Americano de Radiología clasifican en cuatro apariencias las manifestaciones tomográficas (Tabla 11) donde puede o no utilizarse el término de COVID-19 o neumonía viral.

Tabla 11. Propuesta de reporte estandarizado y categoría de los hallazgos tomográficos de COVID-19. Tomado de RSNA.

Clasificación	Definición	Hallazgos por TC	Reporte
Apariencia típica	Imágenes comúnmente encontradas en neumonía por COVID-19	Periférico, bilateral, vidrio deslustrado con o sin consolidación o empedrado. Vidrio deslustrado multifocal o morfología redondeada con o sin consolidaciones visibles o empedrado. Signo del halo reverso u otros hallazgos de neumonía organizada.	Están presentes hallazgos comúnmente encontrados en neumonía por COVID-19
Apariencia indeterminada	Imágenes encontradas no específicas de neumonía por COVID-19	Ausencia de hallazgos típicos y presencia de: Vidrio deslustrado multifocal, difuso, perihiliar, o unilateral con o sin consolidación, carente de distribución específica, no redondeadas y no periféricas.	Las imágenes pueden ser causadas por neumonía por COVID-19, pero también por otros procesos infecciosos y no infecciosos

Fases de la neumonía por SARS – CoV2 mediante TC

Apariencia atípica	Hallazgos no comunes y no reportados para neumonía por COVID-19	Ausencia de los hallazgos típicos e indeterminados para COVID-19. Presencias de: Consolidación lobar o segmentaria sin vidrio deslustrado. Pequeños nódulos centrilobulillares "árbol en brote". Cavidades : Engrosamiento interlobulillar con derrame pleural	Las imágenes no son típicas de neumonía por COVID-19. Deben plantearse alternativas diagnósticas.
Negativo para neumonía	Sin hallazgos de neumonía	Sin hallazgos por TC para neumonía	Sin hallazgos de neumonía. La TC puede ser negativa en etapas tempranas de enfermedad.

Se describe una aproximación de los hallazgos predominantes en TC de acuerdo con el transcurso de los días (Figura 27).

- Estadio 1: 0–4 días, se observan opacidades en vidrio esmerilado.
- Estadio 2: 5–8 días, se observa incremento del patrón en empedrado.
- Estadio 3: 9–13 días, se observa consolidación.
- Estadio 4: >14 días, puede existir una resolución gradual de la consolidación, sin patrón en empedrado, aumento del patrón en vidrio deslustrado y aparición de las bandas parenquimatosas subpleurales.

Los patrones mixtos estarán en los intermedios entre las anteriores etapas.

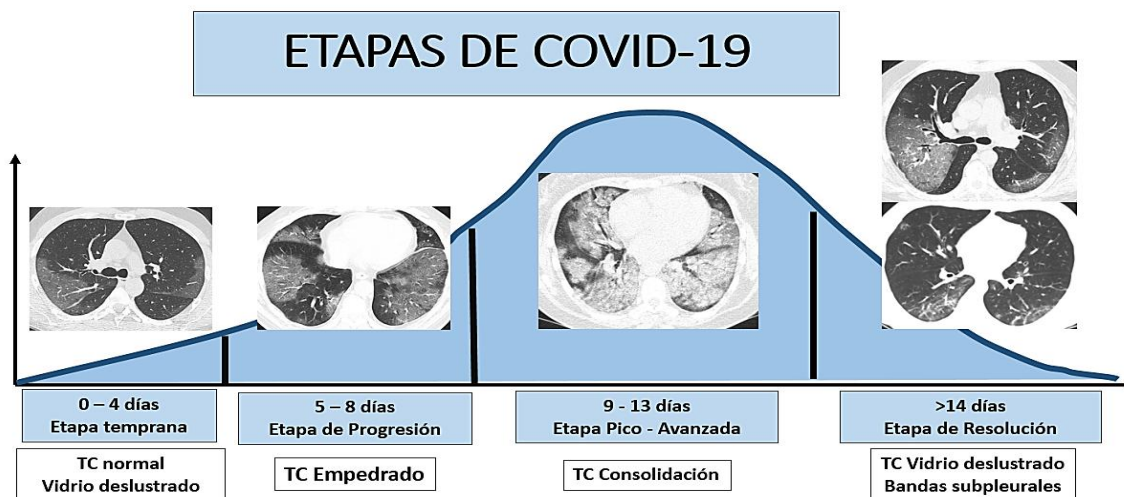


Figura 27. Patrones de tomografía de la neumonía por COVID-19 en sus diferentes etapas evolutivas.

Escala de severidad pronóstica por TC de Tórax en los pacientes sospechosos de neumonía por SARS – CoV2.

El índice de severidad nos indica que tan afectado están los pulmones. Mientras más alto el índice más peligro de mortalidad.

Existen diferentes índices de severidad por tomografía, algunas utilizan la inteligencia artificial. En esta guía mostraremos el índice de severidad propuesto por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, Ciudad de México, uno de los más usados por su sencillez.

La evaluación semicuantitativa de la afectación pulmonar se lo divide en puntos y porcentajes para obtener una escala (Tabla 12).

Se divide cada pulmón en lóbulos: tres en el lado derecho y dos en el izquierdo, a cada lóbulo se le asigna un puntaje de 1 a 5 dependiente su afectación y se realiza la suma de los puntajes de cada lóbulo, con una puntuación máxima de 25 puntos.

Tabla 12. Escala de severidad semicuantitativa de afectación por lóbulos pulmonares.

Puntuación	Rango	Interpretación
1	≤5%	Afectación leve 1 – 5 puntos Afectación moderada >5 – 15 puntos Afectación severa >15 – 25 puntos
2	>5 – 25%	
3	>25 – 50%	
4	>50 – 75%	
5	>75%	
Máximo 25 puntos		

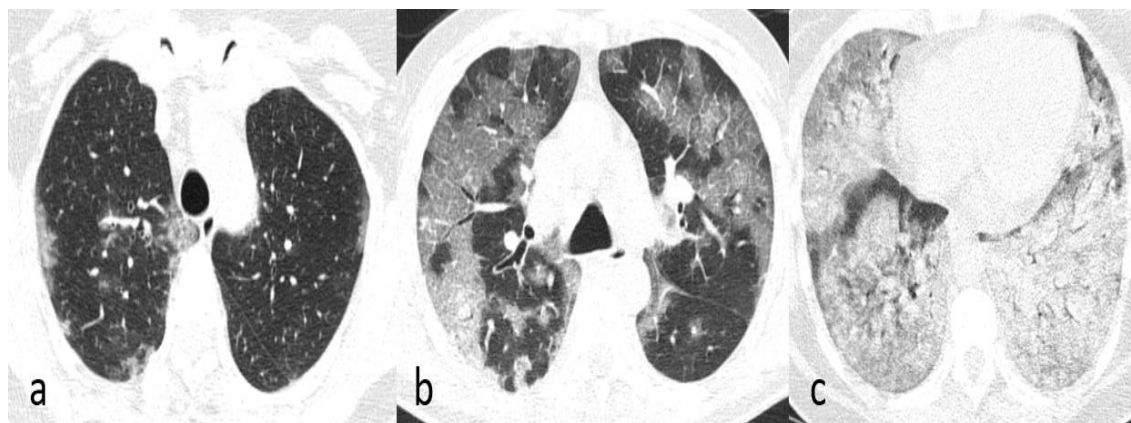


Figura 28. Ejemplos de afectación pulmonar por COVID-19: a) Afectación leve, b) Afectación moderada y c) Afectación severa.

La TC de tórax juega un papel clave en el diagnóstico y seguimiento de los diferentes estadios de evolución de la enfermedad por COVID-19 y las complicaciones como SDRA ya que proporciona información inicial con valor cualitativo (patrón parenquimatoso predominante, grado de extensión y complicaciones); información relacionada de la interacción entre el parénquima pulmonar/ventilación mecánica, además de permitir valoración cuantitativa, mediante la observación de parénquima pulmonar adecuadamente aireado vs. zonas de consolidación, empedrado y en vidrio esmerilado, permitiendo una caracterización numérica para obtener un índice inicial de severidad, el mismo que sería utilizado en siguientes evaluaciones.

Otros hallazgos no típicos de neumonía por COVID-19

- Engrosamiento de las paredes bronquiales
- Bronquiectasias
- Engrosamiento pleural
- Derrame pleural
- Linfadenopatías
- Derrame pericárdico

Otras patologías que podrían tener hallazgos similares de neumonía por SARS – CoV2 en TC de tórax

- En la influenza H1N1 predomina el compromiso central
- En el patrón de consolidación debemos considerar otras infecciones virales y bacterianas, colagenopatías, neumonitis por hipersensibilidad a fármacos, el compromiso periférico también se observa en neumonía eosinofílica.

En informe de tomografía computarizada

Los reportes de tomografía deberían de tener los siguientes puntos:

1. Si los hallazgos Son o No sugerentes de neumonía viral (puede o no usarse el termino COVID-19) (se podría aplicar la clasificación CO-RADS o el consenso RSNA)
2. Indicar el patrón tomográfico de presentación (vidrio deslustrado, empedrado, consolidación, mixto, bandas parenquimatosas subpleurales).

3. Señalar la etapa de enfermedad por tomografía (inicial, progresión, pico y tardío).
4. Asignar un puntaje de índice de severidad, señalando la escala de puntuación utilizada.
5. Describir hallazgos asociados y probables diagnósticos diferenciales.

Recomendaciones sobre el uso de los métodos de imagen para pacientes en los que se sospecha COVID-19.

En los pacientes con infección por SARS-CoV2 o bajo investigación con sintomatología respiratoria leve no está indicado un estudio de imagen, el monitoreo clínico y aislamiento debe considerarse; sin embargo, cuando existe un empeoramiento del cuadro clínico o al presentar factores de riesgo (edad >60 años, IMC >30, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca crónica, inmunosuprimidos, enfermedades pulmonares crónicas) se considera la realización de un estudio de imagen; dependiendo del servicio de Radiología y la tecnología disponible se usará Rayos x y/o TC.

En los pacientes con sintomatología respiratoria moderada y severa con infección por SARS-CoV2 o bajo investigación, los cuales fueron ingresados a salas de Hospitalización y/o Terapia Intensiva, se recomienda el uso de métodos de imagen en el contexto de un cuadro clínico no esperado o de empeoramiento clínico; las imágenes nos brindarán la ayuda necesaria para evaluar complicaciones y que implique cambios en la conducta terapéutica (Figura 30).

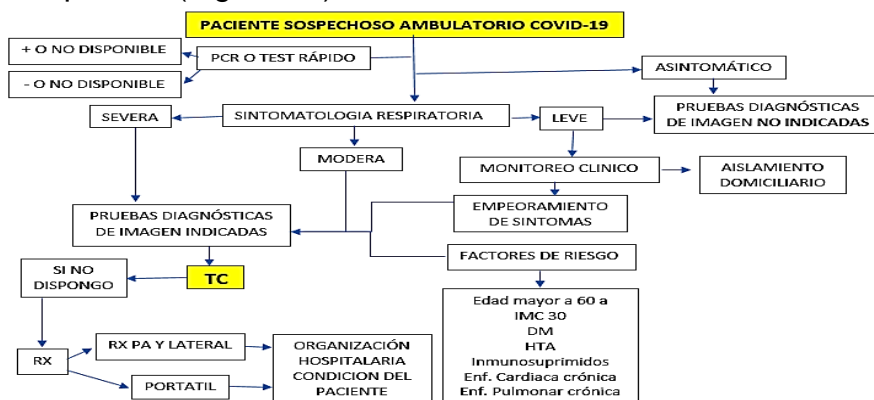


Figura 29. Algoritmo que muestra las recomendaciones del uso de las pruebas de imagen con base en la sintomatología respiratoria e independiente del resultado de RT-PCR o PR. El método recomendado es la TC. Tomado del consenso FERI (Federación Ecuatoriana de Radiología e Imagen).

- Se recomienda el uso de estudios de imagen, en pacientes con características clínicas moderadas y severas de enfermedad por COVID-19, independientemente de los resultados de la prueba COVID-19.
- Se recomienda el uso de la TC de tórax como el método de elección para la evaluación y seguimiento en los pacientes con características clínicas moderadas y severas de enfermedad por COVID-19. No debiendo usarse como método de screening en pacientes asintomáticos y donde la transmisión local es esporádica y/o confinada, debido a su baja especificidad.
- Se recomienda el uso de los métodos de imagen (tomografía y radiografía), en pacientes con características leves de enfermedad por COVID-19 si:
 - ✓ Resultado de COVID-19 positivo con factores de riesgo para la progresión de la enfermedad.
 - ✓ Resultado de COVID-19 positivo sin factores de riesgo para la progresión de la enfermedad, con deterioro de la función respiratoria.
 - ✓ Resultado de COVID-19 negativo, con deterioro de la función respiratoria
- Se recomienda el uso de la tomografía contrastada para la valoración de las complicaciones, en el deterioro clínico repentino y/o en la ausencia de mejoría clínica.

Si se tiene un examen de tomografía no se debe complementar con Rx.

Si se cuenta con una radiografía simple de tórax normal o no concluyente en un paciente con sospecha clínica podría complementarse con TC. Sin embargo, no se recomienda solicitar una radiografía de tórax cuando se cuenta con un estudio de TC simultáneo.

12. PAUTAS DE MANEJO TERAPEÚTICO DE COVID-19

En la actualidad no hay tratamientos específicos aprobados para la COVID-19, la presente guía está basada en información disponible hasta la fecha, por lo que esta se debe actualizar frecuentemente para incluir la nueva información disponible.

De acuerdo a lo documentado , se conoce que el *80% de los casos* de COVID-19 desarrollan síntomas leves (fiebre, tos, disnea, mialgia o artralgia, odinofagia, fatiga, diarrea y cefalea), *15% de los casos*, desarrolla manifestaciones clínicas graves (neumonía severa) que requieren soporte de oxígeno y *5% de los casos*, desarrollan un cuadro clínico crítico presentando una o más de las siguientes complicaciones: insuficiencia respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y choque séptico, tromboembolismo, alteraciones de la coagulación, y/o falla multiorgánica, incluyendo insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, miocarditis y accidente cerebrovascular, entre otros.

Se recomienda que se implementen protocolos institucionales para el triaje de los pacientes con sospecha diagnóstica o confirmados con COVID-19, con el fin de clasificar de forma adecuada a los pacientes que requieran manejo en una unidad de cuidados intensivos.

Se recomienda tener en cuenta para el manejo clínico de los pacientes los siguientes factores de riesgo para la progresión de la enfermedad por COVID-19:

- La edad avanzada, la hipertensión, la obesidad, la diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad pulmonar crónica (por ejemplo, la obstructiva crónica y el asma), la enfermedad renal crónica, la enfermedad hepática crónica, la enfermedad cerebrovascular, trombocitopenia inmune, fumador activo, embarazo, el cáncer y las enfermedades que producen inmunodeficiencia.

Se sugiere monitorizar según su disponibilidad y el criterio clínico, los siguientes marcadores que han sido asociados con una mayor mortalidad en pacientes críticos con COVID-19:

- Conteo elevado de leucocitos o linfopenia, deshidrogenasa láctica, proteína C reactiva, ferritina, fibrinógeno, creatinina, urea, troponina cardiaca, dímero D, y así mismo aquellos marcadores relacionados con infecciones secundarias como son:
- La disminución de los niveles de albúmina, procalcitonina y conteo de plaquetas. Si se encuentra disponible, se sugiere también monitorizar la interleucina-6.

Se recomienda que los pacientes críticos con COVID-19 sean monitorizados por signos y síntomas que sugieran tromboembolismo venoso o arterial (como infarto), trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar o síndrome coronario agudo.

En pacientes adultos sin ventilación mecánica con falla respiratoria hipoxémica, se sugiere utilizar ventilación en posición prono vigil de acuerdo con la tolerancia y la respuesta de cada paciente.

En pacientes adultos con COVID-19 con o sin SDRA o insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda con necesidad de oxígeno suplementario, se sugiere que se utilice la posición prono vigil por al menos 3 horas.

- No se debe mantener si el paciente reporta que no está cómodo o la oxigenación no mejora, esto se evalúa en los primeros 15 minutos de iniciar la posición prono vigil.

En pacientes adultos que producen o retienen secreciones o presentan tos débil, se sugiere utilizar técnicas de eliminación de secreciones (por ejemplo, drenado postural o maniobras de aceleración de flujo respiratorio) que contribuyen a la limpieza de las vías aéreas y aumentan la seguridad de los profesionales de salud.

Para pacientes hospitalizados con síntomas graves (riesgo alto de progresión de la enfermedad, no responden al tratamiento de oxígeno suplementario o presentan sospecha clínica de fibrosis pulmonar, tromboembolismo pulmonar o trombosis coronaria), se sugiere tomar imágenes diagnósticas para orientar el manejo terapéutico, además de la evaluación clínica y de laboratorio.

Se sugiere que se identifique los pacientes con alto riesgo de tromboembolismo de acuerdo con los siguientes marcadores: niveles elevados de proteína C reactiva, fibrinógeno y Dímero D.

Se debe considerar cuidadosamente las interacciones medicamentosas y los efectos secundarios de los medicamentos administrados que puedan afectar la sintomatología de COVID-19 (incluyendo efectos en funciones respiratorias, cardíacas, neurológicas, mental e inmune).

Para los pacientes que han sido dados de alta de la unidad de cuidado intensivo, se recomienda evaluar la capacidad de deglución, movilidad, delirium, deterioro cognitivo y salud mental. Basado en la evaluación, se determinan los requerimientos de rehabilitación y seguimiento.

Debe realizarse un programa de rehabilitación desde la salida de la unidad de cuidado intensivo; realizando referencia a los servicios o centros especializados de rehabilitación.

*En caso de indicación de terapia antiviral, antiinflamatoria u otras con base al criterio médico y evidencia científica disponible de calidad metodológica adecuada, **deberá realizarse un CONSENTIMIENTO INFORMADO** de acuerdo a normativa, firmado por el paciente o responsable legal del mismo.*

RECOMENDACIONES DE MANEJO PARA PACIENTES EN ETAPA I: ENFERMEDAD LEVE (Infección viral temprana).

Esta etapa transcurre desde el momento de la infección hasta el establecimiento temprano de la enfermedad. En pacientes que pueden mantener la enfermedad viral limitada en etapa I (Infección Viral Temprana), el pronóstico y la recuperación son favorables. Al no existir evidencia científica, ni tratamiento específico para la COVID-19 deberán emplearse racionalmente fármacos sintomáticos.

Evaluación clínica:

Todos los pacientes sintomáticos con COVID-19 y factores de riesgo de enfermedad severa deben de ser monitorizados estrechamente.

Signos de alarma:

Fiebre alta y persistente, taquipnea, taquicardia, dificultad respiratoria (tiraje subcostal, taquipnea, taquicardia, hipoxemia), presión arterial $\leq 90/60$ mmHg, somnolencia, confusión, vómitos, poca ingesta de líquidos, deshidratación, agravamiento de enfermedad de base.

Estudios complementarios:

No está indicada la realización sistemática de estudios de laboratorio y gabinete de forma sistemática en pacientes con Enfermedad Leve. El criterio clínico debe guiar la necesidad de solicitud de estudios complementarios.

Tratamiento

Antitérmicos: Paracetamol, Ibuprofeno. **Antitusígenos** (uso en caso de tos no productiva): No usar antitusígenos en pacientes con tos productiva. No se recomienda corticoides, terapia anticoagulante o antiplaquetaria en este estadio de la enfermedad. **Vitaminas:** Incertidumbre sobre los posibles beneficios y daños. **Antibióticos:** La infección bacteriana es relativamente infrecuente en pacientes con COVID-19 (7,1%; IC del 95%: 4,6 a 9,6%). El uso de antibióticos en estos pacientes es elevado (71,3%; IC del 95%: 57,1 a 85,5%). No se recomienda el uso rutinario de antibióticos.

Tabla 13. Manejo Ambulatorio: Etapa I

Etapa		Situación clínica		Tratamiento
ETAPA I	Infección viral temprana	Pacientes asintomáticos o con enfermedad leve sin evidencia clínica de neumonía ni factores de riesgo		Sintomático
Propósito	Droga	Dosificación		Precauciones
		Pediátrica	Adultos	
Antitérmicos (no combinar)	Paracetamol	10-15 mg/kg/dosis c/4 – 6 h VO x 3 días	500 mg c/6 h VO por 3 días	✓ NO usar en hepatopatías
	Ibuprofeno	5-10 mg/kg/dosis c/6 – 8 h VO x 3 días	400-600 mg c/8 h VO x 3 días	✓ NO usar en antecedentes de úlcera péptica. ✓ NO usar en combinación con anticoagulantes
Control de la tos seca	Codeína	> 2 años 0,5-1 mg/ kg c/6 h VO x 3 días	10-20 mg c/ 4 – 6 h VO x 3 días	✓ NO usar en menores de 2 años. NO usar en pacientes diabéticos. No usar en pacientes con tos productiva
	Dextrometorfano	> 2 años 0,5-1mg/ kg c/6 h VO x 3 días	10- 20 mg c/4 – 6 h VO x 3 días	
Control de diarrea	Sales de Rehidratación oral	Según tolerancia	A tolerancia	✓ No efectos relevantes
Vitaminas	Incertidumbre sobre los posibles beneficios y daños.			La investigación adicional es necesaria.
Antibióticos	La infección bacteriana es relativamente infrecuente en pacientes con COVID-19 (7,1%; IC del 95%: 4,6 a 9,6%).			No administrar sistemáticamente antibióticos si no hay datos de sospecha de infección bacteriana

Fuente: Adaptado de Ministerio de Salud de Bolivia. Guía nacional de manejo del COVID – 19 Versión mayo 2020. Unidad de Epidemiología – DGSS - Ministerio de Salud; 2020

RECOMENDACIONES DE MANEJO PARA PACIENTES EN ETAPA II: ENFERMEDAD MODERADA [afectación pulmonar sin (IIa) y con (IIb) hipoxia].

En esta etapa, la enfermedad pulmonar está establecida. Los síntomas corresponden a una neumonía (viral) con tos, fiebre y posiblemente disnea e hipoxia.

Evaluación clínica: Día de inicio de síntomas, presencia de disnea y día de inicio de disnea. Factores de riesgo de enfermedad severa.

Estudios de laboratorio: Hemograma completo con diferencial, Tiempo de protrombina, Tiempo parcial de tromboplastina activada, Dímero-D, Ferritina, LDH, Función renal, hepática.

Estudios de Gabinete Estudios de imagen: Rx de tórax / TAC de tórax.

Niveles esperados de saturación de oxígeno de acuerdo m.s.n.m.: Muy gran altitud (mayor a 3500 m.s.n.m) > 86%. Gran altitud (mayor a 2500 m.s.n.m) > 90%. Nivel del mar > 93%. Los valores de saturación de oxígeno varían de acuerdo al lugar de residencia. Se debe considerar patologías previas (EPOC, Enfermedad pulmonar intersticial, entre otras) que condicionan a niveles bajos de saturación de oxígeno.

Complicaciones trombóticas

Los pacientes con la COVID-19 tienen un riesgo incrementado de eventos trombóticos, especialmente enfermedad tromboembólica venosa (ETV). A fin de prevenir esta potencial complicación, y tratar oportunamente la enfermedad establecida, se debe indicar anticoagulación con Heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) o Heparina no fraccionada (HNF), en dosis variables (Standard, Terapéutica o Intermedia) valorando si existe o no sospecha de ETV, el riesgo de hemorragia alto o bajo y la función renal en base al filtrado glomerular (FG) estimado por ecuaciones validadas (CKD-EPI, MDRD-4 y Cockcroft-Gault). Las dosis y recomendaciones de esta importante intervención, se detallan en la tabla de tratamiento.

Manejo de Complicaciones Trombóticas:

Cuadro N° 3

Intensidad de anticoagulación	Filtrado Glomerular estimado (***)		
	≥ 30 mL/min	15 a <30 mL/min	< 15 mL/min o TRR
Standard	Enoxaparina Dosis: 40 mg SC c/24 h	Heparina no fraccionada (**) Dosis: 5000 U SC c/12 o c/8 h o Enoxaparina Dosis: 30 mg SC c/24 h	Heparina no fraccionada Dosis: 5000 U SC c/12 o c/8 h
Intermedia (*)	Enoxaparina Dosis: 0,5 mg/kg SC c/12 h	Heparina no fraccionada Dosis: 7500 U SC c/8 h	Heparina no fraccionada Dosis: 7500 U SC c/8 h
Terapéutica	Enoxaparina Dosis: 1 mg/kg SC c/12h o 1,5 mg/kg SC C/24 h	Enoxaparina Dosis: 1 mg/kg SC c/24 h o Heparina no fraccionada Dosis: personalizada EV Administrar en infusión con objetivo TPTA de 60-85 seg.	Heparina no fraccionada Dosis: personalizada EV Administrar en infusión con objetivo TPTA de 60-85 seg.

Fuente: Elaboración propia.

(1) No existen criterios validados para definir riesgo de hemorragia en la tabla anterior. Considere antecedentes de hemorragia, cuadro clínico, recuento de plaquetas, tiempos de coagulación (TP-INR, TPTA), edad >65 años. Por lo general, la profilaxis o el tratamiento anticoagulante deben suspenderse en pacientes con hemorragia activa o muy reciente

(2) Los datos preliminares (pre-print) de 3 ensayos en multiplataforma ACTIV-4a/ATTACC/REMAC-CAP sugieren un posible beneficio de la anticoagulación de intensidad terapéutica en pacientes hospitalizados no críticos con bajo-intermedio requerimiento de O₂ (≤6L/min), disminuyendo los días libres de soporte orgánico. Sin embargo, dado que el ensayo multiplataforma aún no ha sido revisado por pares, y en vista de los resultados negativos del estudio ACTION, la anticoagulación de intensidad terapéutica no se recomienda de forma rutinaria en esta población (esta recomendación condice con las guías de la International Society on Thrombosis and Haemostasis, American Society of Hematology, British Thoracic Society, American College of Chest Physicians, Global Covid-19 Thrombosis Collaborative Group). Se actualizará la recomendación tras la publicación del estudio.

* No existe una recomendación formal para la dosis intermedia. Sin embargo, puede considerarse en pacientes obesos mórbidos y pacientes hospitalizados no críticos (Guías NICE y SIGN). En pacientes críticos, un reciente ensayo, el estudio INSPIRATION (Sadegui pour et al. JAMA 2021), no encontró beneficio de la dosis intermedia en relación a la dosis standard, con un incremento numérico, no estadísticamente significativo, en la frecuencia de eventos hemorrágicos en el brazo de dosis intermedia.

** O también llamada heparina sódica

*** Se recomienda utilizar la fórmula de CKD-EPI para estimar el filtrado glomerular. Alternativamente MDRD-4 o Cockcroft-Gault.

Notas adicionales:

✓En **pacientes obesos mórbidos** (IMC ≥40 kg/m² o peso ≥120 kg), se recomienda utilizar Enoxaparina cuando el FG estimado es ≥30 mL/min y Heparina no fraccionada cuando el FG es <30 mL/min, en las siguientes dosis:

- **Standard:** Enoxaparina 40 mg SC c/12h o HNF 7500 U SC c/12h
- **Intermedia:** Enoxaparina 60 mg SC c/12h o HNF 7500 U SC c/8h
- **Terapéutica:** Enoxaparina 0,8 mg/kg SC c/12h o HNF dosis EV personalizada

✓ Los datos actuales no apoyan el uso rutinario de **niveles elevados de dímero-D** de forma aislada para orientar las decisiones con respecto a la dosis de anticoagulación. Los niveles elevados deben evaluarse dentro del contexto clínico de cada caso en particular.

✓ La **sospecha de ETV** (TVP y/o TEP) debe establecerse de acuerdo a criterio médico y apoyado en scores de probabilidad pre-test validados (Wells y/o Ginebra), con posterior estratificación de acuerdo a recomendaciones internacionales.

Corticoides:

En pacientes con Hipoxemia: Dexametasona 6 mg c/24 h EV por 10 días. El uso de otros corticoides e incrementos de dosis, deben basarse en criterio médico y evidencia científica respectiva. Las dosis diarias de glucocorticoides alternativos a la dexametasona 6 mg/día, son metilprednisolona 32 mg y prednisona 40 mg.

Entre los pacientes ambulatorios y hospitalizados con la COVID-19 moderado que NO REQUIEREN OXÍGENO suplementario, NO SE RECOMIENDA EL USO DE DEXAMETASONA.

Uso de antibióticos en sospecha de infección bacteriana

No se recomienda el uso sistemático de terapia antimicrobiana empírica de amplio espectro en ausencia de sospecha o confirmación de infección bacteriana.

En caso de considerarse el uso de antimicrobianos en el paciente con sospecha de sobreinfección bacteriana y la COVID-19, sobre la base de los antecedentes, cuadro clínico, evolución. Los lineamientos básicos serán:

Pacientes con criterio de manejo ambulatorio:

- *En pacientes menores de 65 años*, sin factores de riesgo, ni de gravedad: Amoxicilina 1000 mg. VO. Cada 12 horas por 5 días o dosis calculada según kg/peso de acuerdo a la edad.
- *En pacientes mayores de 65 años*, sin factores de riesgo: Amoxicilina + inhibidor de betalactamasa 875mg/125 mg. VO. Cada 12 horas por 5 días.

Pacientes con criterio de manejo hospitalario:

- Betalactámico + Inhibidor de betalactamasa (de acuerdo a disponibilidad) vía parenteral.

En ambos casos:

De existir factores de riesgo para gérmenes atípicos (mayor a 65 años, comorbilidades: Enfermedad Pulmonar Crónica, Insuficiencia cardiaca, Insuficiencia hepática, Insuficiencia renal, diabetes mellitus, Neoplasia, asplenia) añadir:

- Claritromicina 500 mg. VO, cada 12 horas. Se debe considerar la interrupción temprana si no hay evidencia de infección bacteriana.

Tabla 14. Manejo Hospitalario: Etapa IIA y Etapa IIB.

Clasificación Fisiopatológica		Situación clínica	Atención	Tratamiento específico
ETAPA II (40%) ENFERMEDAD MODERADA	ENFERMEDAD II a (sin hipoxia)	<p>Pacientes con evidencia de neumonía en los estudios por imagen, pero sin parámetros respiratorios de gravedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ CURB-65 = 1 o CRB-65 = 0 ▪ Parámetros respiratorios (todos): Saturación de oxígeno respirando ambiental: de acuerdo a parámetros para la altura respectiva de la ciudad de origen y patologías de base asociadas: Frecuencia respiratoria < 26 /minuto ▪ Frecuencia cardiaca <90 latidos /minuto. 	Sala General	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de sostén: <ul style="list-style-type: none"> - Tromboprofilaxis: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosis estándar: Enoxaparina 40 mg c/ 24 h SC ▪ Indicaciones de dosis intermedia: 1mg./kg. <ul style="list-style-type: none"> - Obesidad: IMC ≥30: - Dímero D ≥ 4 veces el valor normal - Ferritina ≥ 4 veces el valor normal - Ajuste de dosis: Clearance de creatinina < 30 ml/min reducir 50% la dosis - Antimicrobianos: NO ADMINISTRAR sistemáticamente antibióticos si no hay datos de sospecha de infección bacteriana.
	ENFERMEDAD II b (con hipoxia)	<p>Pacientes con evidencia de neumonía en los estudios por imagen y parámetros respiratorios de gravedad, pero sin criterios de hospitalización en Unida de Terapia Intensiva:</p> <p>Evaluar Saturación de oxígeno respirando ambiental de acuerdo a parámetros para la altura respectiva de la ciudad de origen y patologías de base asociadas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ CURB-65 = 2 o CRB-65 = 1-2 	Sala General	<p>Tratamiento de sostén:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dexametasona 6 mg c/24 h EV por 10 días a partir de los 7 días del inicio de los síntomas. -Anticoagulación: <ul style="list-style-type: none"> a) Sin sospecha de enfermedad tromboembólica venosa (TVP y/o Embolia Pulmonar) <ul style="list-style-type: none"> - Riesgo de hemorragia bajo: dosis standard (o dosis terapéutica*) - Riesgo de hemorragia alto: dosis standard b) Con sospecha o confirmación de enfermedad tromboembólica venosa (TVP y/o EP) <ul style="list-style-type: none"> - Riesgo de hemorragia bajo: dosis terapéutica - Riesgo de hemorragia alto: personalizar esquema de anticoagulación - Pronación vigil: Todos los pacientes con hipoxemia deberían ser estimulados a colocarse en PRONO vigil la mayor parte del tiempo posible -Oxigenoterapia: Mantener la saturación de acuerdo a parámetros fisiológicos para la altura y condición de base del paciente. -Antimicrobianos: NO ADMINISTRAR sistemáticamente antibióticos si no hay datos de sospecha de infección bacteriana

Fuente: Adaptado de Ministerio de Salud de Bolivia. Guía nacional de manejo del COVID – 19 Versión mayo 2020. Unidad de Epidemiología – DGSS - Ministerio de Salud; 2020

Consideraciones con respecto al uso de opciones terapéuticas:

TOCILIZUMAB

- Se identificaron 8 ECA incluyendo 2195 pacientes en los que se comparó tocilizumab versus cuidado estándar u otros tratamientos, sólo 6 reportaron mortalidad como objetivo primario y en muchos presentaron mucha variabilidad en las tasas de mortalidad de los grupos control, que oscilaron entre el 8% y el 35,7%.
- El estudio RECOVERY ha reportado el 11 de febrero del 2021 los resultados de la rama tocilizumab. Esta droga se añadió al ensayo en abril de 2020 para pacientes con COVID-19 que requerían oxígeno y tenían evidencia de inflamación (PCR ≥ 75 mg/L).
- Un total de 2022 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir tocilizumab por perfusión intravenosa y se compararon con 2094 pacientes asignados aleatoriamente al cuidado estándar. El 82% de los pacientes recibieron además un esteroide sistémico como la dexametasona.
- El tratamiento con tocilizumab redujo las muertes a 28 días de 694 (33%) pacientes en el grupo con cuidado estándar, a 596 (29%) pacientes en el grupo tocilizumab (RR 0,86; IC95% 0,77 a 0,96]; p=0,007), lo que representa una diferencia absoluta del 4%, y un Número Necesario de Tratar de 25 (1 muerte evitada cada 25 pacientes tratados con tocilizumab).
- Entre los pacientes que no tenían ventilación mecánica invasiva al entrar en el ensayo, tocilizumab redujo significativamente la posibilidad de progresar a ventilación mecánica invasiva o muerte del 33% vs 38% (RR 0,85; IC95% 0,78 a 0,93; p<0,0005). Sin embargo, no se evidenció de que tocilizumab tuviera ningún efecto en cesar la ventilación mecánica en los pacientes ventilados.
- En este contexto el TOCILIZUMAB se *podrá considerar* de acuerdo a disponibilidad, en pacientes hospitalizados con hipoxemia y aumento de los marcadores inflamatorios (PCR ≥ 75 mg/L), asociado al uso de corticoide (dexametasona u otro). (Cabe aclarar que el mismo no se encuentra dentro de la LINAME, su utilización será de acuerdo a criterio médico, con toda la justificación y evidencia científica que respalde la conducta terapéutica, con el consentimiento informado respectivo).

REMEDESIVIR

- En el Multinational Randomized Controlled Trial of Remdesivir Versus Placebo in Hospitalized Patients, ensayo clínico adaptativo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el remdesivir redujo el tiempo a la recuperación

comparado con placebo (mediana 10 días vs. 15 días; razón de recuperación 1,29; IC95% 1,12–1,49; $p < 0,001$). El estudio no pudo demostrar diferencias en la tasa de mortalidad.

- En el Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results, del ensayo SOLIDARIDAD de la OMS, estudio prospectivo, multicéntrico, adaptativo, randomizado abierto y controlado que se llevó a cabo en 405 hospitales de 30 países, donde 2750 pacientes fueron randomizados a recibir remdesivir y 2708 cuidado estándar.
- La muerte se produjo en 301 pacientes del grupo remdesivir y en 303 pacientes del grupo cuidado estándar (RR 0,95; IC95% 0,81 a 1,11; $p=0,50$).
- En este estudio el uso de remdesivir no mostró un efecto significativo sobre la mortalidad general, el inicio de la ventilación y la duración de la estancia hospitalaria entre los pacientes hospitalizados. (Cabe aclarar que el mismo no se encuentra dentro de la LINAME, su utilización será de acuerdo a criterio médico, con toda la justificación y evidencia científica que respalde la conducta terapéutica, con el consentimiento informado respectivo).

PLASMA HIPERINMUNE

- El Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. Es un Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado para comparar el uso de plasma convaleciente (con títulos altos de IgG contra el SARS-CoV-2) versus placebo en pacientes adultos mayores dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de síntomas leves de COVID-19.

En un análisis de intención de tratar, la enfermedad respiratoria grave se desarrolló en 13 de 80 pacientes (16%) que recibieron plasma convaleciente y 25 de 80 pacientes (31%) que recibieron placebo (RR 0,52; IC95% 0,29–0,94; $p=0,03$), con una reducción del riesgo relativo del 48%. El estudio demostró reducir en forma significativa el riesgo de hospitalización y/o progresión.

- El Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. Ensayo clínico aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado para comparar el uso de plasma convaleciente versus placebo en pacientes con neumonía severa por COVID-19.
- En el día 30, no se observó ninguna diferencia significativa entre el grupo con plasma convaleciente y el grupo placebo en la distribución de los resultados clínicos según la escala ordinal de la OMS (OR 0,83; IC95% 0,52–1,35; $p=0,46$).
- La mortalidad global fue del 10,96% en el grupo de plasma convaleciente y del 11,43% en el grupo placebo (Diferencia de riesgo -0,46%; IC95% -7,8% a 6,8%).

No se observaron diferencias significativas en el estado clínico o la mortalidad general entre los pacientes tratados con plasma convaleciente y los que recibieron placebo

- En ese contexto, uso de plasma hiperinmune, *se podrá considerar* en las primeras 72 horas luego del inicio de los síntomas, con alto títulos de anticuerpos (>1:1000) en pacientes mayores de 74 años o en mayores de 64 años con al menos una condición co-mórbida.
- No se recomienda el uso de plasma de convaleciente en pacientes hospitalizados con neumonía moderada, severa o crítica debido a que su uso no redujo el riesgo de progresión o muerte.

Tabla 15. Otras Intervenciones Terapéuticas evaluadas.

Fármaco	Recomendación	Evidencia
Dexametasona	Entre los pacientes ambulatorios y hospitalizados con la COVID-19 moderado Que NO REQUIEREN OXÍGENO suplementario, NO SE RECOMIENDA EL USO DE DEXAMETASONA.	Recomendación condicional, baja certeza de la evidencia.
Hidroxicloroquina más Azitromicina.	En pacientes hospitalizados con la COVID-19, no se recomienda el uso de hidroxicloroquina más azitromicina.	Recomendación fuerte, baja certeza de la evidencia)
Ivermectina	En pacientes ambulatorios y hospitalizados con COVID-19, no se recomienda el uso de ivermectina fuera del contexto de un ensayo clínico.	Recomendación condicional, sujeta a evidencia científica.
Favipiravir:	Podría no reducir la mortalidad ni los requerimientos de ventilación invasiva mecánica, y probablemente no mejore el tiempo a la resolución de los síntomas	Se necesita más información para confirmar o descartar estas conclusiones.
Vitamina D	Incertidumbre en cuanto a posibles beneficios y daños.	La investigación adicional es necesaria.
Zinc	Incertidumbre del zinc en los posibles beneficios y daños.	La investigación adicional es necesaria.
Ácidos grasos omega-3	Incertidumbre sobre los posibles beneficios y daños.	La investigación adicional es necesaria.

Fuente: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>

OXIGENOTERAPIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR NEUMONÍA POR SARS-COV-2

La oxigenoterapia se define como el uso terapéutico de oxígeno para corregir las necesidades de los tejidos de dicho soporte para su adecuado funcionamiento metabólico, logrando objetivos Spo2 > 92% PaO2 60 mmhg (a nivel del mar) SpO2 > 86% PaO2 > 55 mmhg (> 3600 msnm) y al igual que cualquier otro medicamento tiene indicaciones precisas. De acuerdo a dichas indicaciones previas a la administración de oxígeno al igual que con otros medicamentos se considera:

- Dosificación
- Humidificación
- Estado del paciente que define la cantidad de oxígeno y dispositivos a utilizar.

El objetivo de la administración de oxígeno es la corrección de hipoxemia y satisfacer necesidades metabólicas de los tejidos. Para conocer la cantidad de oxígeno en sangre tenemos como método indirecto el control de saturación y control de PaO₂ en gasometría arterial, en el presente documento se presentan las indicaciones en el contexto de neumonía por SARS CoV 2, no exponiendo otras causas posibles de hipoxemia.

Los dispositivos a utilizar son los siguientes:

- Cánula de oxígeno:

Dispositivo de bajo flujo, permite que el paciente pueda alimentarse y eliminar secreciones, no interrumpe en ninguna de dichas acciones. Puede administrarse hasta 4 L/min, por encima existe mayor riesgo de daño de mucosa nasal. Para mayores flujos puede progresarse al siguiente dispositivo. El propósito será corregir hipoxemia SpO₂ >88% o PaO₂ > 60 mmHg.

- Máscara facial:

Máscaras de plástico que cubren la nariz, boca y mentón, tiene perforaciones laterales y permiten intercambio de aire. Al paciente le dificulta la alimentación y eliminación de secreciones no permitiendo un adecuado manejo, puede administrarse de 6-10 L/min logrando una FiO₂ variable hasta 50%-60%

- Máscara de Venturi:

Máscara con efecto Venturi permite la administración de oxígeno en proporción fija independientemente del patrón ventilatorio puede administrar una FiO₂ fija útil en pacientes con hipercapnia, sin embargo, las desventajas son las mismas que para las máscaras faciales.

- Máscara de reservorio:

Máscara conectada a una bolsa de reservorio, esto permite que el gas inspirado sea el del reservorio y no del aire ambiente. Puede ser de re inhalación parcial o no re inhalación, puede administrarse de 6 a 15 litros con FiO₂ variable de 60-80%. Al paciente le dificulta alimentarse y eliminar secreciones. Es útil en situaciones de emergencia, garantizando administración de mayores cantidades de oxígeno y en pacientes con difícil corrección de hipoxemia. No se debe administrar en pacientes con hipercapnia o PaCO₂ >45 mmhg.

Cualquiera de los dispositivos mencionados es no invasivo. Es muy importante conocer y evaluar desde el ingreso los siguientes datos:

- Diagnóstico y motivo de la hipoxemia
- Gasometría arterial
- Estado del paciente datos de dificultad respiratoria uso de musculatura accesoria, frecuencia respiratoria, tipo de respiración, ventilación
- Estado de conciencia
- Estado hemodinámico

El objetivo de la administración de oxígeno es la corrección de la hipoxemia expresada por parámetros clínicos que deben ser evaluados, los mismos son:

- Dificultad respiratoria
- Uso de musculatura accesoria
- Frecuencia respiratoria
- Frecuencia cardíaca
- Estado de conciencia

Parámetro laboratorial gasométrico:

- Mantener SpO₂ > 92% PaO₂ > 60 mmhg como objetivos durante la internación.

Para el inicio de oxigenoterapia se consideran los siguientes parámetros

- Edad
- Comorbilidades
- Estado de conciencia

- Capacidad de manejo de secreciones
- Pacientes retenedores de CO₂ (EPOC, alteraciones neurológicas, ancianos)
- Valores de SpO₂ - PaO₂ de ingreso, capacidad de corrección con soporte de bajo flujo para alcanzar objetivos deseados.

Cuando los objetivos no sean alcanzados a pesar de ascenso en medidas de soporte de oxígeno, dispositivos y flujo, debe considerarse inicio de maniobras invasivas.

Posterior al inicio de oxigenoterapia monitorizar en las siguientes horas los siguientes parámetros:

- Saturación de oxígeno
- Frecuencia respiratoria
- Frecuencia cardiaca
- Uso de musculatura accesoria
- Nivel de conciencia

Considerar fracaso a la respuesta a oxígeno mediante dispositivos de bajo flujo cuando:

- Saturación de oxígeno se encuentre menor a 88% a pesar de soporte de oxígeno en ascenso por máscara de reservorio a soportes mayores a 10 L/min.
- Frecuencia respiratoria superior a 30 latidos por minuto y uso de musculatura accesoria en paciente con soporte de oxígeno alcanzando objetivo de saturación deseado, además con frecuencia cardiaca superior a 100 lpm.
- Paciente con deterioro de estado de conciencia en contexto de hipoxemia de difícil corrección, hipercapnia asociada a hipoventilación.

Donde deberá considerarse uso de dispositivos de alto flujo no invasivos e invasivos con soporte ventilatorio, los cuales ya serán empleados en unidades de cuidados intermedios o Terapia Intensiva.

Con base a dicho uso definimos los siguientes criterios para solicitud de evaluación por terapia intensiva:

*Criterios de Interconsulta a la Unidad de Terapia Intensiva

- Insuficiencia Respiratoria Aguda, en paciente con soporte de Oxígeno a ≥ 10 litros de Oxígeno por minuto con saturación periférica de oxígeno menor a 88%
- Deterioro clínico y progresión de las lesiones tomográficas en 24 a 48 horas del ingreso hospitalario.
- Frecuencia Respiratoria ≥ 30 r.p.m más dificultad respiratoria con uso de musculatura accesoria, respiración paradójal en paciente con oxigenoterapia.
- Criterios de SDRA
- Alteración del estado de consciencia, en contexto de paciente COVID- 19
- Inestabilidad Hemodinámica (Choque)
- Disfunción de 2 o más órganos
- Otra: de acuerdo a criterio clínico médico.

Fuente: Primaria.

Técnica decúbito prono

La colocación del paciente en la posición de decúbito prono es una técnica no invasiva que ha demostrado su eficacia en diversos estudios como medida terapéutica adicional en el tratamiento en pacientes con SDRA (Síndrome de Distress Respiratorio Agudo), entendiendo como tal a un cuadro clínico de disnea intensa de comienzo rápido, hipoxemia e infiltrados pulmonares bilaterales.

El uso de decúbito prono se ha practicado desde hace más de 40 años en las unidades de UTI, actualmente se han encontrado beneficios en aquellos pacientes sin ventilación mecánica invasiva afectados por COVID 19 ⁽¹⁾. Actualmente y debido a la saturación de las unidades de cuidados intensivos, aplicar la posición en decúbito prono, puede evitar la progresión del paciente al estado crítico ⁽²⁾.

La Sociedad de Cuidados Intensivos del Reino Unido, sugieren utilizar ciclos de 30 minutos a 2 horas, rotando al decúbito prono por el lado derecho y al supino por el lado izquierdo ⁽³⁾. Sin embargo, las experiencias plasmadas en varios estudios, utilizan diferentes esquemas horarios en este posicionamiento ⁽⁴⁾.

Con la maniobra de decúbito prono conseguimos: Cambios en la movilidad diafragmática, evacuación de secreciones, redistribución de la perfusión y mejoría de la ventilación.

Contraindicaciones de decúbito prono: Presión intracraneal >30 mm Hg o presión de perfusión cerebral < 65 mm Hg, embarazo, drenaje torácico anterior, trasplante pulmonar, quemados > 20% de la superficie corporal.

Evidencia a nivel internacional de la posición prono

Varios estudios han sido publicados, que reportan el uso de posición prono en pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria, con diversos tipos de administración de oxígeno (cánula nasal, máscaras de recirculación y ventilación no invasiva). En todos ellos se reporta una mejoría significativa en la oxigenación, y en varios hay disminución de la frecuencia respiratoria, siendo la mala tolerancia el principal efecto adverso y que impide su uso en un porcentaje variable, pero menor al 25%. Sin embargo, el aspecto más importante de estos estudios es que sólo el 26% requirió intubación, mientras la mortalidad no supera el 10%.

Impacto del prono y la Cánula nasal de alto flujo en la función pulmonar

El prono es una terapia probada en el manejo del SDRA moderado a grave (Pa: FiO₂ ≤ 150) en ventilación mecánica. Al mejorar la relación V/Q el prono pudiera disminuir el espacio muerto fisiológico, disminuyendo la ventilación minuta para lograr la misma ventilación alveolar, y de este modo, disminuir el trabajo ventilatorio.

DECÚBITO PRONO, EN PACIENTES CONSCIENTES, CON COVID 19



Imágenes correspondientes a: Alberta Health Services. (2020). AHS COVID – 19 Scientific Advisory Group Rapid Evidence Report on Awake Proning

1. Mover el cuerpo al otro lado de la cama
2. Doblar la rodilla
3. Girar hacia un lado



Imágenes correspondientes a: Alberta Health Services. (2020). AHS COVID – 19 Scientific Advisory Group Rapid Evidence Report on Awake Proning

4. Apoyar en un antebrazo 5. Apoyarse en ambos antebrazos
6. Decúbito prono: Posicionar el brazo que mira al paciente, con el codo debajo de la axila, para evitar daño del nervio braquial, posicionar el otro brazo, con la palma arriba a lado de la cadera.

LA IMPORTANCIA DE LA FISIOTERAPIA RESPIRATORIA.

Independientemente de las etapas ya mencionadas y previo a tener que tratar a pacientes en la Etapa III, y coadyuvante ya sea en los pacientes leves que son tratados en domicilio o en su caso de pacientes hospitalizados por Neumonía por SARS-COV-2, a los que se les presta servicios de Oxigenoterapia, algo muy importante a tomar en cuenta es que si bien la administración de Oxígeno es crucial y de vida o muerte y por la implicancia a nivel mundial que se presentó con el inicio de la pandemia; algo muy importante y que depende solo de la respuesta individual que tiene el paciente a la infección, ya sea en sus estados leves o moderados; pues es la mecánica respiratoria, la misma que si es la adecuada y trabajada por profesionales fisioterapeutas puede coadyuvar de manera importante en el tratamiento de forma integral y multidisciplinaria a los pacientes con Covid-19.

Es en ese sentido, y que independientemente del caso y el uso de oxígeno terapia ya sea con dispositivos de alto o bajo flujo, es importante mencionar que las patologías pulmonares, sean estas restrictivas u obstructivas, están acompañadas de un déficit funcional respiratorio comprendido desde el punto de vista de la mecánica ventilatoria.

Un gran porcentaje de los pacientes con enfermedades pulmonares presentan alteraciones en la manera de respirar, desde patrones respiratorios torácicos o paradójicos, inspiraciones bucales o reducción del lumen de las vías respiratorias por acumulación de secreciones, lo que conlleva a aumentar francamente el trabajo

respiratorio, involucrando musculatura accesoria y alterando los mecanismos de intercambio gaseoso fisiológico hasta inclusive provocar colapso alveolar simplemente por la mala función ventilatoria.

El uso de oxigenoterapia sin una evaluación fisioterapéutica anterior puede derivar a que el flujo administrado no sea correctamente asimilado por los pacientes. Esta práctica debe estar acompañada de ejercicios de reeducación respiratoria, compliance pulmonar y de expansión torácica. La práctica de estas técnicas kinésicas respiratorias puede acortar el tiempo de uso de la oxigenoterapia en el paciente, así como también disminuir la dependencia del paciente al O₂, lo que deriva en un alta hospitalaria más rápida y consecuentemente una reducción en los gastos hospitalarios, y por ende un uso eficiente de las camas de hospitalización.

RECOMENDACIONES DE MANEJO PARA PACIENTES EN ETAPA III: ENFERMEDAD GRAVE Y CRÍTICA (hiperinflamación sistémica)

En la Etapa III, el 15% desarrollará manifestaciones clínicas graves (neumonía severa) que requieren soporte de oxígeno, y 5% desarrollan un cuadro clínico crítico presentando una o más de las siguientes complicaciones: Insuficiencia respiratoria, Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis y choque séptico, tromboembolismo y alteraciones de la coagulación, y/o falla multiorgánica, incluyendo insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico, miocarditis, accidente cerebrovascular, entre otros.

Para manejo específico del paciente crítico referirse a las Guías específicas de Manejo de paciente grave y crítico.

Tabla 16. Manejo Hospitalario: Etapa III.

Clasificación Fisiopatológica		Situación clínica	Lugar de atención	Tratamiento específico
ETAPA III (20%) GRAVE O CRÍTICA	HIPERINFLAMACIÓN SISTÉMICA	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía Grave • Insuficiencia Respiratoria Aguda <ul style="list-style-type: none"> • SDRA • Sepsis-Shock <ul style="list-style-type: none"> • SDOM 	UTI	Para manejo específico del paciente crítico referirse a las Guías específicas de Terapia Intensiva sobre el tema.

Fuente: Adaptado de Ministerio de Salud de Bolivia. Guía nacional de manejo del COVID – 19 Versión mayo 2020. Unidad de Epidemiología – DGSS - Ministerio de Salud; 2020

13. COMPLICACIONES POR LA COVID-19

Las complicaciones por COVID-19 se presentan principalmente en personas con factores de riesgo: adultos mayores, fumadores y aquellos con comorbilidad subyacente como hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica (por ejemplo, la obstructiva crónica y el asma), enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad cerebrovascular, cáncer e inmunodeficiencia.

Las principales complicaciones documentadas con la COVID-19, además de las relacionadas con el aparato respiratorio, son las neurológicas, incluyendo delirio o encefalopatía, accidente cerebrovascular, meningoencefalitis, alteración de los sentidos del olfato (anosmia) y el gusto (disgeusia), ansiedad, depresión y problemas del sueño.

En muchos casos las manifestaciones neurológicas se han reportado incluso en ausencia de síntomas respiratorios. También se cuenta con reportes de casos de Síndrome de Guillain- Barré en pacientes con COVID-19.

La evidencia disponible sugiere que la COVID-19 puede inducir a diversas manifestaciones clínicas gastrointestinales en pacientes con COVID-19 y son más comunes en casos con manifestaciones clínicas graves. Puede presentarse, diarrea, anorexia, vómitos, náuseas, dolor abdominal y complicaciones como la hemorragia gastrointestinal podría presentarse en niños.

14. SECUELAS POR LA COVID-19

Síndrome post COVID-19.

Un porcentaje (~10 al 30 % dependiendo la serie) de pacientes que han padecido COVID-19 tienen manifestaciones clínicas persistentes (pulmonares, cardiovasculares, neurológicas, psiquiátricas, entre las principales) tras haber superado el período agudo de la enfermedad.

Este Síndrome es conocido también como: Long COVID, COVID largo, Secuelas del coronavirus, COVID-19 post-agudo. El compromiso después de la etapa aguda puede ser pulmonar y/o extrapulmonar.

Aun no hay un Consenso sobre la definición, aunque su existencia e importancia ya está reconocida como un cuadro claramente establecido. De manera general al cuadro que ha superado las 4 semanas, de persistencia de síntomas, se lo denomina genéricamente como " Síndrome post-COVID", en el cual ya no hay evidencia de replicación viral activa en vía respiratoria, es un evento post-infeccioso y no se explica por un diagnóstico alternativo.

Muchos pacientes se recuperan espontáneamente pero lentamente. La asociación o progresión de manifestaciones respiratorias, cardíacas o neurológicas son motivo de evaluación especializada.

Se ha observado mucho más en adultos mayores y aquellas personas con patologías de base, fumadores, incluso en personas jóvenes que han cursado una enfermedad asintomática, o muy leve. Se describieron como Síndrome Post COVID-19, una lista de manifestaciones clínicas que afectó al 10% de los pacientes que ya habían superado la COVID-19 y que a los tres meses cursaban con alteraciones neurocognitivas, fatiga extrema, palpitaciones, dolor precordial, disnea, mareo, fatiga. Reportes recientes encontraron que solo el 65% de las personas habían regresado a su nivel de salud anterior 14-21 días después de una prueba positiva.

Un estudio con un seguimiento medio de 140 días, de los registros de Hospital Episode Statistics Admitted Patient Care de Inglaterra hasta el 31 de agosto de 2020 y los datos del servicio de extracción de médicos generales para la planificación e investigación de pandemias (GDPPR) hasta el 30 de septiembre del 2020, que examinó el síndrome Post-COVID, emparejados con controles; casi un tercio de las personas que fueron dadas de alta del hospital después de la COVID-19 agudo fueron readmitidas (14.060 de 47.780) y más de 1 de cada 10 (5.875) murieron después del alta. La enfermedad respiratoria se diagnosticó en 14.140 individuos (29,6%) después del alta, de los cuales 6.085 fueron diagnósticos de nueva aparición.

Se encontraron tres hallazgos importantes: en primer lugar, el ingreso al hospital por COVID-19 se asoció con un mayor riesgo de reingreso y muerte después del alta en comparación con individuos con características personales y clínicas similares en la población general durante el mismo período. Después de la admisión al hospital por COVID-19, el 29% fueron readmitidos y el 12% murió.

En segundo lugar, las tasas de disfunción multiorgánica después del alta aumentaron en los individuos con COVID-19 en comparación con los del grupo de control emparejado, lo que sugiere una fisiopatología extrapulmonar.

En tercer lugar, el riesgo absoluto de muerte, readmisión y disfunción multiorgánica después del alta fue mayor para las personas de 70 años o más que para las menores de 70 años, y para las personas de origen étnico blanco que las personas no blancas. Sin embargo, en comparación con las tasas de resultados que podrían esperarse en estos grupos en la población general, los pacientes más jóvenes y los individuos de minorías étnicas tenían mayores riesgos relativos que los de 70 años o más y los del grupo étnico blanco, respectivamente.

En el análisis secundario, se encontró que los individuos dados de alta de la unidad de cuidados intensivos después de la COVID-19 experimentaron mayores tasas de muerte y reingreso hospitalario que los que no ingresaron en esta unidad.

Fisiopatología

Aún no bien definida, hay muchas variaciones debido a las diferencias en las poblaciones de estudios, los métodos de reclutamiento, períodos de seguimiento y tamaños de las muestras. La epidemiología aún no está bien definida.

La razón de la persistencia de los síntomas es probable que sea por múltiples mecanismos, desde las secuelas del daño orgánico, la extensión variable de la lesión (daño orgánico) y el tiempo variable requerido para la recuperación de cada sistema orgánico, la persistencia de la inflamación crónica (fase de convalecencia) o la respuesta inmune/generación de autoanticuerpos, hipoxia, muy rara y poco probable la persistencia del virus en el cuerpo, efecto inespecífico de la hospitalización, secuelas de enfermedad crítica, síndrome post intensivo, complicaciones relacionadas con comorbilidades o efectos adversos de los medicamentos utilizados.

Sumado a esto hay problemas psicológicos, impacto social y económico. En laboratorios hay: marcadores inflamatorios persistentemente elevados que apuntan a la persistencia crónica de la inflamación.

Definición de COVID-19 Post Agudo.

La prueba de laboratorio no es un requisito previo para el diagnóstico de COVID Post Agudo (la mayoría son PCR negativas), que indica recuperación microbiológica. El término de síndrome post-COVID es utilizado para describir la presencia de varios síntomas, varias semanas o meses después de la infección por SARS-CoV-2, independientemente del estado viral. Puede ser de naturaleza continua o recurrente y remitente. Puede persistir un síntoma o más del cuadro agudo o aparecer uno nuevo.

Tabla 17.

Cuadro Clínico	Desde el contagio signos y síntomas que pueden llegar hasta 4 semanas.
COVID-19 Post Agudo	Pacientes que cursaron la enfermedad aguda, presentan síntomas posteriores de daño estructural de las complicaciones sufridas. Se extiende más de 3 semanas desde el inicio de los primeros síntomas, pero menos de 12 semanas.
Síndrome Post COVID-19 o COVID-19 prolongado.	Síntomas se extienden más allá de las 12 semanas

El síndrome post COVID es el lapso de tiempo entre la recuperación microbiológica y la recuperación clínica. La mayoría de aquellos con COVID prolongado muestran recuperación bioquímica y radiológica.

Factores de riesgo para COVID prolongado.

Sexo: es dos veces más común en mujeres que en hombres.

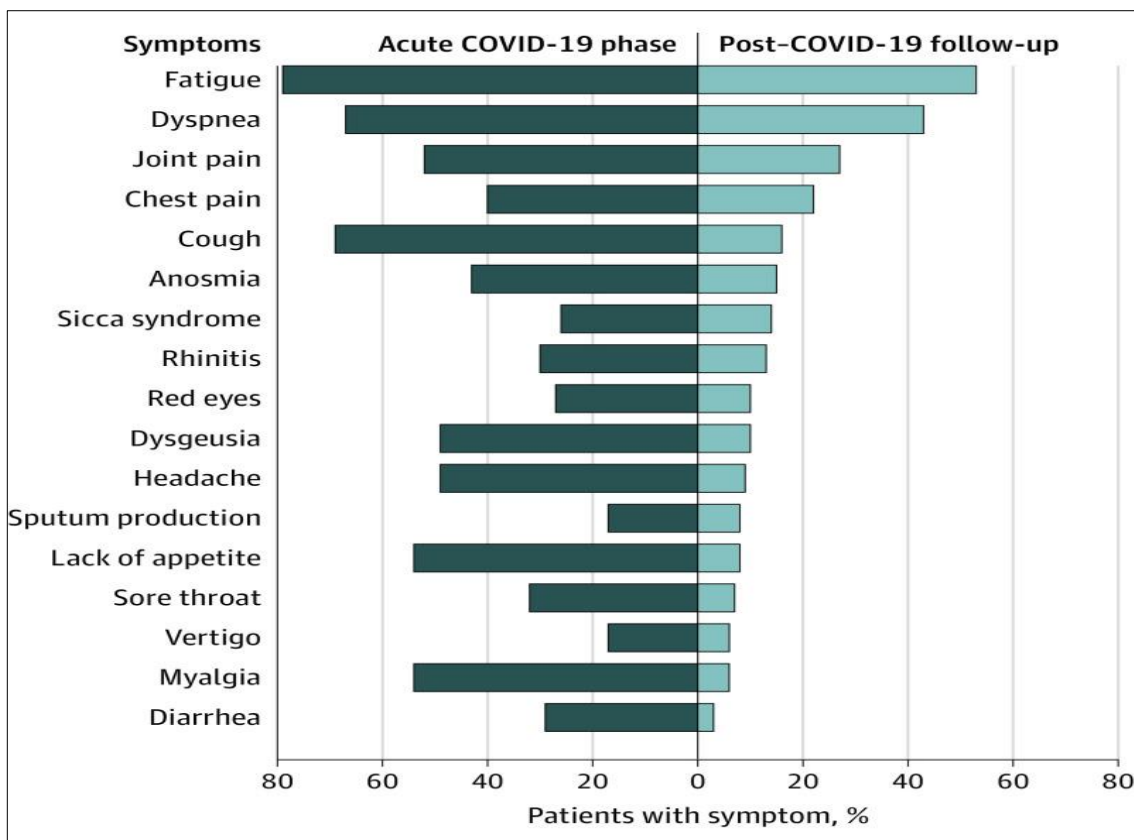
Edad: El aumento de la edad también es un factor de riesgo y se encuentra que los pacientes con COVID-19 prolongado.

Número de síntomas: Más de 5 síntomas en la etapa aguda de la enfermedad se asocia con un mayor riesgo de desarrollar un COVID prolongado.

Comorbilidades: Aumenta el riesgo de desarrollar síndrome Post COVID.

Síntomas Persistentes Post COVID-19

Síntomas persistentes en pacientes después de COVID-19 agudo, con una media de 60 días después de la aparición del primer síntoma de COVID-19. En Italia, la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS en Roma, Italia, estableció un servicio ambulatorio post agudo para las personas dadas de alta del hospital después de recuperarse de COVID-19, los datos se obtuvieron mediante un cuestionario estandarizado. Con un total 143 pacientes, edad media fue 56,5 años y 53 eran mujeres (37%). Durante la hospitalización, el 72,7% de los participantes tenía evidencia de neumonía intersticial. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 13,5 días; 21 pacientes (15%) recibieron ventilación no invasiva y 7 pacientes (5%) recibieron ventilación invasiva. Solo 18 (12,6%) estaban completamente libres de cualquier síntoma relacionado con COVID-19, mientras que el 32% tenía 1 o 2 síntomas y el 55% tenía 3 o más. Ninguno de los pacientes presentó fiebre ni ningún signo o síntoma de enfermedad aguda. Se observó un empeoramiento de la calidad de vida en el 44,1% de los pacientes. Hubo alta proporción de individuos que aún reportaba, fatiga (53,1%), disnea (43,4%), dolor articular (27,3%) y dolor torácico (21,7%). El 87,4% informó al menos un síntoma, en particular fue fatiga y disnea.



Fuente: JAMA.2020.12603

Figura 30. Síntomas en fase aguda y de seguimiento en COVID-19

Impacto en diferentes sistemas:

Aunque los pulmones son definitivamente el primer órgano diana de la infección por SARS-CoV-2, la evidencia acumulada indica que el virus puede propagarse a muchos órganos diferentes, incluidos el corazón, los vasos sanguíneos, los riñones, el intestino, el cerebro, etc. Esta es la importancia de hacer un abordaje multidisciplinario, que es crucial para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con enfermedad COVID-19.

Esta valoración integral debe estar vinculada a la información sobre la fase aguda de la enfermedad (signos y síntomas sufridos durante la estancia hospitalaria) y puede servir para redefinir el modelo organizativo asistencial y planificar lo necesario a mediano y largo plazo. Siempre personalizar en función de los hallazgos iniciales. La afección tras infección por SARS-CoV-2 son a nivel:

Impacto Pulmonar

Tabla 18.

Afección e impacto pulmonar	Medidas a tomar
<p>Tos Expectoración constante Opresión o dolor torácico Fibrosis pulmonar Desaturación brusca y transitoria Espasmo laríngeo Broncoespasmo Hemoptisis Evaluación y seguimiento por neumólogo e internista</p>	<p>Seguimiento respiratorio: evaluar la función pulmonar, intercambio de gases, tolerancia al ejercicio. TAC de tórax de alta resolución.</p>
<p>Enfermedad pulmonar intersticial grave. Deterioro a largo plazo de la función pulmonar EPOC (debut?)</p>	<p>Pruebas de función respiratoria Rehabilitación pulmonar. No requieren una entrada rápida a un programa de rehabilitación pulmonar. Si, "una intervención multidisciplinaria basada en una evaluación y un tratamiento personalizados, incluye: entrenamiento físico, educación y modificación del comportamiento, diseñado para mejorar la condición física y psicológica".</p>
<p>Tromboembolismo (TEP) COVID-19 presenta un estado inflamatorio e hipercoagulable.</p>	<p>Control de Frecuencia respiratoria, datos de disnea, oximetría de pulso. Si el paciente fue diagnosticado de TEP, mantener anticoagulación luego de la externación, con controles laboratoriales (Hemograma, Dímero D, Ferritina, PCR cuantitativa, coagulograma, hepatograma) y TAC pulmonar. ECG. Gasometría arterial</p>
<p>Neumonía bacteriana Dolor Torácico / pleurítico</p>	<p>Rx PA de tórax, o TAC pulmonar. Laboratorio: Hemograma, glucemia, creatinina, Procalcitonina. Cultivo y antibiograma.</p>
<p>Disnea (causa multifactorial) Es importante tener un oxímetro de pulso. La Hipoxia puede reflejar una alteración de la difusión del oxígeno. (incluso ser asintomático/hipoxia silenciosa/sintomática). Considerar proceso infeccioso respiratorio: Neumonía bacteriana o TEP. Anotar en un diario. Tomar en un dedo limpio y tibio sin esmalte de uñas, después de descansar durante 20 minutos; el dispositivo debe dejarse estabilizar y debe registrarse la lectura más alta obtenida. Las aplicaciones de teléfonos inteligentes que pretenden medir las saturaciones de oxígeno con la cámara y la linterna del teléfono no deben usarse. Enseñar el autocontrol. Controlar las lecturas recurrentes bajas de saturación. Ajustes en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica o hipoxia conocida.</p>	<p>Dímero D, Troponinas. Necesidad de oxigenoterapia domiciliaria Monitorización de la saturación durante tres a cinco días continuos en caso de disnea. Se debe realizar una prueba de desaturación por esfuerzo como parte de la evaluación inicial para pacientes cuya lectura del oxímetro de pulso en reposo sea del 96% o superior, pero cuyos síntomas sugieran desaturación por esfuerzo (como mareo o disnea severa durante el ejercicio). En ausencia de contraindicaciones, se debe invitar a estos pacientes a repetir la lectura del oxímetro después de 40 pasos en una superficie plana (si se realiza la autocomprobación de forma remota) y luego, después de pasar un minuto, sentarse y pararse lo más rápido posible (si se supervisa en sitio). Una caída del 3% en la lectura de saturación con un esfuerzo leve es anormal y requiere investigación. Las pautas de la British Thoracic Society definen el rango objetivo para la saturación de oxígeno como 94-98% y un nivel del 92% o menos como requerimiento de oxígeno suplementario (a menos que el paciente tenga insuficiencia respiratoria crónica) En las guías bolivianas se toma en cuenta que el parámetro para requerimiento de oxígeno es cuando la saturación marca < 85% para ciudades con altura mayor a 2.500 m.s.n.m y si es < a 92% para el resto.</p>
<p>Disnea súbita</p>	<p>Neumotórax a tensión. Embolismo pulmonar. Enfermedad de las arterias coronarias. Falla cardíaca.</p>

Fuente: Elaboración propia

<p>Fatiga Comparte características con el síndrome de fatiga crónica, por lo que el regreso al ejercicio debe ser gradual. Es importante realizar valoración completa, oximetría de pulso y laboratorio. Evaluar linfopenia, oximetría, compromiso cardíaco, pulmonar.</p> <p>Existe mucho debate y controversia sobre el papel del ejercicio graduado en la fatiga crónica en general: ver la declaración del National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</p>	<p>En enfermedad leve: 1 semana de estiramiento y fortalecimiento de bajo nivel antes de las sesiones cardiovasculares específicas. Síntomas muy leves: limitar la actividad a caminar despacio o equivalente. Aumentar los períodos de descanso si los síntomas empeoran. Evitar el entrenamiento de alta intensidad. Síntomas persistentes (como fatiga, tos, dificultad para respirar, fiebre): limitar la actividad al 60% de la frecuencia cardíaca máxima hasta 2-3 semanas después de que se resuelvan los síntomas. En espera de la evidencia directa de los estudios de investigación, sugerimos que el ejercicio en estos pacientes debe realizarse con precaución y reducirse si el paciente presenta fiebre, dificultad para respirar, fatiga intensa o dolores musculares. La comprensión, el apoyo y la tranquilidad del médico de atención primaria son un componente crucial del tratamiento.</p>
--	--

La rehabilitación pulmonar se debe aplicar en los pacientes en las primeras etapas con el objetivo de reducir la sensación de disnea y luego se realizará el entrenamiento con ejercicios, tomando en cuenta la fisiología del ejercicio: duración, intensidad, frecuencia, especificidad, reversibilidad. Ir siempre de manera gradual con monitoreo de frecuencia cardíaca, pulsioximetría y presión arterial, y tomando en cuenta cualquier síntoma.

El retorno al deporte recreativo, con caminatas o bicicleta, y realizar una consulta cardiológica antes de retomar la actividad física, para evaluar la conveniencia de un electrocardiograma o ecocardiograma, dependiendo del grado de enfermedad padecida.

Impacto cardiovascular

El SARS-CoV-2 afecta al sistema cardiovascular de múltiples formas, los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, que incluyen sexo masculino, diabetes, hipertensión y obesidad, así como enfermedades cardiovasculares preexistentes, tienen un mayor riesgo de resultados negativos.

Por lo que el abordaje en estos pacientes requiere: evaluación ecográfica para investigar: la función endotelial, la prevalencia de eventos de trombosis venosa profunda actuales y/o anteriores; y toda la carga aterosclerótica. Entre 60 y 78% de pacientes con COVID-19 mostró inflamación e injuria miocárdica después de dos meses del diagnóstico.

Tabla 19.

Afección e impacto cardiovascular	
Dolor precordial Aplicar evaluación clínica de diagnósticos diferenciales de dolor precordial	Realizar historia clínica cuidadosa: antecedentes, factores de riesgo, examen físico. Solicitar Electrocardiograma (ECG), ecocardiografía, TAC de tórax o resonancia magnética cardíaca. Laboratorio: Troponina. Control cardiológico.
Arritmia cardíaca	Realizar historia clínica cuidadosa: tomar en cuenta los antecedentes y los fármacos utilizados durante la internación por COVID-19. Examen físico minucioso. Solicitar ECG. Control cardiológico.
Insuficiencia cardíaca	
Trombo intracardíaco Y exacerbación de la enfermedad arterial coronaria	Control cardiológico completo. Ecocardiografía transtorácica completa
Miocarditis o pericarditis Por efectos directo del virus y/o efectos tóxicos de las citosinas durante la enfermedad. Daño directo de los cardiomiocitos. Fibrosis intersticial miocárdica y por Hipoxia. Evitar ejercicio intenso durante 3 meses. Miocardiopatía por estrés (síndrome de Takotsubo) También puede haber muerte súbita	En atletas reposo entre tres y seis meses, con seguimiento estricto, especializado. ECG, biomarcadores. Control cardiológico.
Disfunción ventricular La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca.	Evitar ejercicio físico cardiovascular intenso durante tres meses.
Síndrome de taquicardia postural u ortostática postural (POTS). Puede haber mareos al moverse a una posición erguida.	Los síntomas más comunes son sensación de mareo, palpitaciones, sudoración, fatiga y desmayo. Cuando se coloca en posición vertical, el suministro de sangre a su corazón y cerebro disminuye y su corazón comienza a latir más rápido para compensar. Si bien no existe cura para el PoTS, se puede controlar con dieta, ejercicio y medicamentos.

Fuente: Elaboración propia

Si hay patología cardíaca, la rehabilitación será específica. Un período de reposo después de la infección, reducirá el riesgo de insuficiencia cardíaca postinfección.

El entrenamiento y el deporte de alto nivel pueden reanudarse después de la miocarditis, si: la función sistólica del ventrículo izquierdo es normal, los biomarcadores séricos son normales. Si se descartan arritmias relevantes en el ECG de 24 horas monitorizado y prueba de ejercicio.

Impacto renal

La falla renal puede terminar en falla multiorgánica en un paciente con COVID-19.

Tabla 20.

Proteinuria Hematuria	Hemograma completo EGO, Creatinina, NUS. Cociente albúmina/creatinina Cociente albúmina/proteinuria Proteína en orina de 24 horas Ecografía renal
En antecedente de falla renal.	Monitorizar estrictamente la función renal: Control riguroso.
Riesgo de Enfermedad Renal Crónica (ERC) depende de la gravedad del daño renal agudo (DRA) y de la presencia de necrosis tubular aguda (NTA), la recuperación incompleta, la inflamación intersticial persistente, la pérdida de la capacidad regenerativa de las células vasculares renales y la hipertensión. El SARS-CoV-2 se asocia con DRA y ERC al inducir necrosis tubular aguda, inflamación intersticial, daño de la vasculatura y glomerulopatía colapsante.	Control de patologías subyacentes. Necesidad de diálisis.

Fuente: Elaboración propia

Impacto Osteomuscular

El SARS-CoV-2 puede conducir a una respuesta inmunológica anormal que causa insuficiencia respiratoria grave y neumonía, sostenida, por la tormenta de citocinas y tromboinflamación. También puede inducir el desarrollo de fenómenos autoinmunes, como ocurre con otras infecciones virales, y los informes iniciales han descrito el desarrollo de novo de autoanticuerpos en pacientes con COVID-19, en particular, anticuerpos antifosfolípidos, que pueden contribuir a la formación de trombo- cascada de inflamación.

Tabla 21.

Impacto y afección osteomuscular	
Afección pulmonar y sistémica. Antecedente de neumonía severa durante la internación, riesgo de reinfección y eventos adversos con el tratamiento.	Evaluación reumatológica y por medicina interna. Identificar factores de riesgo (anticuerpos antifosfolípidos)
Artralgias crónicas	Ver datos de artritis y otras relacionadas. Completar evaluación clínica y laboratorial. Artralgia persistente: Factor reumatoide. ANA. C3-C4, betaglicoproteína (beta gP2); anticuerpos antifosfolípidos.
Miopatías Debilidad	Buscar causas neurológicas, alteración electrolítica, miopatía. Proteinograma. Ácido úrico. Buscar otras causas LES y AR. En persistencia de astenia realizar cortisol. Mialgias persistente: enzimas musculares CK y aldolasa.
Dolor de espalda Calambres y contracturas musculares Atrofia y debilidad muscular	Antecedente de pacientes en UTI Laboratorios Radiografía de columna

Fuente: Elaboración propia

Riesgo de dolor crónico

Pacientes que ingresan a la terapia intensiva parecen tener un mayor riesgo de desarrollar dolor crónico después del alta. Se manifiesta como cualquier combinación de miopatía por enfermedad crítica (CIM), polineuropatía por enfermedad crítica (CIN) y atrofia muscular, los factores de riesgo conocidos incluyen el uso de bloqueo neuromuscular y corticosteroides, la presencia de sepsis y disfunción multiorgánica y ventilación mecánica prolongada. La debilidad puede conducir a un rápido desacondicionamiento, dolor relacionado con las articulaciones y contracturas y, aunque los mecanismos siguen sin estar claros, el dolor de hombro en particular se ha destacado como un problema importante en la población post-UCI.

En pacientes que fueron ventilados, las complicaciones asociadas con pacientes sedados en pronación incluyen plexopatía braquial, subluxación articular y daño de tejidos blandos. Estos tienen el potencial de resultar en dolor neuropático (entumecimiento, parestesia con alteración de la conducción nerviosa) y musculoesquelético persistente.

En los pacientes que ingresaron a terapia intensiva se reportó también insuficiencia renal aguda, alteraciones hepáticas (probablemente por la medicación), pérdida de la voz (probablemente por la intubación).

Algunos pacientes reportan fatiga crónica. Buscar datos de síndrome de fatiga post COVID-19, además de enfocar a buscar causas de anemia, hipotiroidismo, desequilibrio electrolítico.

Impacto Oftalmológico

La infección por SARS-CoV-2 afecta la vasculatura probablemente a través de una reacción inmunomediada. Se espera que los fenómenos oclusivos de la coagulación intravascular sean más evidentes en los distritos vasculares más pequeños.

Tabla 22.

Fenómenos oclusivos	Tomografía de coherencia óptica 3D (OCT) y angiografía OCT (OCTA).
Deterioro vascular (mácula y nervio óptico) Compromiso de retina Evaluación oftalmológica completa: incluye agudeza visual, fotografía del segmento anterior y fondo de ojo.	Es importante correlacionar el grado de deterioro de la retina con el deterioro cerebrovascular y/o cognitivo Evaluar grado de deterioro de la vascularización retiniana. Revisión de mácula y nervio óptico.

Fuente: Elaboración propia

Impacto Otorrinolaringológico

Tabla 23.

Disfagia Otalgia Congestión nasal Ototubaritis Buscar disfunción olfativa y gustativa. Evaluación otorrinolaringológica completa Función nasal, auditiva y vestibular. Se recopila y compara la gravedad de los síntomas durante la fase aguda y el período post COVID	La evaluación de oído-nariz-garganta. Realizar rinoscopia anterior. Se evalúan cinco parámetros: mucosa nasal, tabique nasal, presencia de pólipos, grado de hipertrofia de cornetes e integridad de la hendidura olfatoria. A cada paciente se le pide que complete una escala analógica visual (EVA) para tres síntomas: obstrucción nasal, disosmia y disgeusia. Las puntuaciones van de 0 (disfunción total) a 4 (función normal). El grado de disfunción olfativa y gustativa también se evalúa mediante la puntuación de quejas quimiosensoriales, un cuestionario validado, que va de 0 a 16, también hay la prueba de identificación Sniffing. Para medir la capacidad de sabor tomar en cuenta: dulce, ácido, salado y amargo.
---	---

Fuente: Elaboración propia

Impacto neurológico y cognitivo

La neuroinvasión es rara. La ruta de entrada al cerebro puede ser a través de la cavidad nasal hasta la conexión del sistema nervioso a través del epitelio o nervio olfatorio, o incluso a través de los ojos.

Debido a que la barrera hematoencefálica se altera en la hipertensión y la hipertensión es una comorbilidad común de COVID-19, estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de complicaciones cerebrales.

El SARS-CoV-2 puede aumentar el riesgo de desarrollar enfermedades neurodegenerativas. No solamente por acción directa del virus en las células del SNC, también por inflamación sistémica debido a la tormenta de citoquinas, sobreestimulación del sistema inmunológico periférico y fenómenos embólicos que provocan accidentes cerebrovasculares.

Consecuencias a largo plazo: han observado casos de degradación de la capa protectora que protege las neuronas, la mielina, y está asociado con enfermedades neurodegenerativas importantes como la esclerosis múltiple.

The Lancet publicó el primer caso probable de un paciente de 45 años que después de recuperarse del COVID-19, comenzó a desarrollar síntomas de Párkinson.

El síndrome respiratorio agudo grave, en los casos más graves de COVID-19 y que requiere ventilación mecánica; más del 70 % de los pacientes ven afectadas sus facultades cognitivas, su capacidad de concentración, su memoria y su fluidez verbal.

Alteraciones cerebrales (atrofia cerebral) asociadas a problemas de atención, de memoria verbal y de las funciones ejecutivas (lógica, planificación, razonamiento, etc) que afectan a pacientes con síndrome respiratorio agudo grave podrían deberse a una falta de oxígeno (hipoxemia) producida antes de proceder a la ventilación.

Tabla 24.

Impacto y afección Neurológico y cognitivo	
Sistema nervioso central (SNC) Paciente que presenta mareos, cefalea, alteración de la conciencia. Enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones.	Valoración neurológica. Evaluación completa. Preguntar antecedentes. Realizar el seguimiento. TAC de cerebro.
Sistema nervioso periférico (SNP) Paciente que presenta alteración del gusto, olfato, alteración de la visión y dolor nervioso y manifestaciones de lesión muscular esquelética.	Valoración neurológica. Evaluación retrospectiva de los síntomas. Realizar el seguimiento. TAC de cerebro.
Dificultades neurocognitivas Encefalopatía Cambios de humor	En ambos casos es importante una valoración neuropsicológica específica para evaluar las funciones cognitivas: atención, memoria y lenguaje; y la interacción con aspectos psicoconductuales.
Enfermedad de Alzheimer caracterizada por daño en el hipocampo	Buscar deterioro de la memoria espacial.
Cefalea	Valoración completa.
Confusión y otros Quejas de memoria y concentración	Dependiendo del área afectada puede haber pérdida de memoria, pérdida de función motora, o con lo que se llama la brain fog, la niebla cerebral o estados de confusión.
Ictus / Accidente cerebrovascular	Grupos de poco riesgo.
Vasculitis, trombosis o desmielinización.	En pacientes con proceso de inicio agudo. Hacer seguimiento.
Enfermedad de Parkinson Mecanismo: plegamiento incorrecto de la α -sinucleína, respaldado por estudios post-mortem, que muestran niveles aumentados de TNF, IL1 e IL6.	Valoración neurológica La característica es que suele ser precedida de anosmia.
Crisis comiciales Temblores Alteración de la marcha Pérdida de fuerza (Sarcopenia) Síndrome de Guillain Barré	Valoración clínica. Control laboratorial. Electroencefalograma.

Fuente: Elaboración propia

La hipoxia del cerebro o daño directo por microembolias, explicaría los pronunciados deterioros en el aprendizaje verbal y la memoria, que dependen de la integridad del hipocampo, una región del cerebro altamente susceptible a la hipoxia. Es importante destacar que estos supuestos procesos patógenos pueden no ser específicos de COVID-19; La hipoxia se ha destacado como una causa común de deterioro cognitivo en el síndrome de dificultad respiratoria aguda que se asocia con atrofia cerebral y el grado de deterioro de la memoria verbal y la función ejecutiva.

Microbiota y COVID-19

Ya hay líneas de investigación del cerebro-microbiota y cerebro-intestino, debido a que hay cambios de la microbiota asociados con la inflamación al principio de la enfermedad. Se está tratando de identificar bacterias que puedan ser predictoras de la severidad, y cómo va a evolucionar la COVID a largo plazo. Recordemos que dependiendo de la diversidad de la microbiota podemos estar más sanos o enfermos, y existe una relación directa con muchas enfermedades.

Evaluación Psiquiátrica

Tabla 25.

Experiencias dramáticas, por las condiciones peculiares de la enfermedad y en algunos casos de su hospitalización. El aislamiento por el riesgo biológico.	Apoyo a pacientes con salud mental, para prevenir el desarrollo futuro de trastornos psiquiátricos graves: estrés agudo y postraumático. Riesgo de suicidio. Evaluar problemas para dormir y trastornos mentales.
Síndrome ansioso – depresivo	Evaluación y seguimiento por psiquiatría.
Medicamentos más utilizados	Analgésicos no opioides, analgésicos opioides, antidepresivos, sedantes y ansiolíticos de benzodiazepinas.

Fuente: Elaboración propia

Impacto Gastrointestinal

Los receptores ACE2, que el virus utiliza para entrar en las células huésped, se expresan en el esófago, estómago, intestino delgado, colon, hígado y páncreas. En la valoración tomar en cuenta laboratorios, ecografía abdominal y endoscopía digestiva alta y baja. Es importante tomar en cuenta los procesos infecciosos por Clostridium difficile.

Tabla 26.

Alteraciones gastrointestinales Afección pancreática Afección hepatobiliar Trastornos gastrointestinales postinfecciosos, secundarios a efectos secundarios por medicamentos: antibióticos, antivirales, hidroxicloroquina y biológicos.	En la valoración de los pacientes son síntomas digestivos pedir: Amilasa/lipasa Sangre oculta en heces
Por uso de medicación: lopinavir y ritonavir	Control de diarrea, constipación, vómitos, hipo, disconfort abdominal.
Síndrome hepatobiliar Por uso de remdesivir, favipiravir, lopinavir/ritonavir y tocilizumab.	Naúseas, Ictericia, alteraciones enzimáticas. Búsqueda de antecedentes y uso de medicación durante el proceso agudo infeccioso. Examen físico completo. Control de hepatograma completo para uso de antivirales y luego realizar el seguimiento.

Fuente: Elaboración propia

Impacto nutricional

El estado nutricional es un factor crucial en todas las etapas de la enfermedad, especialmente en personas con riesgo de resultados negativos, como adultos mayores y personas con multimorbilidad. La inflamación severa puede exacerbar los procesos catabólicos y la anorexia.

Tabla 27.

Desnutrición. Repercute en la respuesta a la infección, cuya consecuencia es la disfunción inmunológica. Disminución de la masa y fuerza muscular, disminución de la función física.	Evaluación nutricional integral. Valoración del peso y talla. IMC. Antropometría y análisis de impedancia bioeléctrica. Ingesta de energía / proteínas. Laboratorio: albúmina, linfocitos. Revisar la guía práctica para el manejo nutricional de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN)
--	--

Fuente: Elaboración propia

15. SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO PEDIÁTRICO VINCULADO A SARS-CoV-2 (PIMS/MISC)

Varios organismos oficiales como los Centros para el Control de Enfermedades de EEUU (CDC), la OMS, o el Colegio Real de Pediatría de Reino Unido (RCPCH) han intentado definir las características generales de este proceso, pero no se ha llegado aún a un consenso en cuanto a la definición de caso y manejo clínico. Este nuevo síndrome resulta coincidente en el tiempo con la Pandemia de SARS-CoV-2 y en la mayoría de las ocasiones se asocia con infección activa o reciente con este virus. A pesar de esto aún no está clara la relación etiológica, la mayoría de los pacientes presentan serología IgG positiva y aumento de biomarcadores de inflamación lo que sugiere una disregulación inmunitaria desencadenada por SARS-CoV-2 más que un efecto patogénico directo. De este modo, se han propuesto como nomenclaturas “Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico Temporalmente asociado al SARS-CoV-2” (PIMS-TS) y Síndrome Inflamatorio Multisistémico en Niños asociado al SARS-CoV-2 (MISC-C, MIS-C).

De acuerdo a tres organismos oficiales se tomarán en cuenta los criterios descritos en la tabla 29.

Tabla 28. Definiciones diagnósticas/criterios diagnósticos

OMS	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente <19 años con fiebre >3 días • Y dos de los criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Erupción cutánea o conjuntivitis no purulenta bilateral o signos de inflamación mucocutánea (boca, manos o pies) ○ Hipotensión o choque ○ Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos hallazgos ecocardiográficos o valores elevados de troponina/NT-proBNP) ○ Evidencia de coagulopatía (alteración de TP, TTPa o valores elevados de Dímero D) ○ Síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal). • Y valores elevados de marcadores de inflamación (elevación de VSG, PCR o PCT). • Y ninguna otra causa microbiológica evidente de inflamación, incluida la sepsis bacteriana y los síndromes de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico. • Y evidencia de COVID-19 (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto probable con un caso de COVID-19.
CDC	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente < 21 años con fiebre de >24 horas • Y evidencia de enfermedad grave que precise hospitalización con afectación de >2 órganos o sistemas (cardíaco, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico) signos de respuesta inflamatoria (elevación de PCR, VSG, fibrinógeno, PCT, Dímero D, ferritina, LDH o IL-6, neutrofilia, linfopenia o descenso de cifra de albúmina). • Y exclusión de otros diagnósticos alternativos.

	<ul style="list-style-type: none"> • Y evidencia de COVID-19 reciente o actual (RT-PCR, pruebas antigénicas o serología positivas) o contacto con caso de COVID-19 en las últimas 4 semanas.
RCPCH UK	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre persistente • Y signos de respuesta inflamatoria (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) • Y evidencia de disfunción orgánica o multiorgánica (shock, cardíaca, respiratoria, renal, gastrointestinal o neurológica), con características adicionales (ver tabla en la definición de caso). Puede incluir diagnóstico de enfermedad de Kawasaki completa o incompleta. • Y exclusión de otras causas infecciosas, incluyendo sepsis bacteriana, shock tóxico estreptocócico o estafilocócico e infecciones asociadas a miocarditis como enterovirus. • La RT-PCR para COVID-19 puede ser positiva o negativa
<p>Leyenda: Tiempo de Protrombina o TP, Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado o TTPa, Velocidad de Sedimentación Globular o VSG, Proteína C Reactiva o PCR, Procalcitonina o PCT, Interleucina 6 o IL6.</p>	

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Son de obligada consideración las siguientes enfermedades:

- Sepsis/Choque séptico de causa bacteriana.
- Otras infecciones víricas (adenovirus, enterovirus, sarampión en población no inmunizada).
- Abdomen agudo simulando peritonitis/apendicitis.
- Síndrome de choque tóxico estreptocócico o estafilocócico.
- Miocarditis por otros microorganismos.
- Enfermedad de Kawasaki no relacionada con SARS-CoV-2.
- Reacción de hipersensibilidad a fármacos (Síndrome de Stevens Johnson)
- Otras enfermedades reumatológicas sistémicas (artritis idiopática juvenil sistémica Lupus Eritematoso Sistémico y otras enfermedades autoinflamatorias o autoinmunes).
- Linfocitosis hemofagocítica primarias o secundarias (síndrome de activación macrofágica).

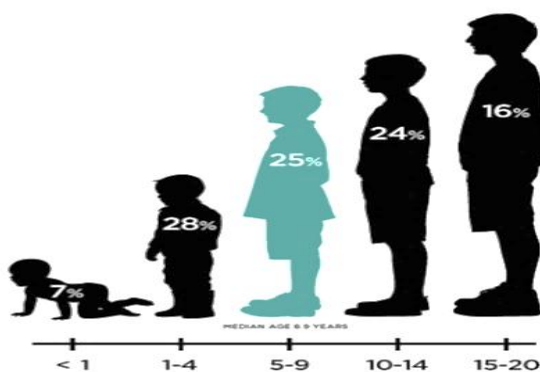
EPIDEMIOLOGÍA

Si bien la incidencia de PIMS /MIS-C es incierta, parece ser una complicación relativamente rara de COVID-19 en niños, que ocurre en <1% de los niños con infección confirmada por SARS-CoV-2. En un informe del estado de Nueva York, la incidencia estimada de infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio en individuos <21 años fue de 322 por 100.000 y la incidencia de MIS-C fue de 2 por 100.000.

Los informes iniciales de MIS-C surgieron del Reino Unido en abril de 2020. Desde entonces, ha habido informes de niños afectados de manera similar en otras partes del mundo, incluidos Europa, Canadá, Estados Unidos y Sudáfrica. En particular, ha habido desproporcionadamente pocos informes de MIS-C de China y otros países asiáticos con altas tasas de COVID-19 al principio de la pandemia.

Si bien algunos niños con MIS-C cumplen los criterios para la enfermedad de Kawasaki (EK) completa o incompleta, la epidemiología difiere de la de la EK clásica. La mayoría de los casos de MIS-C se han producido en niños mayores y adolescentes que anteriormente estaban sanos. Los niños negros e hispanos parecen verse afectados de manera desproporcionada. Por el contrario, la EK clásica suele afectar a lactantes y niños pequeños y tiene una mayor incidencia en Asia oriental y en niños de ascendencia asiática.

La epidemiología de MIS-C/PIMS también difiere de la enfermedad aguda grave por COVID-19 en niños, que ocurre con mayor frecuencia en niños con problemas de salud subyacentes.



Fuente: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/infographic-mis-c.html#print>

Figura 31.

El primer informe de MIS-C fue una serie de ocho niños atendidos en un centro terciario en el sureste de Inglaterra. En posteriores series de casos más grandes del Reino Unido y los Estados Unidos, > 70% de los niños afectados estaban previamente sanos. Las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad y asma. La mediana de edad fue de 8 a 11 años (rango de 1 a 20 años).

Las tasas de MIS-C parecen variar según la raza y el origen étnico; los niños negros e hispanos representan un número desproporcionadamente alto de casos y los niños asiáticos representan un pequeño número de casos. En tres grandes series de casos, del 25 al 45% de los casos ocurrieron en niños negros, del 30 al 40% en niños hispanos, del 15 al 25% en niños blancos y del 3 al 28% en niños asiáticos. En la mayoría de los estudios, hubo un desfase de varias semanas entre el pico de casos de COVID-19 dentro de las comunidades y el aumento de casos de MIS-C (Figura 32).

Manifestaciones clínicas

El momento de aparición de los síntomas en relación con la infección aguda por SARS-CoV-2 es variable. En los niños que tienen antecedentes conocidos de COVID-19 documentado o sospechado, la duración habitual entre la infección aguda y la aparición de los síntomas de MIS-C es de 2 a 6 semanas. Sin embargo, se han notificado casos raros de MIS-C que ocurren > 6 semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2. En muchos casos, se desconoce la duración del tiempo entre la infección aguda y la aparición de los síntomas de MIS-C porque el niño estaba asintomático en el momento de la infección aguda. Sin embargo, debido al aumento de las pruebas de vigilancia, los pacientes en los últimos aumentos repentinos de MIS-C sabían con mayor frecuencia sobre su exposición y/o la fecha de la prueba positiva.

Las frecuencias relativas de varios síntomas de presentación en la serie de casos disponibles fueron las siguientes:

- Fiebre, generalmente persistente (duración media de 4 a 6 días): 100%.
- Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, diarrea): 60 a 100%
- Erupción: 45 a 76%
- Conjuntivitis: 30 a 81%
- Compromiso de la membrana mucosa (labios rojos o hinchados, lengua de fresa): 27 a 76%
- Síntomas neurocognitivos (dolor de cabeza, letargo, confusión): 29 a 58%
- Síntomas respiratorios: 21 a 65%
- Dolor de garganta: del 10 al 16%

- Mialgia: 8 a 17%
- Manos / pies hinchados: 9 a 16%
- Linfadenopatía: 6 a 16%

Presentaciones comunes:

La mayoría de los pacientes presentan de 3 a 5 días de fiebre, aunque se han informado menos días de fiebre.

Los Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, vómitos, diarrea) son particularmente frecuentes y prominentes, y la presentación en algunos niños simula apendicitis. Se ha observado que algunos niños tienen ileítis terminal en las imágenes abdominales y / o colitis en la colonoscopia.

Los síntomas respiratorios (taquipnea, dificultad para respirar), cuando están presentes, pueden deberse a choque o edema pulmonar cardiogénico. La tos es infrecuente. Aunque algunos niños requieren oxígeno suplementario o ventilación con presión positiva para la estabilización cardiovascular, la afectación pulmonar grave (ej. Síndrome de dificultad respiratoria aguda) no es una característica destacada.

Los Síntomas neurocognitivos son comunes y pueden incluir dolor de cabeza, letargo, confusión o irritabilidad. Una minoría de pacientes presenta manifestaciones neurológicas más graves, que incluyen encefalopatía, convulsiones, coma, accidente cerebrovascular, meningoencefalitis, debilidad muscular y signos del tronco encefálico y / o cerebeloso

Las formas de presentación más comunes informados en las series de casos disponibles incluyen:

- Choque: 32 a 76%
- Hallazgos mucocutáneos (labios rojos o hinchados, lengua de fresa): 27 a 76%
- Se cumplen los criterios para la enfermedad de Kawasaki completa (EK): 22 a 64%
- Disfunción miocárdica [por ecocardiograma y / o troponina elevada o péptido natriurético cerebral (BNP)]: 51 a 90%

- Arritmia 12%
- Insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación invasiva o no invasiva: 28 a 52%
- Lesión renal aguda (la mayoría de los casos fueron leves): 8 a 52%
- Serositis (pequeños derrames pleurales, pericárdicos y ascíticos): 24 a 57%
- Hepatitis o hepatomegalia: del 5 al 21%
- Encefalopatía, convulsiones, coma o meningoencefalitis: del 6 al 7%

Pruebas complementarias

La radiografía o ecografía torácica pueden estar indicadas en caso de sintomatología respiratoria, exploración patológica o para localizar dispositivos (tubo endotraqueal o catéter central). La afectación respiratoria no es un hallazgo de los más destacados en el MISC-C / PIMS, aunque puede presentarse hasta en la mitad o más de los casos como foco de la infección o alterarse por la afectación cardíaca, sobrecarga de volumen o aumento de permeabilidad vascular.

La radiografía de tórax puede mostrar alteraciones en un elevado porcentaje de casos. Se ha descrito imagen neumónica con infiltrados, condensaciones parcheadas, en vidrio esmerilado o patrón intersticial, atelectasias o derrame pleural. También puede presentar cardiomegalia, redistribución vascular o edema agudo de pulmón.

En la ecografía torácica se pueden observar patrones de neumonía, aumento del agua pulmonar o derrame pleural con líneas B en los segmentos pulmonares inferiores y posteriores, que pueden ir aumentando (síndrome intersticial ecográfico difuso), con condensaciones subpleurales, engrosamiento y desflecamiento de la línea pleural y derrame pleural en seno costofrénico. La neumonía establecida presentará imágenes de consolidación con broncograma aéreo, especialmente en bases y segmentos posteriores.

La tomografía computarizada (TC) torácica no se recomienda de rutina, excepto en neumonía complicada, mala evolución o en paciente inmunocomprometido. Se realizará ecografía o TC abdominal si existe clínica abdominal sugestiva de abdomen agudo, para

detectar complicaciones y la necesidad de cirugía (ej. apendicitis). En el MIS-C/PIMS está descrita la presencia de ileocolitis.

Pruebas complementarias vinculadas a función cardíaca

El Electrocardiograma es generalmente inespecífico. Puede mostrar alteraciones sugestivas de afectación miocárdica. Como voltajes bajos, anomalías del segmento ST y onda T y/o intervalo QTc prolongado, siendo necesario en este último caso replantearse la administración concomitante de fármacos que pueden prolongarlo (azitromicina o hidroxiclороquina). Se han descrito diversos grados de bloqueo auriculoventricular, arritmias supraventriculares y ventriculares.

Los Marcadores de daño miocárdico en las series publicadas, un porcentaje elevado de estos pacientes presenta elevación de troponina I o T (55-68%) y BNP/NT-proBNP (83-100%), con cifras significativamente mayores en aquellos que desarrollan choque. Detectar la elevación de estos marcadores desde los servicios de Urgencias puede permitir una valoración especializada e inicio precoz del tratamiento.

La Ecocardiografía se recomienda la realización de ecocardiografía a todos los pacientes con MIS-C/PIMS. En las formas leves, en las que apenas aparecen signos de inflamación sistémica ni elevación de reactantes, no es habitual la presencia de alteraciones ecocardiográficas. En las formas más graves se ha descrito disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) con fracción de eyección menor del 55%, disfunción del ventrículo derecho, insuficiencia mitral, derrame pericárdico y dilatación o aneurismas de las arterias coronarias (AC). Se debe determinar el diámetro telediastólico del VI con Z-Score, valorar la función sistodiastólica del VI y VD (fracción de eyección por Teicholz y Simpson, doppler tisular, TAPSE y fracción de acortamiento y strain 2D si está disponible), presencia y cuantificación de la insuficiencia mitral, presencia de líquido pericárdico y repercusión hemodinámica, dilatación o aneurismas coronarios, presencia de trombos intracavitarios, especialmente a nivel apical si disfunción severa del VI y en arterias pulmonares y estimación de presiones pulmonares. La evaluación de las AC incluye la determinación del Z-score y clasificación según el Consenso Nacional de la Enfermedad de Kawasaki.

La Resonancia Magnética Cardíaca habitualmente no está indicada en el periodo agudo. Se debe valorar su realización en base a la sospecha de afectación cardíaca, la seguridad durante su realización y la disponibilidad en el centro. En caso de disfunción sistólica puede realizarse entre los tres y seis meses tras el diagnóstico para valorar la función ventricular y la presencia de edema y/o fibrosis mediante imágenes de realce tardío.

MANEJO

Todo paciente con sospecha de MIS-C/PIMS debe ser internado para observación. En los casos con signos de choque incipiente o establecido, el ingreso se realizará en un centro que disponga de cardiología pediátrica y UCIP.

Las medidas de apoyo han incluido:

- Medidas de aislamiento
- Identificación temprana del choque.
- Monitorización invasiva precoz.
- Reposición y reanimación con volumen.
- Soporte hemodinámico con apropiado uso de inotrópicos y vasopresores según necesidad.
- Soporte ventilatorio con Intubación y ventilación mecánica temprana.
- Optimización del aporte de O₂, minimizar el consumo de O₂.

Las medidas específicas en las unidades de cuidados críticos son:

Soporte respiratorio

Aunque estos pacientes precisan frecuentemente soporte respiratorio, habitualmente es debido a la repercusión cardíaca y/o hemodinámica existente. Se ha descrito hasta un 70% de afectación respiratoria, pero no está claro que sea primaria.

- Se administrará oxigenoterapia para mantener Sat.O₂ entre 94-98% mediante gafas nasales cubiertas con mascarilla quirúrgica.

- Si por la situación clínica o gasométrica la oxigenoterapia no fuera suficiente, se valorará el uso de oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o de ventilación no invasiva (VNI), aunque son procedimientos que pueden generar aerosoles, por lo que siempre debe hacerse con las medidas de aislamiento y protección adecuadas (ver apartado correspondiente).
 - Si hay hipoxemia sin hipercapnia, considerar iniciar OAF.
 - Si la OAF no es efectiva o como alternativa a ésta, iniciar VNI con CPAP, con mascarilla buconasal, facial total o Helmet. Si existe hipercapnia asociada, valorar el uso de BIPAP
- Si no hay una mejoría clara de los parámetros clínicos (FC, FR, dificultad respiratoria) y de oxigenación (PaO_2/FiO_2 , $Sat.O_2/FiO_2$) en las primeras horas del soporte con OAF o VNI, se recomienda intubación precoz y ventilación mecánica invasiva. Además, se valorará intubación precoz si existe deterioro del estado de conciencia o choque refractario a fluidos o resistente a catecolaminas.
- En caso de intubación, preoxigenar con O_2 al 100% con mascarilla facial durante 5 minutos, evitando en lo posible la ventilación balón-mascarilla y realizando el procedimiento con las medidas de protección recomendadas.
- Se recomiendan los siguientes parámetros iniciales: V_T 4-8 ml/kg, búsqueda de PEEP óptima para lograr un reclutamiento adecuado, Presiones mesetas <30 cm H_2O y Drive Pressure <15 cm H_2O . Si evoluciona a un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) moderado severo, se recomienda intubación precoz, siguiendo las recomendaciones de ventilación protectora arriba indicadas, con hipercapnia permisiva, uso de prono y de bloqueo neuromuscular si es preciso. Se reserva el óxido nítrico para situaciones de hipoxemia refractaria, especialmente si está asociada a hipertensión pulmonar.

Soporte hemodinámico

La inestabilidad hemodinámica se encontrará habitualmente relacionada con choque vasopléjico y/o disfunción cardíaca. En caso de marcadores elevados inflamatorios, Troponina y NT pro-BNT elevados, o alteraciones electrocardiográficas, se recomienda

siempre una evaluación ecocardiográfica precoz (función sistólica y diastólica biventricular, valoración del estado de volemia y su respuesta a expansores de volumen, valoración del volumen latido aórtico y presencia de derrame).

Los objetivos del tratamiento hemodinámico serán:

- Clínicos: normalización de TA, FC, pulsos periféricos, estado de conciencia, perfusión de extremidades (coloración y frialdad distal, relleno capilar < 2 s) y diuresis.
- Gasométricos: normalización de ácido láctico y exceso de base (EB).
- Monitorización avanzada: IC 3,3-6 ml/min/m², resistencias periféricas 800-1600 Dy-s/cm/m² y Sat.VCO₂ > 70%.

Si presenta hipotensión arterial o signos de hipoperfusión, (con o sin taquicardia), se realizará expansión de volumen de 10-20 ml/kg vigilando estrechamente signos de sobrecarga de volumen. Se considerará choque refractario a líquidos si la hipotensión persiste tras dos expansiones de volumen (hasta 40 ml/kg), con especial precaución con la sobrecarga hídrica si tiene disfunción cardíaca.

Se iniciará apoyo inotropo/vasopresor según el tipo de choque, inicialmente con adrenalina. En la disfunción cardíaca, además de adrenalina, Si hay una hipotensión refractaria, realizar tratamiento vasopresor con noradrenalina o adrenalina a dosis más altas (> 0,2 mcg/kg/min). Si persiste hipotensión, añadir corticoides (si no se han iniciado ya) y considerar administrar vasopresina.

Si aparecen arritmias, tratarlas de forma inmediata según el tipo y el deterioro clínico que producen (valorar amiodarona o cardioversión en casos graves).

Tratamiento farmacológico

En todos los casos se realizará tratamiento antibiótico si existe sospecha de infección bacteriana, sin retrasarlo a pesar de considerar que el paciente presente un MIS-C/PIMS. Se aplicarán las recomendaciones y protocolos de cada centro hospitalario adecuados a la edad y foco infeccioso considerados como más probables. Se describen a continuación los fármacos que en base a la evidencia y experiencia clínica disponible se recomiendan de forma generalizada para el tratamiento de esta nueva enfermedad. El

tratamiento inmunomodulador se debe usar de forma escalonada, constituyendo la primera línea el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) y/o corticoides. En casos graves o sin respuesta, se recomienda combinarlos.

Tratamiento Inmunomodulador

Inmunoglobulina intravenosa. Se propone el uso de IGIV en dosis de 2 g/kg, sobre todo en aquellos casos que cumplen criterios de EK o de síndrome de choque tóxico. En caso de inestabilidad hemodinámica se podrá administrar 1 g/kg/día durante dos días. Se consideraría la administración de una segunda dosis a las 36 horas de la finalización de la primera ante la persistencia de fiebre.

Corticoides sistémicos. Se propone la administración de corticoides intravenosos, tanto como primer escalón, como para aquellos pacientes que no respondan a una primera dosis de IGIV. Se debe considerar su uso precoz ante factores de riesgo para la presencia de aneurismas coronarios o criterios analíticos compatibles con síndromes de activación macrofágica (SAM).

Se sugieren tres opciones de administración:

- Formas leves-moderadas: Metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días y suspender. En aquellos casos que requieren de un tratamiento de 6 o más días o bien persiste clínica o biomarcadores de inflamación elevados, se realizará paso posterior a Prednisona oral y reducción progresiva en 2-3 semanas.
- Formas graves (shock, especialmente si requieren altas dosis de inotrópicos/vasopresores): Metilprednisolona intravenosa 1-2 mg/kg/día durante 3-5 días o Metilprednisolona intravenosa 30 mg/kg/día durante 1-3 días (máximo 1 gramo). Se continuará en caso de buena respuesta con Prednisona oral a 1-2 mg/kg/día, con disminución progresiva hasta normalización de los parámetros inflamatorios.
- Formas Kawasaki-like: asociar corticoides conjuntamente con las IGIV en los pacientes de alto riesgo de resistencia a IGIV (varón, menor de 12 meses, PCR mayor de 100 mg/L, plaquetas menores de 300.000/mm³, ALT mayor de 100UI/L,

neutrofilia superior al 80%, Na⁺ menor de 133 mmol/L). En caso de falta de respuesta a IGIV y corticoides, se ha propuesto el tratamiento con fármacos inmunosupresores selectivos (biológicos). Es importante que en los equipos que tratan estos pacientes se incluyan especialistas pediátricos con experiencia en la utilización de estos fármacos.

Tratamiento antitrombótico. Hasta la fecha, hay pocos casos pediátricos con COVID-19 que hayan desarrollado complicaciones tromboembólicas, por lo que parece que el riesgo en niños es menor que el observado en adultos. Se podría considerar individualmente la profilaxis con heparina de bajo peso molecular (Enoxaparina) en caso de pacientes con enfermedad de base protrombótica o pacientes graves con imposibilidad de deambulaci3n. En caso de enfermedad tromboemb3lica venosa habr3a que cambiar a dosis de tratamiento, con ajuste de la dosis seg3n los niveles de anti-Xa (no contamos en el medio). En los siguientes casos se considerar3 el uso de heparina de bajo peso molecular:

- a) Dímero D igual o superior a 6 veces su valor normal.
- b) Presencia de trombosis diagnosticada en el paciente.
- c) Paciente inmovilizado.
- d) Presencia de aneurismas gigantes.
- e) Disfunci3n severa del ventr3culo izquierdo (FE<30%).
- f) Antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboemb3lica.
- g) Antecedentes personales de patolog3a isqu3mica arterial (perif3rica, cardiaca o neurol3gica)

Pautas recomendadas:

- Enoxaparina subcut3nea 1 mg/kg/d3a (si insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 30 mL/min/m², se utilizar3 una dosificaci3n de 0,25 mg/kg/12 h). Mantener hasta resoluci3n del cuadro y hasta Dímero D normalizado seg3n valores de referencia en el centro de ingreso.
- Pacientes con tromboembolismo o sospecha de trombosis venosa profunda: Enoxaparina 1 mg/kg/dosis cada 12 horas SC. En dosis de anticoagulaci3n (0,5-

1 de anti Xa). Control de anti-Xa a las 48h (ajuste de dosis según referencia). Se mantendrá durante todo el ingreso realizándose consulta al servicio de hematología de forma previa al alta.

Tratamiento ácido acetil salicílico:

Indicación antiinflamatoria: se utilizará en aquellos SIM-PedS que cumplan criterios de EK clásico o incompleto. Será indicado junto con la IGIV. Se debe iniciar tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) a 30-50 mg/kg/día cada 6 horas, vía oral, hasta que el paciente esté 48 horas afebril. En ese momento se disminuirá a dosis antiagregante, 3-5 mg/kg/día en una dosis oral. Se mantendrá esta dosis hasta 6-8 semanas del inicio de la enfermedad y tras comprobar la normalización del recuento plaquetario, reactantes de fase aguda y ecocardiograma.

Indicación antiagregante: los MIS-C/PIMS con afectación clínica grave, presencia de aneurismas, datos clínicos o analíticos de inflamación y/o trombocitosis superior a 700.000/mm³ se valorará AAS a dosis antiagregante durante 6 semanas (confirmando ecocardiografía normal tras este periodo). Esta recomendación se realiza porque se ha descrito alteraciones coronarias también en pacientes sin características de EK o EK.

16. VACUNAS COVID-19

La disponibilidad de una vacuna segura y eficaz para la COVID-19 es una de las herramientas para contribuir al control de la Pandemia.

VACUNAS PARA LA COVID-19 DISPONIBLE EN BOLIVIA.

Nombre comercial/ Laboratorio: Sputnik V o Gam-COVID-Vac/Centro Nacional de Investigación Gamaleya

Tabla 29.

Nota: No se reiniciarán esquemas en ningún caso, independientemente del tiempo que haya transcurrido desde la aplicación de la primera dosis.

CARACTERÍSTICAS	
Plataforma	Vector viral
Esquema	2 dosis
Dosis	0,5 ml
Forma farmacéutica	Solución inyectable, en vial multidosis por 5 dosis (frasco ampolla).
Composición	Componentes 1ra dosis: Principio activo: Principio activo: Partículas recombinantes de adenovirus humano del serotipo 26, contiene $(1.0 \pm 0.5) \times 10^{11}$ partículas/dosis del gen de la proteína S del virus SARS-CoV-2. Excipientes: 1,21 mg de Tris (hidroximetil) aminometano, 2,19 mg de cloruro de sodio, 25 mg de sacarosa, 102µg de cloruro de magnesio hexahidrato, 19µg de sal sódica dihidrato de EDTA, 80- 250µL de polisorbato, 2,5UI de etanol 95%, solvente para preparaciones inyectables hasta 0,5ml. Componentes 2da dosis: Principio activo: Partículas recombinantes de adenovirus humano del serotipo 5, contiene $(1.0 \pm 0.5) \times 10^{11}$ partículas/dosis del gen de la proteína S del virus SARS-CoV-2. Excipientes: 1,21 mg de Tris (hidroximetil) aminometano, 2,19 mg de cloruro de sodio, 25 mg desacarosa, 102µg de cloruro e magnesio hexahidrato, 19µpde sal sódica dihidrato de EDTA, 80-250 µl de polisorbato, 2,5 µl de etanol 95%, solvente para preparaciones inyectables hasta 0,5ml.
Duración de frasco abierto	2 horas No almacenar una vez abierto
Apariencia	1a dosis: Tapa o franja azul Contiene 3ml Congelada: Masa blanquecina densa Descongelada: solución homogénea incolora o amarillenta opalescente 2a dosis: Tapa o franja roja Contiene 3ml Congelada: Masa blanquecina densa Descongelada: solución homogénea incolora o amarillenta opalescente
Vía de administración	Intramuscular Sitio músculo deltoides

Almacenamiento	<18°C, termolábil almacenar en lugar oscuro
Eficacia	91,4% en el día 28 después de la primera dosis y 95% 42 días después de la primera dosis Formas graves y muerte 100%
Contraindicación	<ul style="list-style-type: none"> - Personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna o a una vacuna que contenga componentes similares a la vacuna SPUTNIK V - Personas con antecedentes de alergia grave (tipo reacción anafiláctica) - Personas que tengan enfermedades agudas graves (ya sea infecciosas o no infecciosas) - Personas que tengan una exacerbación de enfermedades crónicas, que impliquen compromiso del estado general - Para la administración de la segunda dosis, estará contraindicado en personas que presentaron complicaciones graves pos vacunación a la primera dosis de SPUTNIK V (choque anafiláctico, reacciones alérgicas generalizadas y graves, síndrome convulsivo, etc.)

Nombre comercial/ Laboratorio: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)

La vacuna está compuesta por ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de una sola cadena, producido por transcripción (in vitro) libre de células a partir de plantillas de ácido desoxirribonucleico (ADN) que tiene la información que codifica la producción de la proteína viral S (“Spike”) del SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19. La proteína S, también es conocida como proteína de pico, de espica o de espiga. El ARNm está introducido en nanopartículas de lípidos (ácidos grasos) purificados. La vacuna faculta a las células de las personas vacunadas, para producir la proteína S, en ausencia del virus SARS-CoV-2, activando así al sistema inmune de las personas vacunadas, para la producción de anticuerpos neutralizantes específicos contra este virus, que al unirse a la proteína S viral, impiden que el virus se acople a los receptores ACE2 de las células de las personas vacunadas, dificultando su entrada a las células.

Tabla 30.

CARACTERÍSTICAS	
Plataforma	ARNm
Esquema	2 dosis Intervalo de dosis: 21 días En aquellos países con problemas de abastecimiento de la vacuna, OMS recomienda la extensión del intervalo entre las dosis hasta 42 días (6 semanas).
Dosis	2 dosis
Forma farmacéutica	Vial multidosis (5 dosis de 0,3 mL)
Composición	Excipientes: Lípidos: 0.43 mg de ALC-0315 = (4-hidroxibutilo) azanedil bis (hexano-6,1-diyl) bis (2-hexildecanoato) 0.05 mg de ALC-0159 = 2-[[polietilenglicol]-2000]-N, N- ditetradecilacetamida 0.09 de 1,2- diestearoil -sn-glicero-3-fosfocolina, 0.2 mg de colesterol 0,01 mg de cloruro de potasio 0,01 mg de fosfato de potasio monobásico 0,36 mg de cloruro de sodio 0,07 mg di-Sodio hidrogenofosfato dihidrato 6 mg de sacarosa Diluyente: inyección de cloruro de sodio al 0,9% aporta 2,16 mg adicionales de cloruro de sodio por dosis.
Técnica de preparación	Cada vial debe diluirse con 1,8 ml de cloruro de sodio inyectable estéril al 0,9% antes de su uso para formar la vacuna
Duración de frasco abierto	6 horas posterior a la dilución
Apariencia	Suspensión de color blanquecino
Vía de administración	Intramuscular
Almacenamiento	Almacenar entre -90 a -60oC a nivel central y para su administración a nivel ejecutor. Los viales descongelados se pueden almacenar en el refrigerador hasta por cinco días (120 horas) entre +2 a +8° C
Eficacia	95%
Contraindicación	Reacción alérgica grave a cualquier componente de la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 Enfermedad febril aguda grave

Nombre comercial/ Laboratorio: ChAdOx1-S (AstraZeneca)

AZD1222 del laboratorio AstraZeneca es una vacuna recombinante que utiliza como vector viral un adenovirus de chimpancé no replicante (ChAdOx1) que codifica la glicoproteína Spike (S) de SARS-CoV-2 con una secuencia líder del activador tisular del plasminógeno (tPA). El vector lleva el gen de esta proteína y lo inserta en las células del receptor, las que pueden leer este gen y producir las proteínas S del SARS-CoV-2 para que el receptor desencadene una respuesta inmune que protege contra COVID-19.

Tabla 31.

Nombre comercial/ Laboratorio: SINOPHARM/Instituto de Productos Biológicos de Beijing – China

CARACTERÍSTICAS	
Plataforma	Vector viral
Esquema	2 dosis
Dosis	0,5ml
Vía de administración	Intramuscular. Músculo deltoides
Forma farmacéutica	Suspensión inyectable Los viales de 8 dosis contienen 4 ml de la vacuna y los viales de 10 dosis 5 ml de la vacuna
Composición	Principio activo: ChAdOx1-S (Adenovirus recombinante de chimpancé que expresa la glucoproteína de superficie Spike (S) del coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS CoV-2)). Excipientes: L-Histidina; clorhidrato de L-Histidina monohidrato; cloruro de magnesio hexahidrato; polisorbato 80; etanol; sacarosa; cloruro de sodio; edetato de disodio dihidrato (EDTA); agua para preparaciones inyectables. No contiene conservantes.
Duración de frasco abierto	6 horas
Apariencia	Solución incolora a ligeramente marrón, transparente a ligeramente opaca
Vía de administración	Intramuscular
Almacenamiento	Vial cerrado: Conservar en refrigeración (de 2°C a 8°C). No congelar. Proteger de la luz. Vial abierto: Los viales abiertos (tras la primera punción por aguja) deben mantenerse en frío a temperaturas entre 2°C y 8°C durante la sesión de inmunización.
Eficacia	Régimen de LD-SD (dosis baja seguida de una dosis estándar) de AZD1222: 80,7% Régimen SD-SD (dos dosis estándar): 63,1% Eficacia global contra COVID-19 fue 66,7%
Contraindicación	Hipersensibilidad a cualquier componente de una vacuna o a una vacuna que contenga componentes similares. Contraindicación para la segunda dosis: reacción anafiláctica con la primera dosis. Enfermedad febril aguda severa
Precauciones	Hipersensibilidad Trombocitopenia y trastornos de la coagulación (1 caso por 250.000): en personas con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación, o personas en terapia de anticoagulación, pueden ocurrir hemorragias o hematomas después de la administración intramuscular.

Tabla 32.

CARACTERÍSTICAS	
Plataforma	Virus inactivado en cultivos de células VERO
Esquema	2 dosis, Intervalo entre dosis: 21 a 28 días
Dosis	0.5 ml
Forma farmacéutica	Solución inyectable Vial monodosis
Composición	Principio activo: antígenos del virus SARS-CoV-2 inactivado (6.5 U/dosis) Adyuvante: hidróxido de aluminio 0,225 mg/dosis Excipientes: fosfato de hidrógeno disódico 1,4 mg/dosis, fosfato de dihidrógeno de sodio 0,1373 mg/dosis, cloruro de sodio 4,25 mg/dosis
Duración de frasco abierto	Aplicación inmediata una vez abierto el vial

Apariencia	Solución semitransparente, ligeramente blanquecina
Vía de administración	Intramuscular, músculo deltoides
Almacenamiento	Vial cerrado: Almacenar y transportar en condiciones de refrigeración (2°C a 8°C). Duración bajo esta conservación 24 meses. Proteger de la luz. Vial abierto: Una vez abierto el vial, se recomienda aplicar el contenido de forma inmediata. Se debe desechar cualquier vial abierto cuyo contenido no haya sido utilizado al momento de su apertura.
Eficacia	79,34% posterior a 14 días de la segunda dosis
Contraindicación	Absoluta: Antecedente de anafilaxia Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna o a una vacuna que contenga componentes similares. Exacerbación de enfermedades crónicas, que impliquen compromiso del estado general. Antecedente de asma grave sin control de la enfermedad Temporal: Presencia de crisis alérgica aguda al momento de la vacunación Episodio agudo de asma leve o moderado al momento de la vacunación.
Precauciones	Enfermedad febril aguda grave Trombocitopenia y trastornos de la coagulación Epilepsias no controladas y otros trastornos neurológicos progresivos Enfermedad febril aguda grave (con compromiso del estado general) Antecedente de alergia al medio ambiente, polvo, animales, polen, medicamentos, etc.

Los eventos supuestamente atribuidos a la vacunación o inmunización (ESAVI) fueron identificados en los ensayos clínicos, pueden desarrollarse en el transcurso del primer o segundo día después de la vacunación.

COADMINISTRACIÓN CON OTRAS VACUNAS

Tabla 33.

VACUNAS CONTRA COVID-19	VACUNA DE INFLUENZA
<ul style="list-style-type: none"> • SINOPHARM • SPUTNIK V • PZIFER • AztraZeneca 	Respetar un intervalo de 14 días con la aplicación de otras vacunas, sean antes o después o entre las dosis de las vacunas contra COVID-19. En el caso de haberse aplicado simultáneamente con otra vacuna o con un intervalo menor a 14 días, deberá realizarse la notificación correspondiente del ESAVI.

Tabla 34.

VACUNAS CONTRA COVID-19	VACUNA ANTIRRABIA Y ANTITETÁNICA
<ul style="list-style-type: none"> • SINOPHARM • SPUTNIK V • PZIFER • AztraZeneca 	Se debe priorizar completar esquema de la vacuna antirrábica y/o antitetánica por lo que se puede administrar de forma simultánea o con un intervalo inferior a 14 días respecto a las vacunas contra COVID-19.

EFICACIA FRENTE CEPAS

Desde la identificación inicial del SARS-CoV-2, se han compartido más de 387.500 secuencias genómicas completas a través de bases de datos de acceso público. En los últimos meses, tres nuevas variantes se han convertido rápidamente en dominantes en sus países:

- B.1.1.7 (Reino Unido) (también conocida como VOC-202012/01): 23 mutaciones con 17 cambios de aminoácidos, se describió por primera vez en el Reino Unido el 14 de diciembre de 2020.
- 501Y.V2 (B.1.351) (Sudáfrica): 23 mutaciones con 17 cambios de aminoácidos, se informó inicialmente en Sudáfrica el 18 de diciembre de 2020.
- P.1 (B.1.1.28.1) (Manaos): aproximadamente 35 mutaciones con 17 cambios de aminoácidos) se informó en Brasil el 12 de enero de 2021.

Con respecto al escape de la inmunidad natural, la variante B.1.1.7 mostró una modesta disminución en la actividad de neutralización, en un factor de 1,5, mientras que la variante 501Y.V2 mostró un escape completo de los anticuerpos neutralizantes en el 48% de las muestras de suero convaleciente (21 de 44) obtenido de pacientes que previamente habían tenido COVID-19. Un ensayo de vacunas en Sudáfrica mostró que la infección previa con variantes preexistentes puede proporcionar solo una protección parcial contra la reinfección con la variante 501Y.V2

Con respecto al escape de la inmunidad inducida por la vacuna, la variante B.1.1.7 mostró modestas disminuciones en la actividad neutralizante en muestras de suero obtenidas de personas vacunadas (Figura 1). La actividad neutralizante del suero para la variante 501Y.V2 entre las personas vacunadas fue menor en un factor de 1.6 a 8.6 para la vacuna BBIBP-CorV(Sinopharm), la vacuna BNT162b2 (BioNTech-Pfizer) y la vacuna mRNA-1273 (Moderna), pero fue menor en un factor de hasta 86, incluyendo escape inmunológico completo, para la vacuna AZD1222 (Oxford-AstraZeneca). La actividad neutralizante para la variante P.1 entre las personas vacunadas fue menor en un factor de 6.7 para la vacuna BNT162b2 y en un factor de 4.5 para la vacuna mRNA-1273. La relevancia clínica de la actividad de neutralización más baja para COVID-19 leve o grave no está clara, pero la eficacia en los ensayos clínicos fue menor para las tres vacunas probadas en medio de la transmisión de la variante 501Y.V2 en Sudáfrica que la eficacia en los ensayos realizado en países con variantes preexistentes. La eficacia fue mayor en un factor de 3,2 con la vacuna AZD1222 en el Reino Unido y Brasil que en Sudáfrica (70% frente al 22%), mayor en un factor de 1,8 con la vacuna NVX-

CoV237 en el Reino Unido que en el Sur África (89% frente a 49%), y más alto en un factor de 1,3 con la vacuna Ad26.COV2. S en los Estados Unidos que en Sudáfrica (72% frente a 57%).

Para un manejo adecuado de residuos generados en la vacunación se deben cumplir:

- **Acondicionamiento:** es la preparación de los servicios y puntos de vacunación con los materiales e insumos para descartar los residuos (tachos, bolsas rojas, negras y amarillas, recipiente rígido para punzocortantes).
- **Segregación y Almacenamiento primario:** consiste en la separación en el punto de generación de los residuos sólidos, ubicándolos en el recipiente correspondiente.
- **Almacenamiento Intermedio:** lugar donde se acopian temporalmente los residuos generados por las diferentes fuentes de los servicios cercanos, se implementa de acuerdo con el volumen de residuos generados.
- **Transporte interno:** trasladar los residuos del lugar de generación al almacenamiento intermedio o final, según sea el caso, considerando la frecuencia de recojo de los residuos establecidos para cada punto de vacunación.
- **Almacenamiento final:** almacenar temporalmente los residuos sólidos hospitalarios provenientes del almacenamiento secundario o de la fuente de generación, según sea el caso, para su tratamiento o disposición final. El mismo se encuentra dentro del establecimiento de salud y debe ser cerrado, con adecuada ventilación y contar con señalización.
- **Tratamiento de los residuos:** consiste en transformar las características físicas, químicas y biológicas de un residuo peligroso en un residuo no peligroso.
- **Recolección externa:** implica el recojo del material por parte de la empresa prestadora de servicios de residuos sólidos autorizada por el municipio correspondiente, desde el lugar del almacenamiento final del centro de vacunación hasta su disposición final.
- **Disposición final:** la disposición final de los residuos sólidos provenientes de las campañas de vacunación, deberán ser llevados a rellenos sanitarios autorizados por la autoridad competente, de acuerdo con las normas legales vigentes.

17. ESAVIS (EVENTOS SUPUESTAMENTE ATRIBUIDOS A LA VACUNACIÓN O INMUNIZACIÓN)

El evento supuestamente atribuido a la vacunación o inmunización (ESAVI) se define como la ocurrencia de un evento no deseable que sigue a la inmunización y que no necesariamente tiene una relación causa - efecto con el uso de la vacuna.

La etiología de los eventos adversos por vacuna puede depender de los siguientes factores:

Tipo de vacuna:

Existen diferentes tipos de vacunas:

- Inactivada: Virus que se inactivan por métodos físicos (calor) o sustancias químicas. Se necesitan varias dosis, suelen asociarse a adyuvantes, que potencian la respuesta inmune.
- Vector viral: Virus recombinante, atenuado, en el que se han incorporado genes que codifican antígenos del coronavirus. Estimulan buena respuesta inmune. Se utilizan adenovirus como vector.
- Ac. Nucleicos (ADN/ARN): En la vacuna se administra la información genética de una proteína del virus. Para el caso de SARS-CoV-2 es la proteína “Spike” que se encuentra en la superficie del virus.
- Subunidad proteica: Utiliza algunas proteínas virales para generar protección contra la infección. No contiene material genético del virus.

Vía de administración:

Puede ser por VO, IM, SC, ID e intra nasal (vacuna contra la gripe). La administración de una vacuna por la vía no indicada puede ser la causante de una reacción, por Ej. Una vacuna para administración IM como la pentavalente aplicada en tejido celular subcutáneo de glúteo puede producir un absceso frío. Todas las vacunas contra COVID 19 disponibles en Bolivia son de aplicación IM.

Composición del inmunobiológico

Las vacunas contienen estabilizadores (gelatina, glutamato monosódico), preservantes (timerosal), antibióticos (neomicina, polimixina) adyuvantes (hidróxido de aluminio como en la vacuna Sinopharm), otras sustancias como el polisorbato en las vacunas de vector viral o el polietilenglicol en la vacuna de Pfizer. Algunas de estas sustancias se asocian a reacciones adversas sobre todo locales como por Ej. El hidróxido de aluminio puede producir dolor o induración en el sitio de aplicación, las reacciones anafilácticas son muy raras a otros componentes que contiene la vacuna.

Tipo de huésped

Se refiere a que no todos los receptores de vacunas son iguales, por ejemplo, los inmunocomprometidos pueden presentar reacciones graves por vacunas de virus vivo atenuado, los niños comparados con los adultos pueden presentar más fiebre después de una vacuna. Por otro lado, pacientes con medicación inmunosupresora pueden tener eventos adversos o no responder adecuadamente a la vacuna. Las embarazadas y niños, que no fueron representados en los ensayos clínicos Fase III de las vacunas contra la COVID-19, por lo tanto, no reciben estas vacunas hasta que no exista evidencia suficiente (actualmente hay ensayos clínicos en curso que incluyen estos grupos).

CLASIFICACIÓN

CLÍNICA

Leves: Que son generalmente manifestaciones locales como dolor e induración en el sitio de aplicación o sistémicas como la fiebre. Estas manifestaciones son las más frecuentes en todas las vacunas incluidas las vacunas contra COVID 19. Solo requieren tratamiento ambulatorio, no dejan secuelas y no requieren ninguna investigación del evento. Cabe remarcar que la administración profiláctica de paracetamol al momento o antes de la vacunación reduce el nivel de seroconversión de anticuerpos para algunas vacunas, por lo cual el paracetamol preferentemente debe ser administrado 4 a 6 horas después, en caso necesario.

Moderados, son eventos que requieren internación, pero no dejan secuelas incapacitantes y no existe riesgo de perder la vida, por Ej. una convulsión febril después de vacuna pentavalente. Con las vacunas contra COVID 19 se ha descrito un incremento

de fenómenos trombóticos (AstraZeneca, Johnson y Johnson) pero después del análisis se concluye que el beneficio es mayor que el riesgo, es decir que, si no vacunáramos miles de personas para evitar estos eventos, estos se presentarían igual por la COVID 19, además del riesgo de ingreso a UTI por insuficiencia respiratoria. Los eventos moderados requieren un estudio clínico del caso presentado.

Graves, estas reacciones son muy raras, existe riesgo de perder la vida, pueden existir defunciones o secuelas incapacitantes, por Ej. las reacciones anafilácticas a cualquiera de los componentes (antibióticos, preservantes, etc.), en general para todas las vacunas están calculadas en 1/1000.000 de dosis. Con las vacunas de RNAm se han descrito un ligero incremento de reacciones anafilácticas probablemente asociadas al polietilenglicol que contienen. Se debe realizar un estudio clínico y epidemiológico en caso de reacciones graves.

Tabla 35.

ESAVI frente a vacunas contra la COVID-19			
Sputnik V	SINOPHARM	PZIFER	AztraZeneca
<p>Más frecuentes 1a dosis:</p> <p>-Manifestaciones locales: dolor en el sitio de aplicación, hiperemia e inflamación.</p> <p>-Manifestaciones generales: síndrome pseudogripal</p> <p>Menos frecuentes: Náuseas, dispepsia, disminución del apetito y adenomegalias regionales. Reacciones alérgicas, aumento a corto plazo del nivel plasmático de transaminasas, creatinina y creatinfosfoquinasa</p> <p>Más frecuentes 2a dosis:</p> <p>-Manifestaciones graves: choque anafiláctico, reacciones alérgicas generalizadas y graves, síndrome convulsivo, fiebre superior a 40°C</p>	<p>Locales:</p> <p>-Muy frecuente: dolor en el sitio de la inyección</p> <p>-Frecuentes: eritema, hiperemia, prurito, edema y/o hinchazón en el sitio de la inyección</p> <p>-Poco frecuentes: rash cutáneo en el sitio de la inyección</p> <p>Generales:</p> <p>-Frecuentes: fatiga, fiebre transitoria, cefalea, diarrea, tos, disnea.</p> <p>-Poco frecuentes: náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, somnolencia, mareos, anorexia.</p>	<p>Dolor en el lugar de la inyección, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, dolor articular, fiebre, hinchazón en el lugar de la inyección, enrojecimiento en el lugar de la inyección, náuseas, malestar y linfadenopatía</p>	<p>Muy frecuentes: Sensibilidad, dolor, calor, picor o moratón en el lugar de la inyección, fatiga, escalofríos, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mialgia, artralgia.</p> <p>Frecuentes: Hinchazón o enrojecimiento en el lugar de la inyección, fiebre (≥ 38 °C).</p> <p>Poco frecuentes: Linfadenopatía, apetito disminuido, mareo, dolor abdominal, hiperhidrosis, prurito, exantema.</p> <p>Muy raros: trastorno neuroinflamatorio (mielitis transversa).</p>

EPIDEMIOLOGICA

Evento coincidente.

Son frecuentemente malinterpretados como causados por la vacunación, debido a que algunas enfermedades pueden coincidir con el periodo durante el cual se administra una vacuna. Esto ocurre sobre todo con vacunas nuevas recién introducidas al programa. Por Ej. durante la vacunación para COVID 19 algunas personas estaban incubando la enfermedad en el momento que fueron vacunadas, el evento erróneamente se atribuyó a la vacuna (*ninguna de las vacunas administradas actualmente es de virus vivo, por lo cual es imposible que ellas generen enfermedad*)

Errores del programa.

Se debe a errores o problemas técnicos del personal de salud vacunador, usualmente en la preparación del biológico por ejemplo si es liofilizada usar otro diluyente, congelar una vacuna como la Aztrazeneca o Sinopharm que deben conservarse a 2-8 grados centígrados, su administración congelada puede producir que la vacuna no sea efectiva. Por otro lado, errores de la técnica de aplicación, por Ej. las vacunas actuales contra COVID 19 se aplican en región deltoidea, su aplicación muy cerca de la articulación puede generar una sinovitis. Una forma de evitar estos errores es capacitar adecuadamente al personal vacunador o las brigadas. Las consecuencias de los errores técnicos pueden ser infecciosas o no infecciosas.

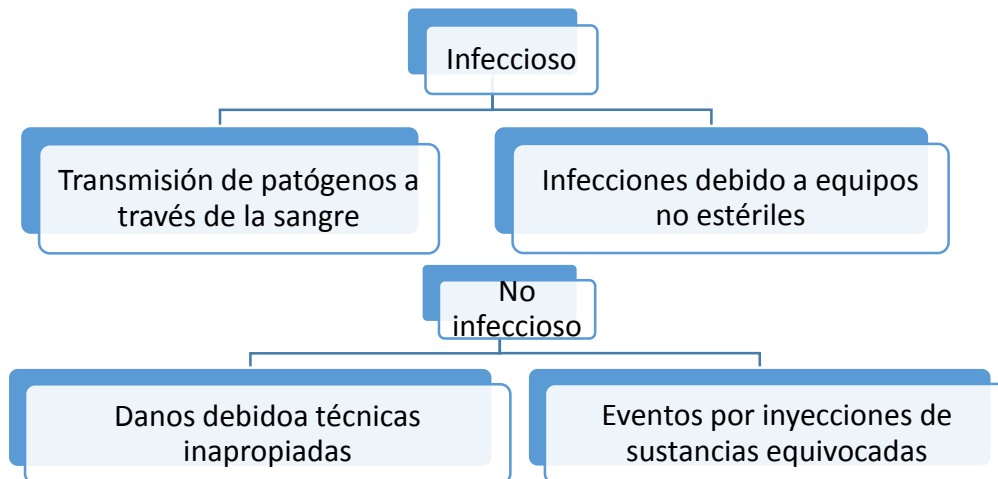


Figura 32. Errores de programa Causal.

Después de la investigación clínica y epidemiológica se concluye que la reacción adversa se debió a uno de los componentes de la vacuna, por Ej. una reacción anafiláctica a un componente específico de la vacuna como los antibióticos o preservantes. En las vacunas contra COVID 19, Pfizer informó en la fase de comercialización (fase IV) reacciones anafilácticas en una proporción aproximada de 10/ 1000.000 de dosis. Una forma de evitar estos es indagar por alergias graves previas a alguno de los componentes.

Desconocido.

Después de la investigación clínica y epidemiológica no se puede determinar con precisión el origen del evento adverso.

SEGUIMIENTO E INVESTIGACIÓN

Se debe dar seguimiento e investigación a todos los ESAVIS moderados y graves, todas las defunciones que ocurran dentro de los 30 días posteriores a la vacunación, todos los casos de hospitalización relacionados con la aplicación de vacunas dentro de los 30 días posteriores a la vacunación (el 90% de los eventos adversos se producen en este plazo, después de este tiempo es poco probable que existan). Durante el estudio clínico epidemiológico de un ESAVI deben realizarse las siguientes acciones:

- Entrevista al personal de salud (vacunador y médico tratante, que deben hacer un informe detallado del evento), los vacunados y familiares de los vacunados.
- Revisión de la historia clínica.
- Se deben realizar pruebas de laboratorio.
- Se debe hacer una búsqueda activa de eventos similares a través de una encuesta de campo.
- Supervisión de la cadena de frío.
- Aseguramiento del lote involucrado.
- Muestreo de vacunas.

El estudio y reporte de los eventos adversos es como se ve en la figura 34:



Figura 33. Estudio y reporte de ESAVIS

Muchas veces los eventos adversos no son informados por temor del personal de salud a que de hagan evidentes algunas fallas en el manejo de las vacunas, mal llenado de formularios o errores técnicos.

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS

Todas las vacunas contra la COVID-19 estudiaron su seguridad durante la fase clínica de investigación (Fase I a III), que son parte de los requisitos para obtener la autorización de producción y comercialización. Todas las vacunas recibieron autorizaciones de emergencia, es decir, con resultados parciales de la Fase III, debido a la premura y presión internacional. Sin embargo, es importante remarcar que todas las fases de estudio fueron cumplidas de acuerdo a norma, para acelerar la investigación se realizaron fases I/II y II/III superpuestas que acortaron el proceso. Durante la fase clínica en general se observaron eventos adversos leves.

El seguimiento durante la fase de comercialización (Fase IV) puede evidenciar problemas poco frecuentes, que no se observaron en las fases clínicas, por lo que se requiere entrenamiento para observar, informar y comunicar una vez comercializada una vacuna, más aún cuando se están usando diferentes plataformas de vacuna como es el caso de Bolivia.

La seguridad de las vacunas y la vacunación abarca tanto a las características de los productos, como a su forma de aplicación. La calidad de las vacunas esta supervisada por autoridades sanitarias, quienes controlan las prácticas de fabricación (antes de su autorización en el país), antecedentes clínicos y el control de calidad de cada lote. El objetivo de una vacuna es alcanzar el máximo grado de protección con la menor aparición de reacciones adversas, pero es importante mencionar que no existe una vacuna 100% eficaz con 0% de efectos adversos.

a. Eventos adversos más frecuentes de las vacunas contra la COVID-19 administradas en nuestro país (Sputnik V, Sinopharm, AstraZeneca y Pfizer), son los siguientes:

1) Locales, como dolor, induración local y eritema en el sitio de aplicación

2) Generales, como fiebre, estado pseudogripal con cefalea, artralgias y mialgias, náuseas, vómitos, mareos. En muy pocos casos se evidenció adenopatía regional. Con la vacuna AstraZeneca se informaron eventos trombóticos inusuales después de millones de dosis aplicadas, que después de un análisis se concluyó que el beneficio sigue siendo mayor al riesgo, por otro lado, la COVID-19 per se puede producir estados de hipercoagulabilidad y riesgo de enfermedad grave, por lo tanto, la OMS recomienda su uso.

La probabilidad de anafilaxia está calculada en 1/1000.000 de dosis a alguno de los componentes con casi todas las vacunas, para esto el personal de salud debe estar entrenado primero para reconocer un probable choque anafiláctico y segundo realizar los primeros auxilios en la atención por lo cual siempre se debe contar con: adrenalina (medicamento de primera línea en el manejo de anafilaxia), oxígeno, soluciones cristaloides.

Contraindicaciones de las vacunas contra COVID 19

Una contraindicación para el uso de vacunas en general y para las vacunas contra COVID 19 es historia de alergia a uno de los componentes de la vacuna o historia de alergia grave anterior (que requirió internación o uso de adrenalina como tratamiento).

Las personas que presentaron alergia grave a la primera dosis no deben recibir la segunda dosis.

Por otro lado, la precaución es una condición de la persona que puede tener un riesgo aumentado de reacción seria a la vacuna o puede estar comprometida su respuesta inmunitaria (uso de suero de plasma convaleciente). Son circunstancias en que no está contraindicada la vacuna, pero en las que deberá evaluarse cuidadosamente su aplicación. Los beneficios deberán superar los posibles efectos post-vacunales, por Ej. Las personas con trombocitopenia crónica o trastornos de la coagulación en general deben tener precaución con cualquier inyección IM, por lo cual es mejor asegurarse con exámenes de laboratorio la normalidad de los parámetros mencionados. Las personas que recibieron plasma de paciente convaleciente deben esperar por lo menos 3 meses para vacunarse.

Son falsas contraindicaciones alergia a la penicilina, alergia alimentaria, alergias menores, asma, estar tomando algún antimicrobiano.

FARMACOVIGILANCIA

Los principales objetivos de vigilancia post comercialización de las vacunas, especialmente las recientemente introducidas al PAI son:

- Determinar si el incidente médico que se reporta es causado o no por la vacuna involucrada.
- Determinar la existencia o no de una relación causal entre ciertos eventos médicos y ciertas vacunas.
- Proveer información que reafirme el perfil de seguridad de las vacunas recientemente autorizadas.
- Vigilar el incremento o disminución de un EVENTO con vacunas recientemente autorizadas.
- Detectar eventos de rara ocurrencia y que puedan tener asociación, como: fenómenos trombóticos con la vacuna AstraZeneca.
- Monitorizar seguridad por lotes.
- Identificar potenciales factores de riesgo para presentar un evento.

- Prevenir pérdida de confianza en las vacunas, bajas coberturas de vacunación y pueden provocar brotes.

¿Qué ESAVIS deben comunicarse por parte de los efectores de salud?

- Todos los casos de linfadenitis por BCG
- Todos los abscesos en el sitio de inyección
- Todas las muertes que se piensen puedan estar relacionadas a la inmunización.
- Todos los casos que requieren hospitalización y que se piensen puedan estar relacionadas a la inmunización
- Otros incidentes severos o inusuales que se piensen puedan estar relacionadas a la vacuna.
- Toda situación durante la inmunización que pueda haber motivado o generado un efecto adverso (ejemplo error durante la aplicación, tales como utilización de solventes no apropiados, agujas incorrectas, vías de aplicaciones equivocadas, la aplicación de sobredosis).
- Todos los eventos que afecten a grupos de personas.

La notificación habitualmente se debe realizar dentro de las primeras 24 horas en los casos de ESAVI grave y dentro de la primera semana en el resto. Se debe llenar la ficha correspondiente, realizar la denuncia del caso al programa de inmunizaciones de cada SEDES (PAI regional), y este último, notificara el caso al PAI de nivel nacional. En este último estrato, los ESAVIS son analizados y clasificados por una Comisión Nacional de ESAVI conformada por personas del Ministerio de Salud y Deportes del país, Sociedades Científicas, laboratorios de referencia y Organismos Internacionales como OPS, etc.

La notificación de ESAVIS la deben hacer: cualquier persona del sistema de salud que detecte un caso.

Los pasos que se deberían seguir frente a un ESAVI son los siguientes

- 1) En primer lugar se debe verificar la información. El trabajador de salud deberá dar información al propio paciente o sus familiares si es un paciente pediátrico. Debe darse la atención o derivación inmediata del vacunado según su estado.
- 2) Luego completar la ficha de notificación ESAVI.

3) Las notificaciones deben ser enviadas a la brevedad posible a los PAI regionales de cada departamento. Los ESAVI graves, deben notificarse inmediatamente o máximo dentro de las 24 h de ocurridos, el resto dentro de la semana.

4) Los PAI regionales las remitirán al Programa Nacional de Inmunizaciones que derivará toda la información la autoridad regulatoria local.

5) El Comité Nacional de Inmunizaciones efectuará una evaluación solo de los ESAVI graves o moderados para establecer si se requieren las acciones correctivas. (Modificación de los prospectos, la retirada del mercado de un determinado lote y hasta la suspensión de la autorización de comercialización, lo cual es informado a través de la AGEMED. Hasta que no se concluya la investigación resultará imposible determinar las causas de los eventos. Estos podrían estar relacionados con problemas operativos del programa (error programático), con la vacuna, no guardar relación con esta o ser de causa desconocida.

18. SITUACIONES ESPECIALES

Orientaciones generales para todas las personas con VIH

La información disponible en la actualidad no especifica, de manera general, que el curso de la COVID-19 en personas con VIH difiera de aquellas personas que no tienen VIH. No hay pruebas sólidas de que las personas que viven con el VIH tengan un riesgo especialmente elevado de contraer COVID-19.

“Esto no significa que las personas que viven con el VIH deben considerar el riesgo de adquirir COVID-19 a la ligera, por el contrario, deben tomar todas las precauciones para protegerse” (ONUSIDA, 2020).

La infección por COVID-19 es una enfermedad respiratoria grave y todas las personas que viven con el VIH deben tomar todas las medidas preventivas recomendadas para minimizar la exposición y prevenir la infección por el virus que causa COVID-19.

La evidencia acumulada sobre la infección por la COVID-19 muestra mayor riesgo de complicaciones y mortalidad en las personas mayores de 60 años y pacientes con diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular o enfermedad pulmonar, en consecuencia, las personas con VIH que presentan comorbilidades como enfermedades cardiovasculares o condiciones pulmonares, diabetes o hipertensión aumentan el riesgo de un curso más grave de la enfermedad producida por COVID-19.

Riesgo para las personas que viven con VIH

De acuerdo con ONUSIDA y OPS:

- Si la persona se encuentra con tratamiento antirretroviral para el VIH y está clínica e inmunológicamente estable, no hay evidencia hasta el momento que indique que exista mayor riesgo de presentar síntomas graves de COVID-19 que la población general.
- El riesgo de que las personas con VIH se enfermen gravemente es mayor en:
 1. Un recuento inicial de CD4 (al diagnóstico) inferior a 200 células/mm³,

2. Un recuento de CD4 actual inferior a 350 células/mm³ o
 3. La presencia de una comorbilidad (edad mayor a 60 años, sexo masculino, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, enfermedades pulmonares crónicas, obesidad y diabetes).
- Si la persona con VIH no toma tratamiento antirretroviral de manera regular, puede tener un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19.

Dado este contexto se recomienda:

- Garantizar que reciban un suministro adecuado de terapia antirretroviral para VIH. Los procedimientos vigentes permiten la entrega mensual y bimensual e inclusive mayor, dependiendo de las circunstancias propias del paciente, las que deben ser evaluadas por el personal médico de CDVIR/CRVIR.

Si los inhibidores de la proteasa ya no forman parte del régimen ARV de una persona con VIH, no deberá cambiarse su régimen para incluir un inhibidor de proteasa como opción para prevenir o tratar la COVID-19.

Seguir todas las recomendaciones para la prevención de la COVID-19, que incluyen el distanciamiento físico, uso de barbijo, la higiene adecuada de las manos, vacunación y las recomendaciones que se vayan actualizando de forma permanente.

- Evaluar los riesgos y beneficios de las visitas de monitoreo clínico y laboratorio a los establecimientos de salud considerando el contexto de la transmisión local de la COVID-19 y el estado de VIH de la persona, tomando en cuenta el recuento de células CD4, carga viral del VIH y salud en general.
- A las personas que tienen una carga viral suprimida del VIH y se encuentran en salud estable, las visitas médicas y de laboratorio de rutina deberán posponerse en la medida que sea posible.
- Si la persona con VIH se encuentra en periodo de gestación, se debe tomar en cuenta que en esta situación aumenta la susceptibilidad a las infecciones respiratorias virales, incluyendo por COVID-19, por lo que el riesgo de enfermedad grave, morbilidad o mortalidad con COVID-19 puede ser mayor, en

estos casos se deben seguir los protocolos vigentes para la prevención y atención de COVID-19. Los hallazgos de estudios en mujeres embarazadas, no mostraron evidencia de transmisión vertical de COVID-19, aunque se ha descrito al menos un caso en neonatos.

- La evidencia disponible muestra que los niños tienen menos probabilidades de enfermarse gravemente con la infección por COVID-19; sin embargo, pueden existir subpoblaciones de niños con mayor riesgo de complicaciones más graves asociadas a esta enfermedad, como niños con patología pulmonar subyacente y condiciones comprometedoras del sistema inmunológico que se asociaron con resultados más graves.
- Los niños con VIH deben tener todas sus vacunas al día, de acuerdo con el esquema de vacunación actualizado del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) del Ministerio de Salud y Deportes, incluyendo las que se administran contra la influenza y el neumococo. Se recomienda consultar las directrices para la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas en niños expuestos al VIH.

Orientaciones generales para personas con VIH con sospecha de COVID19.

- Las personas con VIH deben poner en práctica las recomendaciones para seguir el flujo de diagnóstico y mantener el autoaislamiento correspondiente. Deben comunicarse con su médico tratante para informar su situación, principalmente sobre cuántos medicamentos antirretrovirales y otros medicamentos esenciales que tiene disponibles.
- El personal de salud, debe verificar que los pacientes tengan suministros adecuados de todos los medicamentos y acelerar los reabastecimientos adicionales, según sea necesario.
- Diseñar un plan para evaluar a los pacientes que desarrollan síntomas relacionados con COVID-19, incluyendo su posible transferencia a un centro de atención médica para la atención relacionada con la COVID-19. Este plan debe

ser diseñado por los programas departamentales y CDVIR/CRVIR, o centros de atención de acuerdo con el contexto local.

Orientaciones generales para el manejo de personas con VIH que desarrollan COVID-19

- Si la hospitalización no es necesaria, la persona con VIH deberá:
- Cumplir con el protocolo de tratamiento ambulatorio para COVID 19.
- Realizar seguimiento médico continuo e informar si los síntomas progresan (por ejemplo, fiebre sostenida por más de dos días, incremento de la dificultad respiratoria, etc.).
- Continuar con la terapia antirretroviral y otros medicamentos prescritos.

Si la persona con VIH está hospitalizada:

- Se continuará con la terapia antirretroviral (TARV) para VIH, garantizando que los medicamentos estén disponibles. Se debe evitar la sustitución de medicamentos antirretrovirales.
- Para pacientes en estado crítico que requieren alimentación por sonda, algunos medicamentos antirretrovirales están disponibles en formulas líquidas y algunas píldoras pueden molerse. Los médicos deben consultar a un especialista en VIH para evaluar la mejor manera de que un paciente con un tubo de alimentación continúe con un régimen eficaz de terapia ARV. La información puede estar disponible también en la etiqueta del medicamento.
- Actualmente no existe un tratamiento antiviral aprobado para COVID-19. Varios medicamentos de investigación y comercializados están siendo evaluados en ensayos clínicos para tratar el COVID-19.
- Para los pacientes que reciben tratamiento contra COVID-19, los médicos evaluarán el potencial de interacciones farmacológicas entre el tratamiento por COVID-19, la terapia antirretroviral y otros medicamentos.

- Es probable que el distanciamiento físico y el aislamiento, pudieran influir en la salud mental y exacerbar el consumo de sustancias en algunas personas, en tal situación el personal de salud debe evaluar y abordar estas complicaciones y organizarán consultas adicionales, de ser posible con el trabajo conjunto de los Grupos de Autoapoyo Mutuo (GAM) y los Promotores Educadores Pares (PEP).
- Las opciones de TeleSalud, incluidas las llamadas telefónicas, deberán considerarse para visitas de rutina y para visitas de clasificación para pacientes.
- **Vacunación para la COVID-19 en personas que viven con VIH**
- De acuerdo con la información de ONUSIDA, las vacunas contra la COVID-19, que están en fase de desarrollo o que ya han sido aprobadas se consideran seguras para la mayoría de la población incluyendo a las personas que viven con VIH; por lo que no hay evidencia que demuestre que este grupo poblacional deba rechazar la vacuna.

Las personas que viven con VIH, en Bolivia, constituyen un grupo priorizado y deben seguir los protocolos de vacunación vigentes en el país. Después de ser vacunadas, las personas deben mantener las medidas de prevención, incluyendo distanciamiento físico, uso de barbijo, higiene de manos y otras disposiciones municipales, departamentales y nacionales frente a la COVID-19.

La vacunación contra la COVID-19 aporta a las personas que viven con VIH los mismos beneficios que a la población general, contribuyendo a:

- i) Prevenir los casos graves de infección por el virus SARS-CoV-2; y,
- ii) Reducir de manera potencial la transmisión del virus.

Se recomienda a las personas que viven con VIH mantener su tratamiento antirretroviral.

Se recomienda que toda persona que vive con VIH indistintamente del recuento laboratorial de CD4, debe recibir la vacuna contra la COVID-19, tomando en cuenta el seguimiento ante cualquier efecto secundario que se pueda presentar, de acuerdo a protocolo general.

19. ANEXOS

ANEXO ° 1

EQUIPOS BÁSICOS DE PROTECCIÓN PERSONAL Y BIOSEGURIDAD EN PERSONAL DE SALUD QUE ATIENDE PACIENTES CON COVID-19

La clave para la selección y el uso adecuado de los Equipos de Protección Personal (EPP) es comprender los peligros y los riesgos de exposición. Algunos de los factores importantes para evaluar estos riesgos en los establecimientos de salud incluyen la fuente, los modos de transmisión, los tipos de contacto, la duración y el tipo de tareas que debe realizar el usuario del EPP.

OBJETIVO DE USO DE EPP: Limitar la transmisión de persona a persona, Reducir las infecciones secundarias, Prevenir la transmisión a través de eventos de riesgo.

MECANISMO DE TRANSMISIÓN DE COVID-19: Es similar a otros coronavirus (SARS-CoV y el MERS-CoV), principalmente a través de:

- ✓ **Gotas y Fómites.** Lo que implica básicamente que su transmisión se realiza por gotas mayores a 5 μm , en este entendido y con relación al uso de elementos de protección para transmisión respiratoria por gotas, el elemento básico necesario para prevenir la transmisión de SARS-CoV-2 es: la mascarilla quirúrgica (barbijo común).
- ✓ **Transmisión aérea.** Su transmisión se realiza por núcleo de gota (< 5 μm), podría ser posible en circunstancias y lugares específicos donde se efectúen procedimientos o se administren tratamientos que generen aerosoles, el elemento básico necesario para prevenir la transmisión de SARS-CoV-2 es: respirador N-95 ó mascarilla FFP2.

A partir de los mecanismos de transmisión descritos es **FUNDAMENTAL ORGANIZAR E IMPLEMENTAR UN ADECUADO Y EFECTIVO SISTEMA DE TRIAJE DE PACIENTES** para *definir adecuadamente el tipo y lugar de atención que requiera el paciente al ingreso al establecimiento de salud para disminuir el riesgo de transmisión al personal de salud y optimizar el uso de EPP.*

CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE TRANSMISIÓN DE COVID-19: Las características y tipo de actividad asistencial que desarrolle el personal de salud que realice la atención al caso sospechoso o confirmado con COVID-19, así como la elección del uso de EPP irá relacionada con los riesgos a los que este expuesto el personal de salud.

En este sentido se realizan las siguientes **RECOMENDACIONES** con base en los riesgos de exposición y transmisión de COVID-19:

a) Situaciones de Riesgo Alto:

Atención y procedimientos a pacientes sospechosos o confirmados de COVID -19 en Unidades de Terapia Intensiva e Intermedia, Procedimientos generadores de aerosoles, toma de muestras respiratorias (hisopado nasal, faríngeo).

Se recomienda ambiente (Habitación individual) con una infraestructura que considere un acceso restringido, recomendado el uso de presión negativa o en su defecto utilizar sistemas de extracción de aire que permitan, como mínimo, 6-12 recambios de aire por hora o ventilación al exterior del establecimiento. (Ventanas).

Equipos de Protección Personal Básicos: Aplicar medidas de precaución de contacto y aéreo que incluye Gorro, Guantes (2), Antiparras, Mascara Facial, bata, botas, respirador N-95.

b) Situaciones de Riesgo Moderado:

- Áreas de Triage de pacientes respiratorios, atención a pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19 hospitalizados, con procedimientos o actividades que NO generen aerosoles.

Se recomienda ubicar al paciente en habitación individual o en una misma habitación con otros pacientes con el mismo diagnóstico y agente etiológico (Aislamiento en cohorte) bajo las siguientes condiciones: asegurando a su alrededor un área de al menos 1,5 metros (entre paciente y paciente), el uso sistemas de extracción de aire que permitan, como mínimo 6-12 recambios de aire por hora en dichos ambientes o ventilación al exterior del establecimiento (Ventanas).

Equipos de Protección Personal: Aplicar medidas de precaución estándar (*guantes, bata, lentes*) con *pijama quirúrgico, gorro, botas, respirador N-95 o mascarilla quirúrgica si no se dispone con el respirador acorde a normas de la OMS y máscara facial.*

c) Situaciones de Riesgo Estándar:

Salas o unidades donde no se atiendan pacientes respiratorios y no se generen aerosoles.

Se recomienda aplicar sistemas de triaje, uso sistemas de extracción de aire en consultorios y salas de espera o ventilación al exterior del establecimiento (ventanas). Evitar concentración de pacientes. Equipo de Protección Personal Básico: Aplicar precauciones universales y *bata clínica (mandil), mascarilla quirúrgica (barbijo común), máscara facial (recomendado) o gafas con protección lateral.*

“SE PUEDE PRODUCIR TRANSMISIÓN POR GOTAS A TRAVÉS DE FÓMITES EN EL ENTORNO INMEDIATO DE UNA PERSONA INFECTADA. *Por consiguiente, la COVID-19 se puede contagiar por contacto directo con una persona infectada y, de forma indirecta, **POR CONTACTO CON SUPERFICIES QUE SE ENCUENTREN EN SU ENTORNO INMEDIATO O CON OBJETOS QUE HAYA UTILIZADO** (por ejemplo, ropa de trabajo, accesorios de uso personal, etc.)”*

ANEXO 02

USO EXTENDIDO Y REUTILIZACIÓN LIMITADA DE RESPIRADORES N-95

Este documento recomienda prácticas para el uso prolongado y reutilización limitada de los respiradores de máscara filtrante N-95 con certificación NIOSH.

El **USO EXTENDIDO** se refiere a la práctica de usar el mismo respirador N-95 para encuentros repetidos de contacto cercano con varios pacientes, sin quitar el respirador entre encuentros de pacientes. En este sentido las consideraciones para uso extendido de respiradores N-95 son las siguientes:

- ✓ Se recomienda el uso de un protector (máscara) facial limpiable sobre un respirador N-95 o uso de barbijo quirúrgico sobre un respirador N-95 para reducir la contaminación de la superficie y extender su vida útil.
- ✓ Realice la higiene de las manos con agua y jabón o un desinfectante para manos a base de alcohol antes y después de tocar o ajustar el respirador.
- ✓ Deseche cualquier respirador que esté dañado.
- ✓ Al terminar la actividad asistencial elimine el barbijo quirúrgico usado sobre el respirador N-95 y descontamine el protector (máscara) facial limpiable y aplique técnica de reusó limitado con el respirador N-95 empleado en la jornada.

REUTILIZACIÓN LIMITADA se refiere a la práctica de usar el mismo respirador N-95 para múltiples encuentros con pacientes. Debido a que los coronavirus pierden su viabilidad significativamente después de 72 horas, los CDC sugieren que los respiradores se pueden reutilizar hasta 5 veces con la siguiente estrategia:

- ✓ *Rotación del respirador N-95:* rote su uso todos los días, almacene el respirador durante el tiempo suficiente para que el virus ya no sea viable (> 72 horas). Se esperará una total de 4 días para la nueva utilización del respirador N-95, por lo cual al 5to día del primer uso ya podrá ser empleado nuevamente por el personal de salud. El almacenamiento adecuado para esta técnica requiere un recipiente limpio y transpirable como una bolsa de papel entre usos.

ANEXO ° 3

VESTIMENTA EN INSTITUCIONES DE SALUD.

- El uniforme sanitario (mandil, bata, pijama quirúrgico, lentes, zapatillas, etc.) es exclusivamente para el centro asistencial donde realice su actividad profesional. No debe ir de uno a otro servicio de salud (hospital, consultorio privado, etc.) con el mismo uniforme.
- El uso y cambio del uniforme hospitalario debe realizarse al ingreso y salida de su horario laboral. (No deberá ingresar o salir del hospital con su uniforme).
- De utilizar equipos de EPP de uso y propiedad personal, los mismos deberán ser específicos para la institución, y deberá vigilar el cumplimiento adecuado de las normas de desinfección de su material.
- Uso de mandil, bata, etc. debe utilizarse completamente cerrado.
- Retirar el mandil al ingresar a un servicio dentro del hospital.
- La camisa y pantalón (pijama quirúrgico) usados en el quirófano, recuperación anestésica y sala de partos, debe ser de uso exclusivo para esta área.
- El personal debe utilizar uniforme limpio y ropa de trabajo de uso exclusivo en el hospital.
- Considere que puede transportar agentes infecciosos (fómite). El calzado debe ser cerrado que cubra completamente los pies.
- Todo el personal debe asegurar su pelo largo. No debe portar anillos, brazaletes, reloj de puño, collares y otros accesorios en cara manos, cuello y cabello.
- Mantenga las uñas cortas y limpias.
No utilice uñas postizas o esmalte de uñas durante el cuidado directo de pacientes.

ANEXO 04

PROTOCOLO PARA LA HIGIENE RESPIRATORIA Y ETIQUETA DE LA TOS

Todas las personas con síntomas de infección respiratoria deben implementar lo siguiente:

- Al toser o estornudar, cúbrase la boca y la nariz con el codo flexionado o con un pañuelo desechable; tire el pañuelo inmediatamente y lávese las manos con agua y jabón o frote las manos con un desinfectante a base de alcohol.
- Utilizar mascarilla quirúrgica (barbijo). No reutilice el barbijo. Tras utilizar la mascarilla o barbijo, tírelo a un basurero y lávese las manos con agua y jabón o frote las manos con un desinfectante a base de alcohol.
- Realizar el lavado de manos frecuente con agua y jabón.
- Mantenga al menos 1,5 metros de distancia entre usted y las demás personas, así evitará contagiar a otros, particularmente aquellas que tosen, estornuden y tengan fiebre.
- Evite tocarse los ojos, la nariz y la boca. Las manos tocan muchas superficies que pueden ser contaminadas con el virus. Si se toca los ojos, la nariz o la boca con las manos contaminadas, puede transferir el virus de la superficie a sí mismo, y viceversa.

Todas las personas en general, medidas de protección básicas:

- Lávese las manos con frecuencia con agua y jabón o frote las manos con un desinfectante a base de alcohol.
- Adopte medidas de higiene respiratoria. Al toser o estornudar, cúbrase la boca y la nariz con el codo flexionado o con un pañuelo; tire el pañuelo
- inmediatamente y lávese las manos con frecuencia con agua y jabón o frote las manos con un desinfectante a base de alcohol.

- Mantenga el distanciamiento social al menos 1,5 metros de distancia entre usted y las demás personas, particularmente aquellas que tosan, estornuden y tengan fiebre.
- Evite tocarse los ojos, la nariz y la boca. Las manos tocan muchas superficies que pueden estar contaminadas con el virus. Si se toca los ojos, la nariz o la boca con las manos contaminadas, puede transferir el virus de la superficie a sí mismo.
- Si usted tiene síntomas respiratorios leves y ningún antecedente de viaje a países afectados por la enfermedad, practique cuidadosamente una higiene respiratoria y de manos básica y quédese en casa hasta que se recupere, si es posible.

ANEXO ° 5:

REGLAMENTO DEL COMITÉ DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA

El Ministerio de Salud y Deportes, cuenta con el Reglamento del Comité de Vigilancia Epidemiológica, con Resolución Ministerial N 26 C – 2008, por lo cual todo hospital debe contar con el comité respectivo, como lo menciona en el documento.

La implementación y funcionamiento del Comité de Vigilancia Epidemiológica tiene como propósito contribuir a mejorar la calidad de la atención de los servicios, realizando acciones de asesoramiento, seguimiento, monitoreo y evaluación en el cumplimiento de la normativa y de prevención para disminuir el riesgo de adquirir una infección, en los pacientes, personal de salud y visitantes que acuden a un Establecimiento de Salud.

El Comité de Vigilancia Hospitalaria: por R.M. N° 0855 del 18 de noviembre del 2005, en su Artículo Primero Crea el Comité de Vigilancia Hospitalaria en todos los hospitales como ente asesor del Director, Artículo Segundo se crean los Subcomités operativos de los hospitales:

- SUBCOMITÉ DE BIOSEGURIDAD,
- SUBCOMITÉ DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD (IAAS),
- SUBCOMITÉ DE RESIDUOS HOSPITALARIOS,
- SUBCOMITÉ DE ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

El objetivo de los subcomités de asesoramiento es:

- Orientar las actividades dirigidas a modificar el comportamiento de las tendencias de morbilidad y mortalidad hospitalaria y atenuar el impacto negativo.
- Elaborar y promover intervenciones preventivas dirigidas a los grupos más susceptibles.
- Definir estrategias, planificar y dirigir intervenciones para el control y la prevención de infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS).

- Evaluar y medir el impacto en el manejo de residuos, bioseguridad e infecciones nosocomiales.
- En este sentido los Comités de Vigilancia Epidemiológica y sub comités operativos, se constituyen en co-responsables directos del proceso de atención y respuesta nacional frente a la Pandemia de COVID-19.

20. BIBLIOGRAFIA

- Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Belizna C, Selva-O'callaghan A, Pardos-Gea J, Quintana A, Mekinian A, Anunciacion-Llunell A, Miro-Mur F (2020) Immunomodulatory therapy for the management of severe COVID-19. Beyond the anti-viral therapy: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 19:102569
- Allegra A, Di Gioacchino M, Tonacci A, Musolino C, Gangemi S (2020) Immunopathology of SARS-CoV-2 infection: immune cells and mediators, prognostic factors, and immune-therapeutic implications. *Int J Mol Sci* 21:4782
- Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C (2020) Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol* 99(9):1953–1965
- Banu N, Panikar SS, Leal LR, Leal AR (2020) Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: therapeutic implications. *Life Sci* 256:117905
- Barkauskas CE, Cronce MJ, Rackley CR, Bowie EJ, Keene DR, Stripp BR, Randell SH, Noble PW, Hogan BL (2013) Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J Clin Invest* 123:3025–3036
- Birra D, Benucci M, Landolfi L, Merchionda A, Loi G, Amato P, Licata G, Quartuccio L, Triggiani M, Moscato P (2020) COVID 19: a clue from innate immunity. *Immunol Res* 68:161–168.
- Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S (2016) Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 19:181–193
- Channappanavar R, Perlman S (2017) Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and Immunopathology. *Semin Immunopathol* 39:529–539
- Cicco S, Cicco G, Racanelli V, Vacca A (2020) Neutrophil extracellular traps (NETs) and damage-associated molecular patterns (DAMPs): two potential targets for COVID-19 treatment. *Mediators Inflamm* 2020:7527953
- Clark IA (2007) The advent of the cytokine storm. *Immunol Cell Biol* 85:271–273
- Gao YM, Xu G, Wang B, Liu BC (2020) Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: a narrative review. *J Intern Med*
- Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G (2020) Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: a novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta* 507:167–173
- Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, Liu FF, Zhang K, Zhang C (2014) Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1–7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 11:413–426
- Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I (2020) COVID-19 cytokine storm: the anger of inflammation. *Cytokine* 133:155151

- Miesbach W, Makris M (2020) COVID-19: coagulopathy, risk of thrombosis, and the rationale for anticoagulation. Clin Appl Thromb Hemost 26:1076029620938149.
- Patel VB, Clarke N, Wang Z, Fan D, Parajuli N, Basu R, Putko B, Kassiri Z, Turner AJ, Oudit GY (2014) Angiotensin II induced proteolytic cleavage of myocardial ACE2 is mediated by TACE/ADAM-17: a positive feedback mechanism in the RAS. J Mol Cell Cardiol 66::167–176.
- Tseng YH, Yang RC, Lu TS (2020) Two hits to the renin-angiotensin system may play a key role in severe COVID-19. Kaohsiung J Med Sci 36::389–392
- Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM (2004) ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. Trends Pharmacol Sci 25::291–294
- Yang L, Liu S, Liu J, Zhang Z, Wan X, Huang B, Chen Y, Zhang Y (2020) COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. Signal Transduct Target Ther 5::128.
- Outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): increased transmission beyond China – fourth update, RAPID RISK ASSESSMENT, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), 14 February 2020.
- Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), 16-24 February 2020. La Misión Conjunta estuvo compuesta por 25 expertos nacionales e internacionales de China, Alemania, Japón, Corea, Nigeria, Rusia, Singapur, los Estados Unidos de América y la OMS. La Misión Conjunta estuvo encabezada por el Dr. Bruce Aylward de la OMS y el Dr. Wannian Liang de la República Popular de China.
- Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China, January 1 to January 28, 2020, Dawei Wang, MD; Bo Hu, MD; Chang Hu, MD; Fangfang Zhu, MD; Xing Liu, MD; Jing Zhang, MD; Binbin Wang, MD; Hui Xiang, MD; Zhenshun Cheng, MD; Yong Xiong, MD; Yan Zhao, MD; Yirong Li, MD; Xinghuan Wang, MD; Zhiyong Peng, MD, JAMA Published online February 7, 2020, American Medical Association
- Ministerio de Salud de Bolivia. Guía nacional de manejo del COVID – 19 Versión mayo 2020. Unidad de Epidemiología – DGSS - Ministerio de Salud; 2020
- Interpretation of diagnostic tests for the SARS-Cov-2 virus Irma Virginia Díaz-Jiménez.
- Virología molecular en México: Implementación del diagnóstico molecular del SARS-Coronavirus Claudia Charles-Niño,* María de Lourdes Garza-Rodríguez,* Javier Ramos-Jiménez,* Ana María Rivas-Estilla.
- OPS, Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19, julio 2020.
- Organización Mundial de la Salud. Pruebas diagnósticas para el SARS-CoV-2. Orientaciones provisionales. 11 de septiembre de 2020. Ginebra: OMS; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/335830/WHO-2019-nCoV-laboratory-2020.6-spa.pdf>.
- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333968/WHO-2019-nCoV-IHR_Quarantine-2020.3-pa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332083/WHO-2019-nCoV-Contact_Tracing-2020.1-pa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

- <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19/definiciones-casos-para-vigilancia>
- R. Bugarín González^a, J B. Martínez Rodríguez, La oxigenoterapia en situaciones graves, vol 35 nro 5, pag. 157 – 190 citado en <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-sumario-vol-36-num-5-X0210943300X84675>
- Organización Mundial de la Salud. Pulse oximetry: training material [Internet]. Ginebra: OMS; 2011 [Accedido el 24 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/patientsafety/safesurgery/pulse_oximetry/tr_material/en/
- Organización mundial de la salud, aspectos técnicos sobre el uso de oxímetros de pulso en el monitoreo de pacientes COVID 19. Disponible en https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52551/OPSHSSMTCOVID-19200029_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Guidance Tool: Prone Positioning of the Awake and Alert Adult COVID-19 Patient Document Owner: Health Professions Strategy & Practice Last Updated: February 2021 ECC Approved: 03/02/20211641h.
- Rubin GD, Haramati LB, Kanne JP, Schluger NW, Yim J-J, Anderson DJ, et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2020;S0012-3692(20)30673-5. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.003.
- Tabatabaei SMH, Talari H, Moghaddas F, Rajebi H. Computed Tomographic Features and Short-term Prognosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: A Single-Center Study from Kashan, Iran. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Apr;2(2):e200130.
- Català Forteza J. Tutorial sobre la Rx de tórax en el actual contexto de pandemia por COVID -19, indicaciones, hallazgos, informe y escala radiológica de valoración para el ingreso o alta del paciente (ERVI) y seguimiento. Available from: https://se-ram.es/images/site/TUTORIAL_CSI_RX_TORAX_-COVID-19_vs_4.0.pdf
- Warren MA, Zhao Z, Koyama T, Bastarache JA, Shaver CM, Semler MW, et al. Severity scoring of lung oedema on the chest radiograph is associated with clinical outcomes in ARDS. *Vol. 73, Thorax*. 2018. p. 840–6.
- Toussie D, Voutsinas N, Finkelstein M, Cedillo MA, Manna S, Maron SZ, et al. Clinical and Chest Radio-graphy Features Determine Patient Outcomes In Young and Middle Age Adults with COVID-19. *Radiology*. 2020;201754.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology [Internet]*. 2020 Feb 26;78(May):200642. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200642>
- Je rey P. Kanne, MD , Chest CT Findings in 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infections from Wuhan, China: Key Points for the Radiologist . *Radiology*.2020.pg.1-3
- Prokop M, van Everdingen W, van Rees T, Quarles H, Stöger L, Beenen L, Geurts B, Gietema H. *Radiology* 2020; 296(2):E97–E104.
- Simpson S, Kay F, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et all. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19:

Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology: Cardiothoracic Imaging 2020; 2(2):e200152.

- Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. Radiology. 2020;295:715–21.
- Tenforde MW ,Kim SS ,Lindsell CJ ,et al. ,Investigadores de la Red IVY ,Equipo de respuesta de CDC COVID-19 , Investigadores de la Red IVY. Duración de los síntomas y factores de riesgo para el regreso tardío a la salud habitual entre pacientes ambulatorios con COVID-19 en una red de sistemas de atención médica multiestatal: Estados Unidos, marzo-junio de 2020 . Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad del MMWR 2020 ; 69 : 993 - 8 . <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930e1.htm> . doi: 10.15585 / mmwr.mm6930e1 pmid: 32730238 CrossRefPubMedGoogle Académico
- BMJ 2021 ; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
- Yvonne M.J. Goërtz et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res 2020;6:00542-2020
- A.V. Raveendran, Rajeev Jayadevan, S. Sashidharan. Long COVID: An overview Diabetes Metab Syndr. 2021 May-June; 15(3): 869–875. Published online 2021 Apr 20. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
- Assaf G, Davis H, McCorkell L, et al. Un análisis de la encuesta prolongada de síntomas de COVID-19 realizada por el equipo de investigación dirigido por pacientes. Investigación dirigida por pacientes, 2020. <https://patientresearchcovid19.com/>
- Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603–605. doi:10.1001/
- Manejo del covid-19 posaguda en atención primaria. BMJ 2020 ; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Aging Clin Exp Res. 2020 Jun 11 : 1–8. doi: 10.1007/s40520-020-01616-x
- KW Miskowiak , S Johnsen , SM Sattler , S Nielsen , K Kunalan , J Rungby , T Lapperre , CM Porsber. Deficiencias cognitivas cuatro meses después del alta hospitalaria por COVID-19: patrón, gravedad y asociación con variables de enfermedad. Neuropsicofarmacología europea, volumen 46, 2021, págs. 39-48
- Shema Hameed , Heba Elbaaly, Catriona E. L. Reid, e al. Fuente: Radiology <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202543> Spectrum of Imaging Findings on Chest Radiographs, US, CT, and MRI Images in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with COVID-19
- Salazar de Pablo, G., Vaquerizo-Serrano, J., Catalan, A., Arango, C., Moreno, C., Ferre, F., Shin, J. I., Sullivan, S., Brondino, N., Solmi, M., & Fusar-Poli, P. (2020). Impact of coronavirus syndromes on physical and mental health of health care workers: Systematic review and meta-analysis. Journal of affective disorders, 275, 48–57. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.022>

- Montalvan, V., Lee, J., Bueso, T., De Toledo, J., & Rivas, K. (2020). Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clinical neurology and neurosurgery*, 194, 105921. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.105921>
- Chen, X., Laurent, S., Onur, O. A., Kleineberg, N. N., Fink, G. R., Schweitzer, F., & Warnke, C. (2020). A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *Journal of neurology*, 1–11. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3>
- Carrillo-Larco, R. M., & Altez-Fernandez, C. (2020). Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. *Wellcome open research*, 5, 94. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15917.1>
- Nepal, G., Rehrig, J. H., Shrestha, G. S., Shing, Y. K., Yadav, J. K., Ojha, R., Pokhrel, G., Tu, Z. L., & Huang, D. Y. (2020). Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Critical care (London, England)*, 24(1), 421. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03121-z>
- Oba, J., Carvalho, W. B., Silva, C. A., & Delgado, A. F. (2020). Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians. *Einstein (Sao Paulo, Brazil)*, 18, eRW5774. https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020rw5774
- Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence [published online ahead of print, 2020 May 30]. *Brain Behav Immun*. 2020;S0889-1591(20)30954-5. doi:10.1016/j.bbi.2020.05.048. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7260522/>
- Definición preliminar de caso [Internet]. Who.int. [cited 2021 Apr 29]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-spa.pdf
- Rcpch.ac.uk. [cited 2021 Apr 28]. Available from: <https://www.rcpch.ac.uk/sites/default/files/2020-05/COVID-19-Paediatric-multisystem-%20inflammatory%20syndrome-20200501.pdf>
- Rubens JH, Akindele NP, Tschudy MM, Sick-Samuels AC. Acute covid-19 and multisystem inflammatory syndrome in children. *BMJ*. 2021;372:n385.
- Aeped.es. [citado el 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/aep.sim-peds.v1.pdf>
- Recomendaciones para el manejo inicial del síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente con COVID-19, en niños y adolescentes. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2020;118. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.e514>
- Minsal.cl. [citado el 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/07/Protocolo-S%C3%ADndrome-inflamatorio050720.pdf>
- Farmacovigilancia. Vacunación contra COVID-19: Vacuna SPUTNIK V. Boletín N°03/2021, Agencia estatal de medicamentos y tecnologías en salud – AGEMED
- Farmacovigilancia. Vacunación contra COVID-19: Vacuna SINOPHARM. Boletín N°03/2021, Agencia estatal de medicamentos y tecnologías en salud AGEMED
- Manual del Vacunador. VACUNA SINOPHARM. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Ministerio de Salud Argentina.

- Abdool Karim SS, de Oliveira T. New SARS-CoV-2 Variants - Clinical, Public Health, and Vaccine Implications. *N Engl J Med*. 2021 Mar 24. doi: 10.1056/NEJMc2100362. Epub ahead of print. PMID: 33761203.
- Spencer JP, Trondsen HT, Thomas S. Vaccine Adverse Events: Separating Myth from Reality. *Am Fam Physician* 2017;95(12):786-794
- Smith M. Vaccine Safety: Medical Contraindications, Myths, and Risk Communication. *Pediatr Rev* 2015;36:227-36.
- Manual de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización. Secretaría de Salud. Primera edición, junio 2014. México, DF
- World Health Organization. Adverse Events Following Immunization (AEFI): Causality Assessment, World Health Organization, 2014
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-2615
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at pandemic speed. *N Engl J Med*. 2020;382:1969–73.
- Forni G, Mantovani M. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death & Differentiation* 2021; 28:626–39
- Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. 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* 2021;397:671-81
- Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet* 2021;397:99-111
- Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Fu Gao G, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2020; 21: 39–51
- Nakamura MA. Eventos Adversos Asociados con la Vacunación. Diplomado de Vacunología de las Américas. Escuela de Salud Pública de México. México DF, 2017.
- OMS: Criterios para poner fin al aislamiento de los pacientes de COVID-19, Reseña científica 17 de junio de 2020.
- CDC: Orientación Provisional para poner fin al aislamiento para personas con COVID-19, actualización al 18 de febrero de 2021.

ANEXO EDITORIAL

GUÍA DE MANEJO DE LA COVID-19, VERSIÓN JUNIO 2021.

Comité de elaboración y edición (en orden alfabético):

Dr. Adrián Iver Laime Chura
Dra. Adriana Fernández Tejerina
Dr. Adolfo Valdivia Cayoja
Dr. Augusto Cordero Lobaton
Dr. Gilvan Ramos Mercado
Dra. Giovanna Charella
Dr. Héctor Mejía Salas
Dra. María Lourdes del Rosario Escalera Rivero
Dra. Melvy Apaza Otazo
Dr. Milton Edwin Magne Vargas
Dr. Nelson Acuña Aguilar
Dr. Raúl Antonio Mendoza Ordoñez
Dr. Reynaldo Carvajal Choque
Dra. Rosario Castro Soto
Dra. Silvia Eugenia Fuentes Soliz

Revisión técnica y validación:

Dr. José Antonio Viruez Soto
Dra. Lourdes Ortiz Daza
Dr. Bismark Ibañez Velasco
Dr. José Antonio Aguilar Jiménez
Dr. Jorge Arce Justiniano
Dr. Joel Gutiérrez Beltrán
Dr. Eddy Martínez Avendaño
Dr. Adrián Ávila Hilari
Dra. Volga Iñiguez Rojas
Dr. René Soria Saucedo

Dr. Jhemis Molina Gutierrez
Dr. Marcelo Parra Gutierrez
Dra. Paula Azero Alarcón
Dr. Ramiro Gutiérrez Castro
Dr. Eligio Copari Jiménez
Dr. Erwing Rivera Gómez
Dra. Carolina Terán Calderón
Dr. Grover Alfredo Linares Padilla

Revisión técnica Interinstitucional

Dr. Herlan Tejerina Silva – Director General de Gestión Hospitalaria
Dr. Rolando Nuñez Aramayo – Director General de Gestión Nacional del Sistema Único de Salud
Dr. Nestor Freddy Armijo Subieta – Director General de Epidemiología
Dr. Dennis Danny Mosqueira Salas – Profesional Coordinador
Dra. Silvia Rita Meave Tarifa – Profesional Médico DGGH
Dra. María del Carmen Del Carpio Mujica – Profesional Técnico – DGRSS
Dra. Tania Elizabeth Huanca Uluri – Profesional Técnico – DGRSS
Dr. Ronald Nelson Machaca Zarate – Jefe de Unidad de Redes de Servicios de Salud y Calidad
Dr. Carlos Roberto Calisaya Morales – Profesional Técnico – URSSyC
Lic. María Ángela Vera Callisaya – Profesional Técnico SNIS VE
Dra. Claudia Bernal Parra – Profesional Técnico SNIS VE
Dr. Freddy Lazaro Flores Conde – Profesional Técnico Epidemiología
Dr. Ernesto Camilo Lima Gutiérrez – Responsable del Programa Nacional de Telesalud
Dr. José Luis Cori Cañaviri – Profesional Coordinador