

MEDICINA

Vol. 44 No. 1 (136)

www.revistamedicina.net

Enero-Marzo 2022

COVID-19



**ACADEMIA NACIONAL
DE MEDICINA DE COLOMBIA**

www.anmdecolombia.org.co

**EDICIÓN
ESPECIAL**

MEDICINA

ISSN: 0120- 5498 • e-ISSN 2389- 8356

Volumen 44 No. 1 (136) Enero - Marzo de 2022

Revista científica arbitrada de la Academia Nacional de Medicina de Colombia

Fundada como Revista Médica en 1873

719 ediciones, 583 de 1873 a 1967; edición No. 136 desde 1978

www.revistamedicina.net - www.anmdecolumbia.org.co

Editor Emérito	Alfredo Jácome Roca, MD
Editor	Juan Manuel Anaya Cabrera, MD, PhD Academia Nacional de Medicina de Colombia Carrera 7 No. 69 – 11 Bogotá, Colombia Teléfono: (571) 5550555 revistamedicina@anmdecolumbia.org.co
Editora Asociada	Patricia Savino Lloreda, ND, MBA
Comité Editorial	Martalucía Tamayo, MD, MSc Universidad Javeriana, Bogotá Adriana Rojas Villarraga, MD Universidad del Rosario, Bogotá Alberto Gómez Gutiérrez, PhD Universidad Javeriana, Bogotá Carlos Arturo Álvarez Moreno, MD, PhD Universidad Nacional de Colombia, Bogotá Diego Andrés Roselli Cock, MD, EdM, MSc Universidad Javeriana, Bogotá Andrés Felipe Cardona, MD, MSc, PhD, MBA Universidad El Bosque, Bogotá
Comité Científico	
Martha Lucía Ospina, MD, MSc, PhD Instituto Nacional de Salud, Bogotá	Lucy Gabriela Delgado, MSc, PhD Universidad Nacional de Colombia, Bogotá
Liliana Arias Castillo, MD Universidad del Valle, Cali	Carlos Corredor Pereira, PhD Universidad Simón Bolívar, Cúcuta
Nancy Gore Saravia, PhD CIDEIM, Cali	John Mario González, MD, PhD Universidad de los Andes, Bogotá
Norma Serrano, MD, MSc Fundación Cardiovascular de Colombia, Santander	Luis Alejandro Barrera Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá

Martha D. Mendoza Fernández
Coordinación editorial

Jenny Milena Machetá Rico
Gestión editorial

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

www.anmdecolombia.org.co

Telefax: (571) 5550555

Carrera 7 No. 69-11

Bogotá, Colombia

Revista MEDICINA

www.revistamedicina.net

revistamedicina@anmdecolombia.org.co

Publicación trimestral

Indexada en:

Encolombia.com (Colombia)

BBCS-LILACS (Brasil)

Imbiomed (México)

Latindex (México)

Google Scholar (Estados Unidos)

National Library of Medicine (Estados Unidos)

World Cat OCLC (Estados Unidos)

REDIB (España)

Journal TOCs (Reino Unido)

Hellenic Academic Libraries (Grecia)

Hinari (Suiza)

DOAJ (Suecia)

Sprint knowledge (Rumania)

Biblioteca:

biblioteca@anmdecolombia.org.co

Museo de Historia de la Medicina:

museo@anmdecolombia.org.co

Impresión:

Imagen Editorial

PBX: (571) 8055892

Bogotá, Abril 2022

JUNTA DIRECTIVA

2021-2023

Presidente

Germán Gamarra Hernández

Vicepresidente

Gabriel Carrasquilla Gutiérrez

Canciller

Gilberto Rueda Pérez

Secretario General

Gustavo Adolfo Landazábal Bernal

Tesorero

Michel Faizal Geagea

COMISIÓN DE PUBLICACIONES

2021-2023

Patricia Savino Lloreda (coordinadora)

Pedro Ibarra Murcia

Alejandro Casas

Roberto D'Achiardi

Robin Germán Prieto Ortiz

Enrique Ardila Ardila

Elizabeth García

Pío Iván Gómez

Oswaldo Borrás Gaona

«La Sociedad de Medicina y Ciencias Naturales está llamada a representar los derechos del cuerpo médico; a mantenerle a la altura que le pertenece, tanto por la respetabilidad, como por el número de sus miembros; a afianzar el cumplimiento de sus deberes para con la comunidad, ilustrándose y moralizando el ejercicio de su sagrado ministerio. 'Un periódico es el complemento necesario del pensamiento que ha precedido a su fundación, y ella ha creado por esta razón, la Revista Médica'».

Pío Rengifo, Redactor
Revista Médica, Serie I, número 1.
Bogotá, 2 de julio de 1873



MinEducación
Ministerio de Educación Nacional



Academia Nacional de Medicina

Los contenidos publicados en esta revista son responsabilidad exclusiva de los autores.

Contenido/Contents

Editorial / Editorial

COVID-19 en Colombia: Dos años después

Covid-19 in Colombia: Two years later

Carlos Arturo Álvarez-Moreno 5

Artículos de investigación / Research papers

Pacientes previamente inmunizados contra SARS-CoV-2, con enfermedad causada por el nuevo coronavirus, atendidos en un hospital universitario

Patients previously immunized against SARS-CoV-2, with disease caused by the new coronavirus, treated in a university hospital

Daniel G. Fernández-Ávila, Camila A. Acosta Pérez, Jose A. Támara Prieto, Laura K. Hoyos Gómez, María P. Restrepo, Juan P. García, Andrés Salazar, Ledmar J. Vargas Rodríguez 9

Marcadores tempranos de riesgo de mortalidad en UCI por COVID-19 en un centro de referencia en Colombia

Early markers of ICU mortality risk due to COVID-19 in a reference center in Colombia

Sandy Carolay Roa-Rangel, Mónica Julieth Castro-Moncada, Antonio Figueredo-Moreno, Víctor Raúl Castillo, Anderson Bermon 18

Infección por SARS-CoV-2 y respuesta de anticuerpos a la vacuna BNT162b2 en trabajadores de la salud de primera línea de atención para COVID-19

SARS-CoV-2 infection and antibody response to the BNT162b2 vaccine in front-line health workers for COVID-19

Norma C. Serrano, Doris C. Quintero-Lesmes, Claudia C. Colmenares-Mejía, Isail Salazar Acosta, Diana Paola Suárez, Ligia Meneses, Olga Lucía Sopó-Rincón, Andrea Milena Guatibonza, Bladimiro Rincón Orozco 31

Infección por COVID-19 en pacientes con trasplante renal

COVID-19 infection in kidney transplant patients

Sonia Celis-Conde, Marco Anaya-Taboada, Fredy Lozano-Castañeda, Alejandro Camargo-Salamanca, Jessica Pinto-Ramírez, Andrea García-López, Nasly Patino-Jaramillo, Fernando Giron-Luque 40

Pandemia y salud sexual y reproductiva. Una afectación desproporcionada para las niñas, adolescentes y mujeres colombianas

Pandemic and sexual and reproductive health. A disproportionate impact on Colombian girls, adolescents and women

Ana Cristina González Vélez, Salomé Valencia Aguirre 51

Spatial and epidemiological monitoring of SARS-CoV-2 infection in a region of the Colombian tropics

Monitoreo espacial y epidemiológico de la infección por SARS-CoV-2 en una región del trópico colombiano

Misael Oviedo, Héctor Serrano-Coll, Salim Mattar 60

Artículos de revisión / Review papers

Rehabilitación en poscovid-19: una perspectiva desde la intervención nutricional y el movimiento corporal

Rehabilitation in postcovid-19: a perspective from nutritional intervention and body movement

Wilder Andrés Villamil-Parra, Olga Lucía Pinzón-Espitia, Ligia Stella Guerrero-Orjuela, Fabiola Moscoso-Alvarado 69

Síndrome poscovid-19 y nutrición: una perspectiva de manejo

Postcovid-19 syndrome and nutrition: a management perspective

Cristina Posada, David López, Patricia Savino 87

Del COVID-19 al poscovid-19: Lecciones y desafíos

From COVID-19 to postcovid-19: Lessons and challenges

Yeny Acosta-Ampudia, Carolina Ramírez-Santana, Diana M. Monsalve, Manuel Rojas 99

El hemograma como predictor en la infección por SARS-CoV-2 Blood count as a predictor in SARS-CoV-2 infection <i>Germán Campuzano Maya</i>	114
Artículo de reflexión / Deeper insight paper	
Prevalence-elasticity demand for the COVID-19 vaccination Demanda de prevalencia-elasticidad para la vacunación COVID-19 <i>Mario Javier Olivera, Julián Felipe Porras-Villamil</i>	132
Reportes de caso / Cases report	
Mesenteric Ischemia and COVID-19. A Case Report Isquemia mesentérica y COVID-19. Un informe de caso <i>Ana María Pérez Murcia, Paula Daniela Nieto-Zambrano, Carlos Alfonso Madariaga Carocci, Héctor Fabio Restrepo, Adriana Rojas-Villarraga</i>	136
Síndrome de Guillain-Barré asociado a la vacuna Chadox1-s contra COVID-19 Guillain-Barré Syndrome associated with Chadox1-s vaccine against COVID-19 <i>Amilkar José Almanza-Hurtado, Ángel Vásquez Jiménez, Juan Camilo Gutiérrez-Ariza, María Cristina Martínez-Ávila, Tomás Rodríguez-Yanez, Jorge Rico-Fontalvo, Rodrigo Daza-Arnedo, Hasmet Gregorio González Macea</i>	144
Vesiculobullous Stomatitis and COVID-19. A Case Report Estomatitis Vesiculoampollosa y COVID-19. Reporte de caso <i>Ana María Pérez Murcia, Oscar Eduardo Mora Hernández, Elvis F. Gómez Osorio, Laura Vanessa Vargas Gualdrón</i>	151
Acalculous Cholecystitis and COVID-19. A Case Report Colecistitis Acalculosa y COVID-19. Reporte de Caso <i>Ana María Pérez Murcia, Luisa Fernanda Amado, Laura Camacho</i>	157
Cartas al Editor / Letters to the editor	
Bicentenario de Louis Pasteur, precursor de la vacunación, en tiempos de COVID-19 <i>Alberto Gómez Gutiérrez</i>	164
Miembros de la Academia Nacional de Medicina Members of the National Academy of Medicine	166
Miembros de los Capítulos de la Academia Nacional de Medicina Members of the Chapters of the National Academy of Medicine	167
Miembros de las Academias Regionales de Medicina Members of the Regional Academies of Medicine	168
Asociaciones y Sociedades Científicas afiliadas a la Academia Nacional de Medicina Scientific Associations and Societies affiliated with the National Academy of Medicine	169
Indicaciones para los autores Instructions to authors	170

COVID-19 EN COLOMBIA: DOS AÑOS DESPUÉS

Carlos Arturo Álvarez-Moreno¹

A finales de diciembre de 2019 se produjo un brote de neumonía, de etiología desconocida en Wuhan, provincia de Hubei, China. Once días después, no solo se identificó el agente etiológico sino que, mediante la secuenciación del genoma completo, se observó una similitud de este nuevo virus con la secuencia genética del coronavirus SARS-CoV, y fue nombrado SARS-CoV-2 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1). Haber identificado el patógeno en un tiempo tan corto fue un hito extraordinario para la humanidad y la ciencia. Basta recordar que para conocer el agente etiológico de la gripe española la humanidad tardó 31 años y para dilucidar el de la peste más de 500 años. Por otra parte, aunque inicialmente la OMS consideró esta nueva enfermedad, la COVID-19, como una emergencia de salud pública de importancia internacional, solo hasta marzo la declaró una pandemia.

En Colombia, el primer caso reportado de COVID-19 ocurrió el 6 de marzo y el 21 del mismo mes se confirmó el primer fallecimiento, un hombre de 58 años, de profesión taxista, quien habitaba en la ciudad de Cartagena. Para marzo del 2022, es decir dos años después, ya se han superado las 139.000 muertes confirmadas por COVID-19 en el país y cerca de 500 millones de casos se han confirmado en el mundo (2). Obviamente esta cifra, tanto de personas infectadas como de falle-

cidas, es menor al verdadero número de casos ocurridos, ya sea porque un porcentaje de personas son asintomáticas, porque no a todos se les hace la prueba diagnóstica o sencillamente porque no fueron registrados como casos de fallecimientos por COVID-19. A pesar de este subregistro, durante la pandemia, la COVID-19 fue la primera causa de muerte, superando a las enfermedades neoplásicas o cardiovasculares en la mayoría de los países del mundo. Desde el punto de vista epidemiológico, dos años después, se puede hacer un balance positivo en la situación de Colombia, y esto solo podría decirse con base en el número de las muertes evitadas por el fortalecimiento de la red hospitalaria y la implementación del Plan Nacional de Vacunación. Sin embargo, hay otras muchas más razones para considerar positivo ese balance. A continuación describo lo que, a mi modo de ver, vale la pena resaltar en el manejo de la pandemia.

En primer lugar, el haber tenido en cuenta a la academia para la toma de decisiones y basar las mismas en la información científica, fue fundamental a lo largo de estos dos años. Claramente la información científica no es la única argumentación, pero evidentemente si disminuyó los niveles de incertidumbre generados ante la llegada de una pandemia por un germen desconocido a nivel mundial. A pesar de eventuales ses-

¹ M.D., MSc., PhD., FIDSA. Profesor Titular, Enfermedades Infecciosas, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Vicepresidente Científico y de Innovación Clínica Colsanitas, Grupo Keralty. Miembro, Academia Nacional de Medicina de Colombia. Miembro honorario, Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (FIDSA). Asesor del Gobierno Nacional de Colombia durante la pandemia de COVID-19.

gos en esta apreciación, a nivel ministerial como presidencial, debe resaltarse la importancia que le dieron a los datos epidemiológicos y técnicos como insumo fundamental para el análisis y toma de decisiones transparentes. Esto marcó un hito en nuestro país y en Latinoamérica. En los comités técnicos se convirtió en rutina escuchar con atención los modelos matemáticos de evolución de la pandemia, los datos de vigilancia genómica, las evaluaciones de eficacia y seguridad de las vacunas así como de nuevos tratamientos.

Un segundo aspecto fundamental fue la transparencia de la información, la cual debe destacarse porque permitió que la ciudadanía estuviera enterada en tiempo real de la situación de la pandemia en el país y de las razones por las cuales se tomaron decisiones de política pública. El país estuvo permanentemente al tanto de la información con la cual se tomaron las decisiones. Esto permitió que la ciudadanía tuviera una carta de navegación para luchar contra la pandemia, independiente de las convicciones o percepciones de cada persona y de las eventuales controversias que se generaron durante la pandemia. En este punto se resalta el papel de los medios de comunicación, los cuales han sido fundamentales para acompañar y mitigar la incertidumbre.

El tercer logro fue el trabajo en equipo entre los diferentes miembros de sociedades científicas, liderado por la Asociación Colombiana de Infectología (ACIN), incluyendo a la Academia Nacional de Medicina y a instituciones de salud públicas y privadas, para obtener en un tiempo récord el consenso para la prevención, diagnóstico y manejo de la COVID-19 en el país, lo que también contribuyó para hacer recomendaciones y para la toma de decisiones (3). Este consenso, del cual ya hay tres actualizaciones, ha permitido que los profesionales de la salud se apropien rápidamente del conocimiento actualizado basado en la evidencia y el Ministerio de Salud y Protección Social lo implemente en el sistema de salud. Definitivamente, este consenso,

en los momentos en que había incertidumbre sobre la utilidad de elementos de protección personal, pruebas diagnósticas, diferentes estrategias terapéuticas, vacunas, etc, ayudó a la orientación del personal de salud en el manejo de los pacientes de la COVID-19.

Importante resaltar que los logros anteriores tuvieron su mayor importancia en el primer año de la pandemia, ante la ausencia de tratamientos y vacunas exitosas, por lo que gran parte de su mitigación se basó en las medidas no farmacológicas, es decir, en los cambios de comportamiento de la población (4).

En cuarto lugar, se destaca la rapidez en el incremento de pruebas diagnósticas en el país. Liderado por el Instituto Nacional de Salud, la red pública y privada avanzó de manera extraordinaria en la capacidad de diagnóstico mediante biología molecular (RT-PCR) en todo el territorio nacional. El fortalecimiento de los laboratorios de salud pública en regiones apartadas conllevó a una oportunidad en el diagnóstico de una manera inédita en varias de ciudades intermedias del país. Así mismo, en el diagnóstico hay que tener en cuenta la rapidez en la introducción de las pruebas de detección de antígenos de SARS-CoV-2, en los algoritmos diagnósticos del país, en agosto del 2020, siendo probablemente uno de los primeros países en hacerlo. Esto permitió mejorar la oportunidad en el diagnóstico y facilitar las estrategias de rastreo y seguimiento en los picos epidémicos.

Un quinto aspecto fue el incremento de capacidad de camas en las unidades de cuidado intensivo (UCI). Desde los primeros comités en los que se evidenciaron los requerimientos de camas de cuidado intensivo, basados en la evolución y dinámica de la enfermedad, el país no solo inició la búsqueda de respiradores y demás elementos para la atención en cuidado intensivo, actividad de por sí compleja por la rapiña de los mismos a nivel mundial, sino que en paralelo se establecieron estrategias para la formación del talento humano en

salud. Los resultados hablan por si solos: en 4-6 meses Colombia aumentó su capacidad de 5.300 camas de UCI a cerca de 13.000, destacando la creación por primera vez de servicios de cuidado intensivo en varias ciudades del país. Este incremento en camas de UCI de una manera proporcional en el territorio nacional, sumado al fortalecimiento de una red de disponibilidad de la mismas, hizo que la oportunidad de acceso para la mayoría de los colombianos fuera adecuada, incluso en los diferentes picos epidémicos. Durante estos dos años muy pocas veces se pudo decir que faltó una cama para trasladar a un paciente en el país.

En el sexto lugar, se puede ubicar el papel del Plan Nacional de Vacunación, el cual ha tenido un resultado exitoso, gracias a tres pilares fundamentales. Primero, el trabajo estratégico del gobierno nacional en la consecución de las vacunas, tarea nada fácil, especialmente durante el primer semestre del 2021, en el que se requirió no solo de rapidez en los conceptos técnicos, sino de los recursos económicos y de la diplomacia para tener acceso a las mismas. Pero no fue solo la obtención de las vacunas, sino la capacidad de distribuirlas de manera equitativa en todo el territorio nacional, lo cual se logró con creces, sumado al éxito en la priorización de la administración de las vacunas basada en el riesgo de la población. El segundo pilar le correspondió a los entes territoriales, quienes, en conjunto con las aseguradoras e instituciones prestadoras de salud, fueron los responsables de hacer el despliegue, alistamiento y la administración de las vacunas en cada territorio. Finalmente, el tercer pilar le correspondió a la ciudadanía que, en general, contribuyó en la vacunación con su apoyo y su participación. Durante varios meses vimos largas filas de personas esperando su turno en los diferentes puntos de vacunación dispuestos para tal fin. En este aspecto vale destacar igualmente el apoyo de muchos colombianos que participaron activamente como voluntarios en los diferentes ensayos clínicos de vacunas contra COVID-19 y que contribuyeron de manera solidaria a su desarrollo.

En resumen, este plan se visibiliza en las 80 millones de dosis aplicadas, más de 35 millones de colombianos vacunados con dos dosis, y las muertes evitadas en la población de mayor riesgo (5).

Otros logros adicionales han sido la red de laboratorios para la vigilancia genómica, el bajo gasto de bolsillo de los colombianos para la atención hospitalaria de COVID-19, las decisiones oportunas epidemiológicas para el desarrollo e implementación de las pruebas diagnósticas, y el acceso a las terapias con evidencia científica. A medida que la incertidumbre disminuya y se establezca la situación epidemiológica, se podrá hacer un balance más objetivo de la pandemia, teniendo en cuenta indicadores como el exceso de mortalidad y muertes confirmadas por millón de habitantes, entre otros, no con el fin de comparar, sino de aprender a mitigar futuras pandemias (6,7).

Es fundamental entender los futuros retos relacionados con la COVID-19, pues, a pesar de que hay avances importantes en la pandemia, aún ésta no ha terminado y, en general, siempre es más fácil contar y explicar lo que ya pasó, que predecir lo que va a suceder en los siguientes meses. Poder pasar a un período pospandémico dependerá de la posibilidad de llegar a una inmunidad poblacional, comúnmente conocida como inmunidad de rebaño, que para el caso del SARS-CoV-2, se había considerado inicialmente en un 70% de población completamente vacunada, pero infortunadamente al circular variantes con mayor capacidad de transmisión, este número mágico podría estar más cerca al 90%.

Es claro que para ello se dependerá de varios interrogantes para los que aún no tenemos la respuesta: ¿la inmunidad natural por la exposición a la infección y recuperación es de 12; 24 meses o toda la vida?, ¿La inmunidad natural protege contra nuevas variantes?, ¿cuál es la efectividad y duración de la inmunidad generada por las vacunas? Si consideramos que la inmu-

nidad natural es al menos de dos años, con una baja tasa de reinfección, efectividad de las vacunas superior al 75% (con necesidad de incrementar la dosis en algunos grupos poblacionales), y que ya hay al menos 5 millones de casos confirmados, pero posiblemente más de 30 millones de personas contagiadas y recuperadas, sumados a un porcentaje de cobertura de vacunación acorde con el Plan Nacional de Vacunación, superior a las 35 millones de personas, es posible que en el 2022 en Colombia se llegue a esa inmunidad poblacional y, por ende, pase a una fase pospandémica, en la cual, no es que el virus desaparezca, sino que deja de ser un problema de salud pública con capacidad potencial de colapsar los sistemas sanitarios y, por lo tanto, podamos volver a una normalidad cercana a la que teníamos en febrero del 2020.

Sería ideal que algunas de las medidas implementadas para la mitigación de la pandemia de la COVID-19, como el lavado de manos y el uso de las mascarillas ante la presencia de síntomas respiratorios permanecieran, pues definitivamente ayudarían al control de otras enfermedades infecciosas, especialmente respiratorias.

Finalmente, es fundamental que el país no pierda lo aprendido e implementado para mitigar el impacto de la COVID-19 como fueron el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia, incluyendo la genómica, la formación del talento humano, la capacidad de camas de UCI y de diagnóstico en áreas lejanas, y el trabajo en equipo entre los diferentes actores del sistema de salud, etc., porque justamente esto nos permitirá estar mejor preparados para futuras situaciones epidémicas que infortunadamente seguirán llegando. Así mismo, se hace necesario seguir trabajando en otros retos a largo plazo relacionados con esta enfermedad que aún no conocemos completamente como la COVID prolongada.

Referencias

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): SITUATION REPORT - 1 21 JANUARY 2020. [Internet].WHO. 2020.[consultado 15 mayo 2020] . Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4.
2. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Internet]. WHO. 2022 [consultado 31 marzo 2022]. Disponible en:<https://covid19.who.int/>
3. Saavedra C, Diaz A, Camero A et al . Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Infectio 2020;24(3)suppl.:1-153.
4. Ferguson NM,Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand – Spanish translation.[Internet]. Imperial College London 2022 [consultado 16 marzo 2020]. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/77482>
5. Arregocés-Castillo L, Fernández-Niño J, Rojas-Botero M, Palacios-Clavijo A, Galvis-Pedraza M, Rincón-Medrano L, et al. Efectiveness of COVID-19 vaccines in older adults in Colombia: a retrospective, population-based study of the ESPERANZA cohort. Lancet Healthy Longev. 2023;3(4):e242-e252. doi:
6. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E Hasell J Coronavirus Pandemic (COVID-19)".[Internet] OurWorldInData.org. 2022 [consultado 31 marzo 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
7. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. JoeCoronavirus Pandemic (COVID-19)". [Internet] Mortality Risk of COVID-19. 2022 [consultado 31 marzo 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/excess-mortality-covid#citation>

Recibido: 10 de abril de 2022
Aceptado: 12 de abril de 2022

Correspondencia:
 Carlos Arturo Álvarez-Moreno
caalvarezmo@unal.edu.co

PACIENTES PREVIAMENTE INMUNIZADOS CONTRA SARS-CoV-2, CON ENFERMEDAD CAUSADA POR EL NUEVO CORONAVIRUS, ATENDIDOS EN UN HOSPITAL UNIVERSITARIO

Daniel G. Fernández-Ávila¹, Camila A. Acosta Pérez², Jose A. Támara Prieto³, Laura K. Hoyos Gómez⁴, María P. Restrepo⁵, Juan P. García⁶, Andrés Salazar⁷, Ledmar J. Vargas Rodríguez⁸

Resumen

Introducción: La vacunación contra SARS-CoV-2 ha logrado alta eficacia y efectividad en la disminución de enfermedad grave, hospitalización y muerte. Sin embargo, en Colombia a pesar del gran avance en el Plan Nacional de Vacunación hasta la fecha el Instituto Nacional de Salud reporta un total de 5.127.971 personas que han contraído la enfermedad y 129.798 víctimas mortales. **Objetivo:** Caracterizar clínica y sociodemográficamente a los pacientes inmunizados contra SARS-CoV-2, atendidos por COVID-19. **Materiales y métodos:** Estudio observacional, descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado posterior a la inmunización parcial o completa contra SARS-CoV-2 y atendidos en un hospital universitario de Colombia entre febrero y noviembre de 2021. Los datos fueron analizados con estadística descriptiva, usando frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y desviación estándar. **Resultados:** Se incluyeron 206 pacientes de los cuales 52,4 % eran hombres. La edad promedio fue de 59,43 ($\pm 17,59$) años; 46,6 % contaba con esquema de inmunización completo, siendo Sinovac el biológico aplicado con mayor frecuencia; 34,4 % de los pacientes requirió estancia en unidad de cuidado intensivo, con un promedio de 7,67 ($\pm 5,42$) días. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes inmunizados fue de 25,7 %. **Conclusión:** La edad continúa siendo un factor determinante en la mortalidad de los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Contar con comorbilidades preexistentes aumenta el riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad, así como de requerimiento de unidad de cuidado intensivo y la mortalidad.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Vacuna; mortalidad; infecciones por coronavirus; unidad de cuidados intensivos; comorbilidad.

- 1 MD. Msc. PhD (c). Especialista en Medicina Interna, Reumatología y Epidemiología Clínica, Hospital Universitario San Rafael de Tunja, Boyacá, Colombia. ORCID 0000-0003-1490-1822.
- 2 MD. Hospital Universitario San Rafael de Tunja, Boyacá, Colombia. ORCID 0000-0001-9213-4433.
- 3 MD. Hospital Universitario San Rafael de Tunja, Boyacá, Colombia. ORCID 0000-0002-0025-4778.
- 4 MD. Hospital Universitario San Rafael de Tunja, Boyacá, Colombia. ORCID 0000-0002-4481-938X.
- 5 MD. Facultad de Medicina, Universidad de Boyacá, Tunja, Boyacá, Colombia. ORCID 0000-0002-8300-9005.
- 6 Estudiante Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana de Cali, Valle del Cauca, Colombia. ORCID 0000-0001-8615-2723.
- 7 Estudiante Facultad de Medicina, Universidad Antonio Nariño, Bogotá, Colombia. ORCID 0000-0002-5135-9019.
- 8 MD. Especialista en Epidemiología Clínica, Hospital Universitario San Rafael de Tunja, Boyacá, Colombia. ORCID 0000-0001-6001-5720.

PATIENTS PREVIOUSLY IMMUNIZED AGAINST SARS-CoV-2, WITH DISEASE CAUSED BY THE NEW CORONAVIRUS, TREATED IN A UNIVERSITY HOSPITAL

Abstract

Introduction: Vaccination against SARS-CoV-2 has achieved high efficacy and effectiveness in reducing serious illness, hospitalization and death, however, in Colombia despite the great advance in the National Vaccination Plan, to date the National Institute of Health reports a total of 5.127.971 people who have contracted the disease, and 129.798 fatalities. **Objective:** To characterize clinically and sociodemographically the patients immunized against SARS-CoV-2, treated for COVID-19. **Materials and methods:** Observational, descriptive, retrospective study. Patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 after partial or complete immunization against SARS-CoV-2 treated at a university hospital in Colombia between February and November 2021 were included. The data were analyzed with descriptive statistics, using absolute and relative frequencies, measures of central tendency and standard deviation. **Results:** 206 patients were included, of which 52,4 % were men. The mean age was 59,43 ($\pm 17,59$) years; 46,6% had a complete immunization schedule, being Sinovac the most frequently applied biological. 34,4 % of the patients required a stay in the intensive care unit with an average stay of 7,67 ($\pm 5,42$) days. The in-hospital mortality of immunized patients was 25,7 %. **Conclusion:** Age continues to be a determining factor in the mortality of patients infected by SARS-CoV-2, just as having pre-existing comorbidities increases the risk of developing severe forms of the disease, as well as requiring an intensive care unit and mortality.

Key words: SARS-CoV-2; Vaccine; Mortality; Coronavirus infections; Intensive care unit; Comorbidity.

Introducción

El nuevo coronavirus conocido en el ámbito científico como SARS-CoV-2, es el virus causante de la enfermedad COVID-19, declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en el año 2020. La pandemia se desató en Wuhan, China a finales del año 2019 (1). Según datos de la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, desde enero de 2020 hasta diciembre de 2021 se notificaron 293.750.692 casos confirmados y 5.454.131

defunciones en todo el mundo. De estos, el 36,4 % de los casos y el 44,6 % de las defunciones se presentaron en continente americano. En Colombia, para diciembre de 2021 el Instituto Nacional de Salud reportó 5.127.971 personas que habían contraído la enfermedad y 129.798 que fueron víctimas mortales (2).

En una carrera contra el tiempo, la comunidad científica mundial se volcó a la búsqueda y producción de vacunas efectivas, que a su vez disminuyan la tasa de mortalidad y la severidad de la enfermedad. Estas

proveen de forma eficiente protección contra patógenos, mediante la generación de una respuesta inmune adaptativa (3). Aunque los resultados de los estudios son alentadores, y se ha demostrado que la vacunación logra tener alta eficacia y efectividad en la disminución de enfermedad grave, hospitalización y muerte, surge entonces la duda de qué es lo que sucede con aquellos pacientes que aún vacunados parcial o con esquema completo de vacunación, se contagian, requieren hospitalización y fallecen. Actualmente Colombia administra a la población en general la vacuna contra SARS-CoV-2 según el Plan Nacional de Vacunación, y cuenta con cinco esquemas diferentes aplicados según las prioridades y necesidades establecidas en el territorio nacional.

Ante la poca literatura concerniente a este tema, se hace necesario realizar un proyecto que logre caracterizar este tipo de pacientes. Por lo anterior, el objetivo del presente estudio es caracterizar clínica y sociodemográficamente a los pacientes inmunizados contra SARS-CoV-2, atendidos por COVID-19 en una institución de salud pública de carácter regional de tercer nivel de complejidad en Colombia.

Materiales y métodos

Estudio, población y recolección de información:

Estudio observacional, descriptivo de corte transversal y retrospectivo, que se llevó a cabo en el Hospital Universitario San Rafael de Tunja. Se incluyeron 206 pacientes que consultaron a nuestra institución con diagnóstico de COVID-19 confirmado, posterior a la inmunización, entre el 1° de febrero de 2021 y el 1° de noviembre de 2021. Se excluyeron pacientes con infección diagnosticada en los primeros siete días posteriores a la inmunización o con registro médico incompleto.

La recolección estuvo a cargo de seis investigadores. Para garantizar la homogeneidad de la información se

creó un formulario virtual con las variables de interés, y posteriormente se diligenció una base de datos en Microsoft Excel versión 2016. Los datos fueron recolectados del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI WEB 2.0) y de las historias clínicas, de manera sistematizada del servidor institucional.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados en el programa Excel versión 2016, usando media o mediana como medidas de tendencia central, y desviación estándar o rango intercuartílico como medida de dispersión, según la forma de distribución de los datos; para el caso de las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

Sesgos: Los sesgos en el estudio que se pueden presentar son de selección. Para controlarlos se describieron los criterios de inclusión y exclusión con el fin de seleccionarlos de manera adecuada.

Consideraciones Éticas: El estudio contó con la aprobación del Comité de Investigación y Ética del hospital donde se llevó a cabo, con acta de aprobación No. 053-2021.

Resultados

Selección de participantes

Se realizó una búsqueda de todos los pacientes registrados en la base de datos del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI WEB 2.0) que se encontraran vacunados contra SARS-CoV-2 con cualquier esquema, y que hubieran consultado a nuestra institución con diagnóstico de COVID-19 confirmado posterior a la inmunización. Se verificaron los diagnósticos empleando los códigos CIE-10 correspondientes (J129; U071). Se identificaron 672 pacientes registrados en el PAI WEB 2.0 y posteriormente se excluyeron a todos aquellos participantes sin inmunización y con infec-

ción por SARS-CoV-2 y registro médico incompleto, dejando como muestra a 206 pacientes.

Perfil sociodemográfico

Durante el periodo de estudio se incluyeron 206 pacientes inmunizados con una o dos dosis dependiendo del esquema de vacunación e ingresados a nuestra institución con infección confirmada por SARS-CoV-2. De estos, el 52,4 % eran hombres y el promedio de edad fue 59,43 años ($\pm 17,59$) para ambos sexos.

Durante el periodo en estudio, los meses que presentaron un mayor porcentaje de pacientes infectados con requerimiento de atención hospitalaria fueron mayo, junio y julio de 2021. La figura 1 muestra la distribución mensual de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes inmunizados.

El promedio de días desde la primera dosis de inmunización hasta el momento del inicio de síntomas fue de 34,04 días ($DE \pm 22,56$). El promedio desde la se-

gunda dosis hasta el inicio de síntomas fue de 62,6 días ($DE \pm 41,37$).

Perfil clínico

De los pacientes inmunizados, 46,6 % ($n=96$) contaban con esquema de inmunización completo y 53,4 % ($n=110$) tenían esquema incompleto. 47 % ($n=97$) recibieron vacuna Sinovac, 32 % ($n=66$) Pfizer, 19,4 % ($n=40$) AstraZeneca y 1,5 % ($n=3$) Janssen. La tabla 1 muestra la distribución del esquema de vacunación establecido por el Ministerio de Salud y Protección Social aplicada en los pacientes incluidos en el estudio.

Sólo el 10,3 % ($n=22$) presentó una única comorbilidad, mientras que el 89,7 % ($n=184$) tenían dos o más. Dentro de las más frecuentes se encontraron la enfermedad cardiovascular, representando al 48,5 % ($n=99$), seguido de patología respiratoria en 20,8 % ($n=43$), y diabetes mellitus en 13,5 % ($n=28$). La tabla 2 muestra las principales comorbilidades presentes en los pacientes inmunizados infectados por SARS-CoV-2.

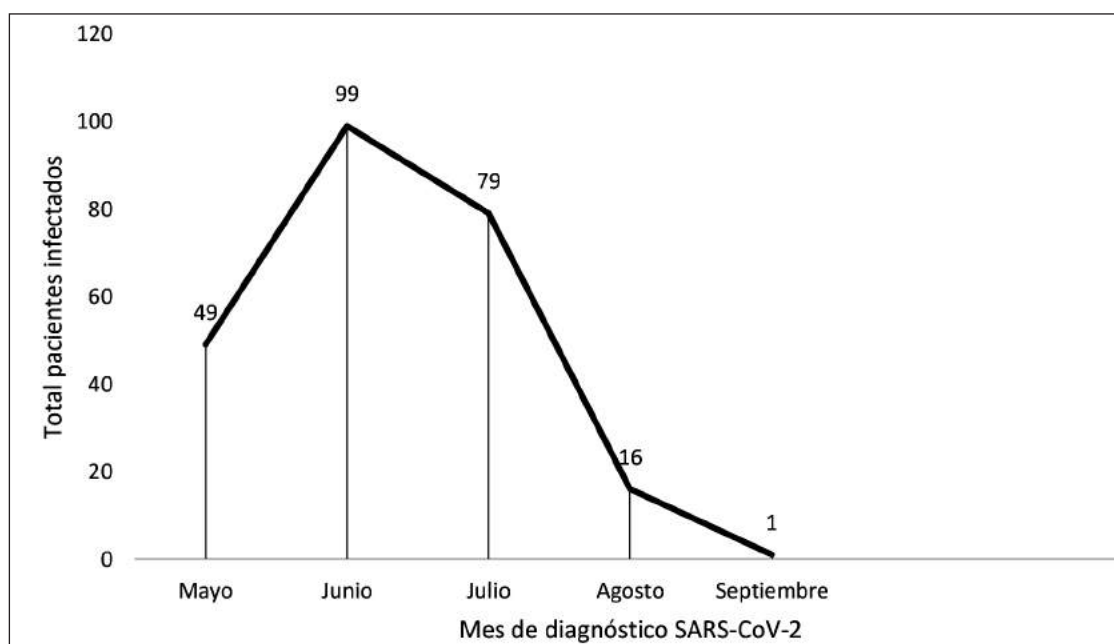


Figura 1. Distribución mensual de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes inmunizados.

Tabla 1. Características de la inmunización de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 atendidos en un centro de alta complejidad de Colombia.

Tipo de Vacuna	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Sinovac	97	47
Pfizer	66	32
AstraZeneca	40	19,4
Janssen	3	1,5

Tabla 2. Principales comorbilidades de los pacientes inmunizados infectados por SARS-CoV-2 atendidos en un centro de alta complejidad de Colombia.

Comorbilidades	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Enfermedad cardiovascular	99	48,5
Enfermedad respiratoria (Asma y EPOC*)	43	20,8
Diabetes mellitus	28	13,5
Enfermedad tiroidea	13	6,3
Cáncer	10	4,8
Enfermedad autoinmune	7	3,3
Miocardiopatía	4	1,9
Cirrosis	3	1,4
Enfermedad de Parkinson	3	1,4
Alteraciones de la coagulación	2	0,9

* EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Características de la hospitalización

El 34,4 % (n=71) de los pacientes requirió ingreso a la unidad de cuidado intensivo (UCI), con una estancia promedio de 7,67 días (DE $\pm$ 5,42). El 27,7 % (n=57) requirió ventilación mecánica invasiva, y el 10,2 % (n=21) soporte vasopresor. El promedio de días de estancia hospitalaria fue de 7,54 (DE $\pm$ 8,35). La mortalidad intrahospitalaria en pacientes inmunizados fue de 25,7 % (n=53). La tabla 3 muestra las características de la mortalidad en relación con el sexo.

Tabla 3. Características de la mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 atendidos en un centro de alta complejidad de Colombia.

	Femenino	Masculino
Sexo	16 (30,2 %)	37 (69,8 %)
Esquema completo	6 (11,3 %)	22 (41,5 %)
Esquema incompleto	10 (18,8 %)	15 (28,3 %)
Edad promedio		
Esquema completo	60,73 ($\pm$ 17,62)	60,64 ($\pm$ 17,28)
Esquema incompleto	61,02 ($\pm$ 17,56)	60,91 ($\pm$ 17,08)
Tipo de vacuna		
Sinovac		
Esquema completo	5 (14,7 %)	17 (50 %)
Esquema incompleto	5 (14,7 %)	7 (20,5 %)
Pfizer		
Esquema completo	1 (8,3 %)	3 (25 %)
Esquema incompleto	3 (25 %)	5 (41,6 %)
AstraZeneca		
Esquema completo	0 (0 %)	0 (0 %)
Esquema incompleto	2 (33,3 %)	4 (66,6 %)
Janssen	0 (0 %)	1 (100 %)

Discusión

Los distintos tipos de coronavirus representan una grave amenaza para la salud pública mundial, tal como lo demostró el SARS-CoV-2, un virus de ARN monocatenario positivo. Gracias a la proteína S del SARS-CoV-2, se conoce que este se une a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE-2) humana con una capacidad 10 a 20 veces mayor que otros coronavirus, lo que influye en su gravedad. Cuando la enfermedad progresa ocasionando un síndrome de dificultad respiratoria aguda, representa la causa de mayor mortalidad en los trastornos respiratorios agudos (4).

Actualmente el desarrollo de vacunas es sin duda un proceso complejo que necesita la coordinación de múltiples laboratorios alrededor del mundo (5). Sin embargo, y pese a las dificultades presentadas, la evidencia

actual muestra una efectividad superior al 97 %, lo que las ha convertido en una importante herramienta de salud pública para mitigar la pandemia por el SARS-CoV-2 y su impacto a nivel social, económico y en salud pública. Sin embargo, hay un gran vacío respecto a la población que, pese a tener un esquema de vacunación parcial o completo contra el SARS-CoV-2, presenta la infección (3,6).

Hasta el momento este es el primer estudio a nivel nacional que permite caracterizar de forma clínica y sociodemográfica a la población colombiana que consultó un centro hospitalario con diagnóstico de COVID-19 confirmado por prueba de reacción en cadena de polimerasa o prueba de antígeno, posterior a la inmunización parcial o completa contra SARS-CoV-2 con las vacunas aplicadas en Colombia.

A nivel sociodemográfico se obtuvieron resultados similares en comparación con cohortes como la de Dagan N. y colaboradores, que estudiaron a 298 individuos, encontrando que la distribución por sexo era simétrica (7), y la distribución por edad mostró una mayor prevalencia de enfermedad en los pacientes mayores a 50 años, teniendo en cuenta que en nuestro estudio la edad promedio fue de 59,43 años ($\pm 17,59$) para ambos sexos (7), contrario a lo reportado por Antonelli M. y Col. quienes estudiaron una muestra de 2.370 pacientes, evidenciando una mayor distribución de casos de infección posvacuna en mujeres y en mayores de 60 años (8).

Nuestro estudio encontró que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 tuvieron una media de infección de 34,04 ($\pm 22,56$) días después de la primera dosis, resultado inferior al de Antonelli M. y Col. en el que los pacientes se infectaron por SARS-CoV-2 en un promedio de 73 días después de su primera vacunación, mientras que para la segunda dosis el promedio de días fue 62,6 ($\pm 41,37$), resultado superior al mismo estudio, en el que los pacientes se infectaron a los 51 días después de su segunda vacunación (8).

En cuanto a la cronología de la hospitalización de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 ya inmunizados de manera parcial o total, se encontró que los meses con mayor incidencia fueron mayo, junio y julio del 2021, siendo junio el mes con mayor número de pacientes, lo que concuerda con los datos arrojados por el Instituto Nacional de Salud (INS) en su reporte semanal para Colombia (9).

En la revisión de la literatura realizada por Jain VK y Col., los pacientes con infección por SARS-CoV-2 posvacunación, mostraron síntomas predominantemente leves, sin requerir hospitalización ni terapia invasiva (10), mientras que en nuestro estudio el 27,7 % de los pacientes requirieron ventilación mecánica invasiva, y 34,3% de los pacientes ingresaron a la unidad de cuidado intensivo (UCI) con poca frecuencia de requerimiento de soporte vasopresor.

Cabe resaltar que, aunque el promedio de días de estancia hospitalaria fue menor a 10 días, la mortalidad intrahospitalaria en pacientes inmunizados fue de 25,7 %, sin embargo, en otras cohortes como la de Agrawal U y Col. en la que incluyeron 1.196 pacientes aproximadamente, solo el 0,1 % requirió ingreso hospitalario o fallecieron debido a la enfermedad por COVID-19 después de la aplicación de la primera dosis de la vacuna. Dichos resultados se asociaron principalmente con pacientes mayores de 80 años y con comorbilidades como asma, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y demencia (11).

En el presente estudio se encontró que las comorbilidades más frecuentes en los pacientes hospitalizados y fallecidos fueron enfermedad cardiovascular, patología respiratoria (asma y EPOC) y diabetes; 53,4 % de los pacientes tenían esquema de vacunación incompleto, lo que fue una limitante significativa para comparar los datos obtenidos con otras investigaciones, dado que se reconoce que la efectividad de la vacunación

disminuye considerablemente cuando el esquema se encuentra de manera parcial. Aún se desconoce la duración de la protección de la vacuna cuando cuenta con una sola dosis sin importar el tipo de vacuna utilizado (12). También se encontró que la mayoría de los pacientes tenían condiciones clínicas preexistentes, siendo la de mayor prevalencia la enfermedad cardiovascular, que se presentó en el 48,5 % de los pacientes, lo que es comparable con diversos estudios como el de Agrawal U y Col. el cual concluye que la insuficiencia cardíaca y la enfermedad coronaria se encuentran dentro de las comorbilidades que con mayor frecuencia se asociaron a la infección por SARS-CoV-2 (11), así como sus complicaciones graves, lo que se confirma con la evidencia científica actualizada, en la que las comorbilidades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial, se asocian con una mayor mortalidad en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 (13,14).

Múltiples estudios reportan que la presencia de arritmias cardíacas se asocia significativamente con el ingreso a la unidad de cuidado intensivo y aumenta la mortalidad en estos pacientes. Existen mecanismos fisiopatológicos sugeridos para las arritmias entre los pacientes con COVID-19, los mecanismos que pueden causar fibrilación auricular en estos pacientes posiblemente se deban a infección sistémica, lesión directa de cardiomiocitos virales, hipoxemia y susceptibilidad de la población por edad avanzada y sus comorbilidades; sin embargo en nuestro estudio se desconoce si estos pacientes tenían arritmia preexistente o secundaria a COVID-19 (13,15). La literatura también nos permite evidenciar que la lesión miocárdica asociada con la COVID-19 es frecuente y puede estar involucrada en la aparición de arritmias. Por otro lado, se plantea que la severa reacción inflamatoria observada en esta infección, puede favorecer su aparición a través de hiperactividad simpática y por efectos de las interleuquinas (especialmente IL-6) sobre los canales de potasio y en el CYP3A4, que pueden llevar a prolongación de la repolarización cardíaca (16).

La segunda patología de gran interés y prevalencia encontrada en nuestro estudio fue la patología respiratoria, que incluye asma y EPOC, seguida de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. Al compararlo con otros estudios como el de Agrawal y Col. se encontraron discrepancias, ya que dicho estudio demuestra que las enfermedades metabólicas como la enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 2 y las enfermedades neurodegenerativas como la demencia, tienen mayor asociación con la infección por SARS-CoV-2 que las patologías respiratorias (11); no obstante, recalamos que la presencia de EPOC genera mayor susceptibilidad a contraer infecciones virales. La literatura actual menciona que estos pacientes son más susceptibles a contraer la enfermedad al tener una expresión elevada de receptores para la ACE-2, lo que aumenta el riesgo de infección y conlleva a peores desenlaces en cuanto a morbilidad, dato relevante para nuestra muestra, que presentó una alta prevalencia de dicha patología, y que además es frecuente en nuestra población (17,18).

Las principales limitantes de nuestro estudio están relacionadas con el tipo de esquema de inmunización aplicado en nuestro país, siendo las vacunas más utilizadas las provenientes de los laboratorios Sinovac, Pfizer, AstraZeneca y Janssen, lo que obedeció a las directrices políticas estatales del Ministerio de Salud, por lo que los resultados obtenidos en mayores de 65 años, en quienes se aplicó principalmente Sinovac, pueden estar relacionados con el orden de llegada de las vacunas a nuestro territorio, y por las políticas de priorización poblacional. Por otro lado, el ritmo de vacunación de nuestra población es más lento que en los países desarrollados, lo que pudo favorecer la alta tasa de complicaciones y requerimiento de UCI en nuestros pacientes respecto a otros estudios. En Colombia no se cuenta con estudios similares sobre la reinfección en pacientes inmunizados, lo que dificulta la comparación de resultados en nuestra misma población.

Conclusiones

En el presente estudio no se encontraron variaciones en cuanto a la enfermedad por COVID-19 y su distribución por sexo. Los resultados reflejan que la edad continúa siendo un factor determinante en la mortalidad de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, especialmente en los mayores de 60 años. De igual manera, los pacientes con comorbilidades preexistentes tienen una alta probabilidad de desarrollar formas graves de la enfermedad, así como de requerimiento de unidad de cuidado intensivo y mortalidad.

Es probable que posterior a la infección por SARS-CoV-2 se presenten secuelas y complicaciones derivadas de la misma, por lo que es necesario continuar estudiando la infección en diversas cohortes a lo largo del mundo, especialmente ante la reciente aparición de nuevas cepas del virus que al parecer varían en cuanto a su patogenicidad. El desarrollo de nuevas vacunas que aún se encuentran en estudio podría ayudar a mitigar la reinfección generando más tiempo de inmunidad respecto a las ya existentes.

Agradecimientos

Ángela X. Hoyos G, Luis Eduardo Reyes B. y Luz Marina Cárdenas M. por su contribución para la realización del estudio.

Referencias

1. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2020;30(3):313-24.
2. Actualización Epidemiológica Coronavirus (COVID-19): 23 de diciembre de 2021 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. [consultado 28 Diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/23-diciembre-2021-actualizacion-epidemiologica-coronavirus-covid-19>
3. Liberona A, Albornoz-Miranda M, Grenett E. Music and Emotion Perception View project [Internet]. Clinicaltrials.gov. 2021 [consultado 28 diciembre 2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov>.
4. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston TW, Balmert SC, Carey CD, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. *EBioMedicine*. 2020;55:102743.
5. Marian AJ. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. *Cardiovascular Pathology*. 2021;50:107278.
6. Ita K. Coronavirus Disease (COVID-19): Current Status and Prospects for Drug and Vaccine Development. *Archives of Medical Research*. 2021;52(1):15-24.
7. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15):1412-23.
8. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022;22(1):43-55.
9. Coronavirus Colombia [Internet]. Ins.gov.co. 2021 [consultado 28 diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
10. Jain VK, Iyengar KP, Ish P. Elucidating causes of COVID-19 infection and related deaths after vaccination. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2021;15(5):102212.
11. Agrawal U, Katikireddi SV, McCowan C, Mulholland RH, Azcoaga-Lorenzo A, Amele S, et al. COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(12):1439-49.
12. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*. 2021;397(10287):1819-29.
13. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and COVID-19. Vol. 26, *Heart Failure Reviews*. 2021;26(1):1-10.
14. Hessami A, Shamshirian A, Heydari K, Pourali F, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M, et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021;46:382-91.

15. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2018;419:1-42.
16. Mora G. COVID-19 and arrhythmias: relationship and risk. *Revista Colombiana de Cardiología*. 2020;27(3):153-9.
17. Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of Interactions Between Lower Airway Bacterial and Rhinoviral Infection in Exacerbations of COPD. *Chest*. 2006;129:317-324.
18. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *European Respiratory Journal*. 2020;56(2):2002108.

Recibido: 19 de enero de 2022

Aceptado: 7 de marzo de 2022

Correspondencia:

José A. Tamara Prieto
josetamara3@gmail.com

MARCADORES TEMPRANOS DE RIESGO DE MORTALIDAD EN UCI POR COVID-19 EN UN CENTRO DE REFERENCIA EN COLOMBIA

Sandy Carolay Roa-Rangel¹, Mónica Julieth Castro-Moncada², Antonio Figueredo-Moreno³, Víctor Raúl Castillo⁴, Anderson Bermon⁵

Resumen

Objetivo: Establecer variables prehospitales y clínicas de ingreso asociadas con supervivencia por COVID-19 en pacientes hospitalizados en unidad de cuidado intensivo (UCI). **Métodos:** Diseño ambispectivo, cohorte de comienzo, con una muestra representativa de pacientes mayores de 18 años, hospitalizados en UCI en un centro de referencia del nororiente colombiano, con infección confirmada por SARS-CoV-2 del 3 de junio del 2020 al 3 de enero del 2021. No se realizaron intervenciones; las variables de interés estudiadas fueron: condiciones sociodemográficas, prehospitales, clínicas al ingreso y supervivencia al alta de UCI. **Resultados:** Se analizaron 607 pacientes, fueron excluidos 18 menores de edad y 120 sin condiciones de egreso definidas. Se realizó un cálculo del tamaño de muestra de los 469 restantes para un análisis final con 304 pacientes. La mortalidad fue del 50 %. Los factores predictores en mortalidad fueron: nitrógeno ureico (BUN) mayor a 20 mg/dl (OR: 2,83 IC 95 % 1,49 - 5,38), proteína c reactiva (PCR) mayor a 100 mg/dl (OR: 2,34 IC 95 % 1,22 - 4,48), dímero D mayor a 7.000 ng/dl (OR: 3,36 IC 95 % 1,23 - 8,83), presión arterial de oxígeno (PaO₂) menor a 91 mmHg (OR: 2,11 IC 95 % 1,11 - 3,99), puntaje de escala NEWS 2 mayor a 7 puntos (OR: 2,03 IC 95 % 1,05 - 3,90), deshidrogenasa láctica (LDH) mayor a 290 u/l (OR: 2,45 IC 95 % 1,01 - 5,97), plaquetas menores a 150,000/μL (OR: 2,33 IC 95 % 1,00 - 5,45), ajustado por sexo y edad categóricas en décadas. **Conclusiones:** El BUN, la PCR, el dímero D, la LDH, el conteo de plaquetas, la PaO₂ y el puntaje de la escala NEWS 2 fueron las variables que desde el ingreso evidenciaron asociación con el desenlace de mortalidad en esta población. Identificar alteración en estos valores favorece una intervención eficaz que mejora el pronóstico de esta enfermedad.

Palabras clave: Infección por coronavirus; síndrome de dificultad respiratoria severo; cuidado intensivo; biomarcadores.

1 Médico; Esp. Epidemiología, Departamento Epidemiología; Fundación Cardiovascular de Colombia.

2 Médico; Esp. Epidemiología, Departamento Epidemiología; Fundación Cardiovascular de Colombia.

3 Cirujano Cardiovascular.

4 Cirujano Cardiovascular, CEO Fundación Cardiovascular de Colombia.

5 Universidad CES, Escuela de Graduados. Departamento Epidemiología; Centro de investigaciones Fundación Cardiovascular.

EARLY MARKERS OF ICU MORTALITY RISK DUE TO COVID-19 IN A REFERENCE CENTER IN COLOMBIA

Abstract

Objective: To establish prehospital and clinical admission variables associated with survival of COVID-19 of patients hospitalized in an intensive care unit (ICU). **Methods:** Design ambispective, starting cohort. Representative sample of patients over 18 years of age, hospitalized in ICU with confirmed SARS-CoV-2 infection from a referral center in northeastern Colombia since June 3, 2020 to January 3, 2021. No interventions were performed. Main variables of interest studied were sociodemographic, prehospital, clinical conditions on admission and survival on discharge from the ICU. **Results:** 607 patients were analyzed, 18 minors and 120 without defined discharge conditions were excluded, a sample size calculation of the remaining 469 was performed for a final analysis with 304 patients. Mortality was 50%. The predictive factors in mortality were: urea nitrogen greater than 20 mg/dL (OR: 2,83, 95 % CI 1,49 - 5,38), C-reactive protein greater than 100 mg/L (OR: 2,34, 95% CI 1,22 - 4,48), D-Dimer greater than 7.000 ng/ml (OR: 3,36, 95% CI 1,23-8,63), PaO₂ less than 91 mmhg (OR = 2,11, 95% CI 1,11 - 3,99), NEWS 2 greater than 7 points (OR: 2,03, 95% CI 1,05 - 3,90), lactic dehydrogenase greater than 290 u/l (OR: 2,45 95% CI 1,01 - 5,97), platelets less than 150,000 / μ L (OR: 2,33, 95% CI 1,00 - 5,45), adjusted for categorical sex and age in decades. **Conclusions:** BUN, CRP, D-dimer, LDH, platelet count, PaO₂, NEWS 2 score, were the variables that from admission showed association with the outcome of mortality in this population, identifying changes in these values favors an effective intervention that improves the prognosis of this disease.

Key words: *Coronavirus infection; Severe Acute Respiratory Syndrome; mortality; critical care; biomarkers.*

Introducción

Para junio de 2021 la infección por SARS-CoV 2 había generado una afectación de más de 200 millones de casos confirmados a nivel mundial.

Posterior a la aparición de la enfermedad y a partir de datos del centro de control y prevención de enfermedades en China, Zunyou y colaboradores en el estudio realizado con 72.314 casos, determinó que el 81 % presentaron sintomatología leve, 14 % síntomas graves y

5 % cuadros clínicos severos (1). Este comportamiento puede variar en las diferentes regiones. En junio de 2021 en Colombia el Ministerio de Salud reportó -dentro de los casos confirmados- una distribución de categoría de síntomas con 96,4 % leves, 0,55 % moderados, 0,13% graves, 0,37 % sin clasificación y 2,55 % fallecidos (2).

Varios estudios han evaluado las condiciones clínicas de ingreso hospitalario para determinar el nivel de complejidad de los pacientes en el tiempo y evitar subestimar la atención hospitalaria en pacientes con

factores de riesgo para complicaciones o mortalidad. A nivel internacional, se ha reportado fatiga, anorexia, artralgias y mialgias en los pacientes que terminan críticamente comprometidos (3). También se reportaron resultados paraclínicos como la presencia de leucocitosis, trombocitopenia, elevación de nitrógeno ureico (BUN), creatinina, dímero D, lactato deshidrogenasa (LDH) y velocidad de sedimentación globular (VSG) han presentado asociación positiva con COVID-19 grave o decesos por esta enfermedad (4). Si bien estos datos son un buen inicio, estos análisis no reportan modelos predictivos de mortalidad tomando parámetros de ingreso hospitalario.

El objetivo de este estudio fue identificar asociaciones entre las características de ingreso hospitalario de pacientes con COVID-19 con la mortalidad intrahospitalaria en unidades de cuidados intensivos e intermedios de una institución de alto nivel de complejidad, centro de referencia en Colombia.

Pacientes y métodos

Estudio observacional, ambispectivo, tomando pacientes con diagnóstico de COVID-19 que ingresaron a alguna unidad de cuidados intensivos en la Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV) entre el 3 de junio del 2020 y el 3 de enero del 2021 como unidad de análisis. Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 18 años y tener prueba de detección del material genético viral mediante la técnica de reacción en cadena de polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) positiva confirmada para COVID-19. Los criterios de exclusión fueron pacientes que no tuvieran desenlace establecido al final del periodo de estudio o remitidos a otra institución. La muestra se calculó con un nivel de confianza del 95 %, un margen de error permitido en un 4 % con una proporción esperada del 50 % y fueron seleccionados de manera aleatoria.

El procesamiento de la recolección de datos se realizó en tres etapas, iniciando con la confirmación del caso

por un médico entrenado que evaluaba la totalidad de los pacientes identificados a través de la ficha epidemiológica de reporte obligatorio a nivel nacional; después el médico realizaba la revisión de historia clínica digital para registro de variables prehospitales en un formulario institucional en REDCap realizado para tal fin; finalmente, por medio de una consulta SQL se extrajeron datos complementarios de la historia clínica digital como escalas de gravedad y paraclínicos.

La variable de desenlace para todos los casos fue la mortalidad durante la hospitalización en UCI, y las independientes se discriminaron en sociodemográficas, clínicas y biomarcadores, todas evaluadas al momento del ingreso hospitalario.

Las variables sociodemográficas estudiadas fueron: la edad, categorizada en décadas a partir de los 18 años hasta 80 o más años; sexo según lo determinado en el documento de identidad nacional, régimen de aseguramiento en salud en Colombia, bien sea subsidiado, contributivo o especial (este último conformado por pacientes internacionales), por último se identificaron los pacientes trabajadores del área de la salud.

Las variables clínicas analizadas fueron los antecedentes patológicos como la hipertensión arterial, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, antecedentes farmacológicos determinando principalmente uso de antihipertensivos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, estatinas o inmunosupresores, y antecedentes toxicológicos como el consumo de alcohol y cigarrillo.

Se registraron variables clínicas de ingreso como el índice de masa corporal (IMC), temperatura, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y cardíaca. Se determinó el estado de oxigenación con el cálculo de la relación entre la saturación transcutánea de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) o SaFi en pacientes no ventilados o la relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y fracción inspirada de oxígeno o

PaFi en pacientes con intubación orotraqueal (5), parámetros de gases arteriales como PaO₂ y FiO₂. En la búsqueda de asociación con mortalidad se registraron parámetros de hemograma como el conteo de leucocitos, plaquetas, porcentaje de neutrófilos y linfocitos, PCR, LDH, Bilirrubinas, creatinina, BUN, troponina, dímero D, ferritina y tiempo parcial de tromboplastina, los hallazgos imagenológicos registrados fueron las opacidades reticulares por radiografía de tórax y consolidación, imagen en vidrio esmerilado, bronquiectasias y broncograma aéreo en tomografía computarizada de tórax.

Se registró la escala nacional de alerta temprana 2 (NEWS 2) basados en estudios previos que evidencian su condición predictiva para requerimiento de UCI (6) y para estadificación de gravedad de la enfermedad aguda en pacientes con COVID-19 (7), esta fue calculada ingresando las variables correspondientes en la plataforma Md+CALC (8). Otra escala usada fue el Sequential Organ Failure Assessment score (SOFA), la cual ha sido utilizada como predictor de la disfunción de órganos (9). Para algunas variables no se contó con el valor en el total de registros, ya sea por pérdidas o información insuficiente, por lo que los resultados son reportados con sus respectivos denominadores, calculados usando SOFA - Md+CALC (10).

Análisis estadístico

Todas las variables se registraron y analizaron en relación con el estado de egreso de la UCI (vivo o muerto). Luego del análisis descriptivo, se realizó análisis bivariado por cada variable independiente utilizando Chi², test student, Fisher o U de Mann-Whitney según correspondiera con las pruebas de normalidad. Se determinó un estadístico de prueba 0,2 para definir las variables candidatas a ingreso del análisis multivariado, realizando regresión logística. Todos los análisis se realizaron utilizando STATA Database (versión 14).

Resultados

Durante el periodo de estudio se recibieron un total de 607 pacientes, el 3 % excluido por edad (menores de 18 años) y el 20 % por no tener condición de egreso definida. Posteriormente, dado el alto flujo de pacientes, se realizó una aleatorización de los 469 restantes hasta lograr un total de 304 pacientes para el análisis final (Figura 1).

Del total de la muestra analizada fallecieron 152 pacientes, es decir el 50 %; requirieron manejo avanzado de la vía aérea con ventilación mecánica invasiva 184 pacientes (60,5 %) y de estos fallecieron 131 pacientes (71,2 %). Las características demográficas se presentan en la tabla 1.

La muestra incluyó un total de 222 hombres (73 %), 203 pacientes (68%) pertenecientes al régimen de salud subsidiado por el gobierno y 16 (5,4%) eran trabajadores de la salud. El grupo etario con mayor aporte fue el de 60-69 años con 75 pacientes (24 %).

Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial en 122 casos (40,4 %), diabetes en 68 (22,5 %), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 20 (6,6 %), insuficiencia cardíaca 21 (7 %), arritmias 20 (6,6 %), insuficiencia renal crónica en 20 (6,6 %) y obesidad con un IMC >29,9 en 27 (9,3 %).

Mortalidad global

Respecto a las variables de condición prehospitalaria, en el análisis univariado la edad (DS:16,0, media 58,24, p:0,001), el antecedente de hipertensión arterial (IC 95 % 34,81 - 46,17, p:0,007), diabetes mellitus (IC 95 %, 17,93 - 27,65, p:0,047) y demencia (IC 95 %, 1,38 - 5,62, p:0,018) mostraron asociación con mortalidad. En cuanto a las variables de ingreso hospitalario, la presentación de diarrea (IC95 % 5,0 - 11,9, p:0,044) y dolor abdominal (IC95 % 7,45 - 15,34; p:0,013) fueron factores protectores.

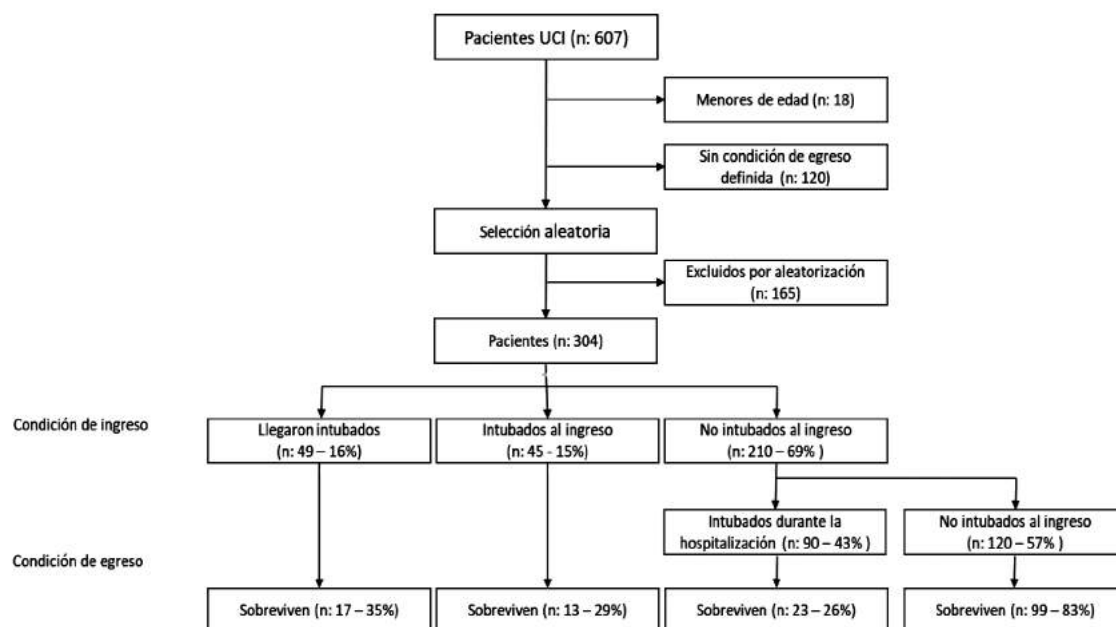


Figura 1. Aleatorización de pacientes atendidos en FCV.

En cuanto a las variables clínicas de ingreso se observó que una oximetría de pulso menor a 90 % (IC 95 %, 28,19 - 39,26, $p:0,006$), PaFi menor a 200 (IC 95 %, 85,64 - 93,45, $p:0,01$) así como el score SOFA mayor de 5 (IC 95 %, 33,5 - 46,59, $p:0,0001$) y NEWS 2 mayor de 6 (IC 95 %, 50,79 - 62,47, $p:0,0001$) aumentan el riesgo de mortalidad. Requerir una $FiO_2 < 0,6$ al ingreso (IC 95 %, 28,35 - 39,88, $p:0,0001$) y a las 48 horas (IC 95 %, 29,92 - 42,13, $p:<0,0001$) fueron protectores frente al desenlace a estudio (Tabla 2).

Al análisis de variables relacionadas con estudios paraclínicos de ingreso, la neutrofilia (media 88,8 % mín. 82 % máx. 92,6 %; $p:<0,001$), linfopenia (media 5,79, mín. 3,19 máx. 10,7; $p:<0,001$), trombocitopenia (media 211, mín. 152 máx. 275; $p:0,0013$), la hiperbilirrubinemia ($p:0,015$) a expensas de la bilirrubina directa ($p<0,001$) fueron identificados como marcadores de riesgo.

En cuanto a la función renal, la creatinina (media 0,96, mín. 0,73 - máx. 1,35; $p:<0,001$) y el BUN (me-

dia 25,3, mín. 17,7 máx. 44,2; $p:<0,001$) presentaron asociación con riesgo de mortalidad.

A nivel radiológico, si bien la relación no está estadísticamente establecida, sugiere una posible asociación entre las opacidades reticulares (IC 95 % 50,6 - 62,1; $p:0,057$) y la presencia de consolidaciones por tomografía axial computarizada de tórax (IC95 % 26,4 - 40,5; $p:0,054$) con mortalidad.

Al análisis multivariado se evidencia asociación entre un $BUN \geq 20$ mg/dl (OR: 2,83, IC 95 % 1,49 - 5,38), $PCR \geq 100$ (OR: 2,34, IC 95 % 1,22 - 4,48), Dímero D mayor que 7000 (OR: 3,36, IC 95 % 1,23 - 8,63), $PaO_2 < 91$ (OR: 2,11, IC 95 % 1,11 - 3,99), NEWS 2 > 7 (OR: 2,03, IC 95 % 1,05 - 3,90), LDH > 290 (OR: 2,45, IC 95 % 1,01 - 5,97), plaquetas < 150.000 (OR: 2,33, IC 95 % 1,00 - 5,45) con la mortalidad ajustado por edad y género (Figura 2).

Tabla 1. Variables sociodemográficas y clínicas.

Condiciones Prehospitalarias	Todos los pacientes n/N (%)	Supervivientes n/N (%)	No- supervivientes n/N (%)	P
Número de pacientes	304	152	152	
Datos demográficos				
Hombre	222/304 (73,03%)	105/152 (69,08%)	117/152 (76,97%)	0,121
Edad, años	304			0,001
18-29	16 (5,26%)	11 (68,75%)	5 (31,25%)	
30-39	29 (9,54%)	22 (75,86%)	7 (24,14%)	
40-49	41 (13,49%)	20 (48,78%)	21 (51,22%)	
50-59	67 (22,04%)	40 (59,7%)	27 (40,3%)	
60-69	73 (24,01%)	32 (43,84%)	41 (56,16%)	
70-79	54 (17,76%)	20 (37,04%)	34 (62,96%)	
>80 años	24 (7,89%)	7 (29,17%)	17 (70,83%)	
Personal de salud	16/298 (5,37%)	10/149 (6,71%)	6/149 (4,03%)	0,304
Antecedentes				
Hipertensión Arterial	122/302 (40,4%)	50/152 (32,89%)	72/150 (48%)	0,007
Diabetes Mellitus NIR	68/302 (22,52%)	27/152 (17,76%)	41/150 (27,33%)	0,047
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	20/303 (6,6%)	8/152 (5,26%)	12/151 (7,95%)	0,347
Asma	9/302 (2,98%)	6/152 (3,95%)	3/150 (2%)	0,32
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	21/298 (7,05%)	10/150 (6,67%)	11/148 (7,43%)	0,825
Enfermedad renal crónica (ERC)	20/302 (6,62%)	8/152 (5,26%)	12/150 (8%)	0,364
Demencia	9/300 (3%)	1/152 (0,66%)	8/148 (5,41%)	0,018
Trasplante	4/303 (1,32%)	1/152 (0,66%)	3/151 (1,99%)	0,371
IMC > 29,9 (obesidad)	27/290 (9,31%)	15/144 (10,42%)	12/146 (8,22%)	0,55
Arritmias	20/302 (6,62%)	8/151 (5,3%)	12/151 (7,95%)	0,489
Medicamentos Prehospitalarios				
Antihipertensivos	84/270 (31,11%)	35/141 (24,82%)	49/129 (37,98%)	0,02
Estatinas	36/281 (12,81%)	15/144 (10,42%)	21/137 (15,33%)	0,284
Síntomas				
Días de síntomas hasta el ingreso	11 (7-19) /301	10 (7-19) /150	12 (7-19) /151	0,212
Fiebre	158/264 (59,85%)	78/135 (57,78%)	80/129 (62,02%)	0,531
Dificultad Respiratoria	235/285 (82,46%)	114/143 (79,72%)	121/142 (85,21%)	0,223
Cefalea	61/262 (23,28%)	37/133 (27,82%)	24/129 (18,6%)	0,078
Diarrea	21/264 (7,95%)	15/133 (11,28%)	6/131 (4,58%)	0,067
Dolor Abdominal	29/265 (10,94%)	21/134 (15,67%)	8/131 (6,11%)	0,017

* Los datos se expresan como mediana (rango intercuartílico) o recuento (porcentaje). Para las variables numéricas se presentan los recuentos totales para cada casilla. Los valores p se calcularon con la prueba de Mann-Whitney para las variables numéricas y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.

Tabla 2. Variables clínicas de ingreso.

Características clínicas de ingreso	Todos los pacientes n/N (%)	Supervivientes n/N (%)	No-Supervivientes n/N (%)	P
Signos Vitales				
Temperatura	36,3 (36-36,7)/287	36,3 (36-36,6) /145	36,3 (36-36,7) /142	0,829
SatO ₂	94 (89-97)/295	95 (90-98) /150	93 (87-96) /145	0,006
SatO ₂ (≤ 90)	99/295 (33,56%)	41/150 (27,33%)	58/145 (40%)	0,021
Frecuencia respiratoria	22 (19-25)/293	22 (19-25) /146	22 (18-25) /147	0,279
Frecuencia respiratoria				0,311
<14	19 (6,25%)	7 (36,84%)	12 (63,16%)	
14-20	109 (35,86%)	51 (46,79%)	58 (53,21%)	
>20	165 (54,28%)	88 (53,33%)	77 (46,67%)	
Frecuencia Cardíaca	87 (75-102)/298	84,5 (74-99) /150	90 (75-105) /148	0,062
Frecuencia Cardíaca (≥100 ppm)	86/298 (28,86%)	37/150 (24,67%)	49/148 (33,11%)	0,108
Gases Arteriales				
PaO ₂ al ingreso	121/274 (44,16%)	45/134 (33,58%)	76/140 (54,29%)	0,001
PaO ₂ a las 48 horas	98/250 (39,2%)	44/122 (36,07%)	54/128 (42,19%)	0,322
FiO ₂ <0,6	93/274 (33,94%)	60/134 (44,78%)	33/140 (23,57%)	<0,001
FiO ₂ a las 48 horas <0,6	90/251 (35,86%)	57/123 (46,34%)	33/128 (25,78%)	0,001
SaFi <200	106/164 (64,63%)	49/92 (53,26%)	57/72 (79,17%)	0,001
SaFi a las 48 horas <200	149/283 (52,65%)	86/140 (61,43%)	63/63 (100%)	0,003
PaFi <200	226/251 (90,04%)	98/116 (84,48%)	128/135 (94,81%)	0,01
PaFi a las 48 horas <200	212/233 (90,99%)	92/105 (87,62%)	120/128 (93,75%)	0,114
Lactato al ingreso <2,0	137/279 (49,1%)	58/136 (42,65%)	79/143 (55,24%)	0,035
Lactato a las 48 horas	119/253 (47,04%)	52/122 (42,62%)	67/131 (51,15%)	0,175
Glicemia de Ingreso > 150	107/237 (45,15%)	45/117 (38,46%)	62/120 (51,67%)	0,041
Diagnóstico al ingreso	251/301 (83,39%)	116/135 (85,93%)	135/150 (90%)	0,002
Escalas				
SOFA ≥ 6	91/228 (39,91%)	27/104 (25,96%)	64/124 (51,61%)	<0,001
NEWS ≥ 7	165/291 (56,7%)	67/144 (46,53%)	98/147 (66,67%)	0,001
Laboratorio*				
% neutrófilos	86,4 (80,1-91) /294	84,8 (78,4-89,2) /141	88,8 (82-92,6) /153	0,0001
% linfocitos	7,47 (4,43-12,3) /294	8,73 (6,02-13,9) /141	5,79 (3,19-10,7) /153	<0,0001
Plaquetas (x1,000)	226,5 (168-300) /294	250 (185-308) /141	211 (152-275) /153	0,0013
Proteína C reactiva (PCR)	128,18 (52,93-217,26) /293	99,94 (40,91) /144	166,23 (82,83-232,92) /149	<0,0001

LDH	433 (325-586) /293	376,9 (285-537) /141	486 (380-677,8) /152	<0,0001
Bilirrubina Total	0,65 (0,5-0,9) /269	0,62 (0,46-0,81) /126	0,69 (0,53-1,03) /143	0,015
Bilirrubina Directa	0,35 (0,27-0,52) /269	0,31 (0,26-0,44) /126	0,37 (0,3-0,61%) /143	0,0004
Creatinina	0,83 (0,72-1,16) /305	0,78 (0,69-0,92) /148	0,96 (0,73-1,35) /157	0,0001
BUN (Nitrógeno Ureico)	19,1 (13,2-28,6) /67	15,15 (10,5-20,0) /32	25,3 (17,7-44,2) /35	<0,0001
Troponina I	13,9 (5,1-88) /245	8,8 (3,6-55,3) /123	24 (7,8-123,8) /122	0,0002
Dímero D	1230 (570-3237) /279	900 (450-2000) /135	1556 (805-3805) /144	0,0001
Ferritina	1278 (754-2475) /270	1074 (681-1813) /131	1554 (897-3045) /139	0,0002
PTT – Tiempo parcial de trombo-plastina	28,7 (27,8-28,7) /289	28,7 (27,8-28,7) /136	28,7 (27,8-28,7) /153	0,8598
Hallazgos imagenológicos				
Radiografía de tórax al ingreso				
Opacidades Reticulares	167/296 (56,42%)	72/142 (50,7%)	95/154 (61,69%)	0,057
Tomografía de tórax al ingreso				
Vidrio esmerilado	139/184 (75,54%)	73/94 (77,66%)	66/90 (73,33%)	0,495
Consolidación	61/184 (33,15%)	25/36 (69,44%)	36/90 (40%)	0,054
Broncograma Aéreo	28/184 (15,22%)	11/94 (11,7%)	17/90 (18,89%)	0,219
Bronquiectasias	2/184 (1,09%)	2/94 (2,13%)	0/90 (0%)	0,498

* Promedio (min-max/N). Se presenta un modelo de regresión logística multivariable, utilizando factores predictivos del ingreso prehospitalario en UCI asociados con mortalidad.

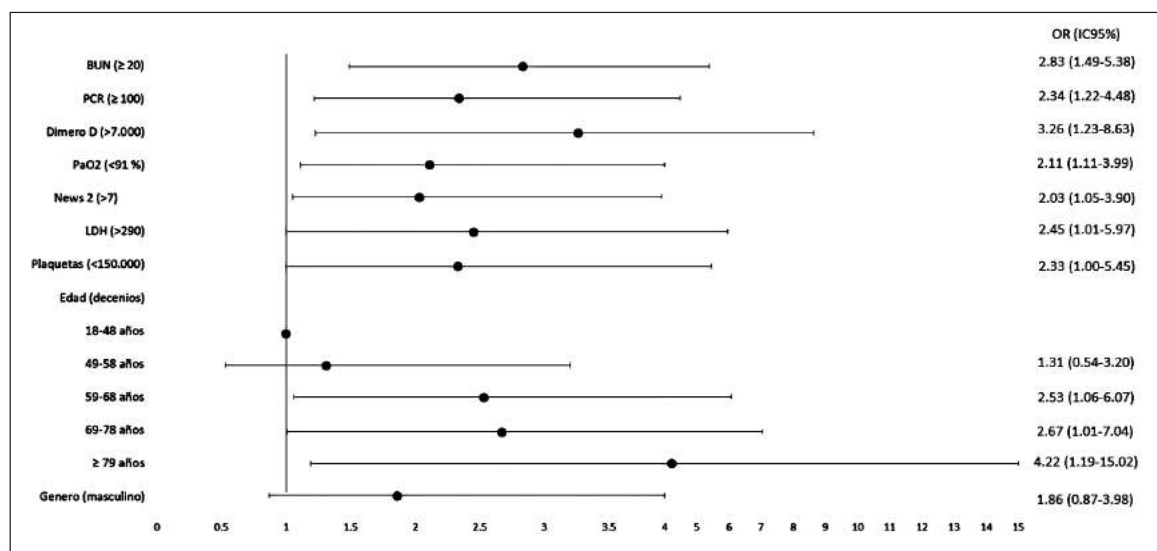


Figura 2. Análisis multivariado de supervivencia a COVID-19.

Discusión

El presente estudio reporta una mortalidad del 50 %. En el curso de esta pandemia la mortalidad por COVID-19 en UCI es variable a nivel mundial; China describe un porcentaje de fallecidos del 61,5 % (11) mayor a la reportada en Egipto (40 %) (12) y España (31 %) (13). En respuesta al mejoramiento en el control de la epidemia con un fácil acceso a la atención médica de alto nivel, Suiza en la primera ola presentó una mortalidad del 15 % (14), similar a una cohorte de cinco instituciones de salud en California (EE. UU.) que presentó 18,8 % (15). En América latina, Brasil ha descrito una mortalidad del 59 % en UCI (16), similar a la reportada en México con 52 % (17), lo que ha generado hipótesis de condiciones étnicas asociadas con el riesgo de morir, tal como lo describe el estudio de Nuño y colaboradores, que concluye que ser hispano aumenta el riesgo de morir, con OR 1,4 (IC del 95 %: 1,3 - 1,6, $p < 0,001$) (15).

El modelo multivariable evidencia que ser mayor a 75 años aumentó cuatro veces el riesgo de morir en comparación con los pacientes que tenían entre 18 y 48 años, con un porcentaje mortalidad en mayores de 70 años del 65,38 % similar al observado en países como Italia con 52,3 % en mayores de 70 años (18); Alemania entre 70 y 79 años del 62,2 % y en mayores de 80 años de 72,2 % (19), lo que sugiere que a medida que aumenta la edad también lo hace el riesgo de mortalidad por COVID-19. Se ha establecido que la edad es un predictor de mortalidad en relación con el deterioro en la funcionalidad y la fragilidad (20,21). Hay que aclarar que estos porcentajes fueron los reportados antes de la vacunación en estas poblaciones.

Con respecto a las variables clínicas, Romain y Col. determinaron como la saturación de oxígeno es un mecanismo de detección temprana de hipoxia silenciosa y severa en población general con COVID-19 (22), parámetro que en el presente estudio fue estadísticamente

significativo en el análisis univariado, pero no mostró asociación importante en la regresión logística, lo cual pudo deberse a que solo se tomó el parámetro al ingreso, a diferencia de otros estudios en los que realizan el seguimiento longitudinal del mismo.

Este estudio mostró asociación positiva entre un NEWS 2 > 7 (OR: 2,03, IC 1,05 - 3,90) y el desenlace fatal. Respecto al punto de corte de mayor riesgo, la evidencia es diferente según varios estudios. Gideari y Col., establecieron en Italia un punto de corte de NEWS 2 > 5 con probabilidad de ingreso a UCI con OR 18,05 (IC del 95 %: 4,80 - 92,86; $p < 0,01$) y NEWS ≥ 7 con OR 77,77 (IC del 95 %: 12,31 - 16,19; $p: 0,0001$) (23). A nivel latinoamericano, México reportó como punto de corte un NEWS 2 ≥ 7 con RR 2,61, (IC 95 % 1,8 - 5,03, $p: 0,016$) para riesgo de mortalidad (24). Aún existe controversia respecto al uso de las escalas de NEWS 2 y SOFA como predictores de severidad para COVID-19. Un análisis multicéntrico evidencia que estas escalas pronósticas tienen baja precisión y bajo valor predictivo para mortalidad por COVID-19 en seguimiento a 30 días (25), lo que no descarta la necesidad de validar nuevas escalas predictivas para COVID-19.

El daño renal fue una variable asociada con mortalidad en UCI por COVID-19. Esta complicación suele ser frecuente, tal como lo describe un metaanálisis de Zhu y colaboradores, en el que 5 de 38 estudios evidenciaron una elevación anormal de función renal con una incidencia del 25,5 % (26). Adicionalmente, este daño renal conlleva la necesidad de terapia de reemplazo renal tanto continua como intermitente en pacientes severos durante su hospitalización (13,19,27). Los hallazgos histopatológicos sugieren que el SARS-CoV-2 infecta directamente las células tubulares renales y podocitos iniciando la infiltración de macrófagos y el depósito del complemento para amplificar el daño tubular renal. Además, el proceso inflamatorio secundario a la lesión pulmonar a través del síndrome de

liberación de citocinas (SRC) podría dañar las células tubulares renales y amplificar tanto la respuesta inflamatoria como la insuficiencia multiorgánica (28). Esta falla renal ha sido descrita por varios autores como un factor pronóstico de muerte, que concuerda con el presente estudio. Bertsimas y Col. reportaron que un BUN inferior de 20 mg/dL disminuye el riesgo de mortalidad en menores de 55 años, y a su vez, valores de BUN superiores a 25 mg/dl aumentan el riesgo de mortalidad en pacientes con edades superiores a esta (29). Cheng y Col. en China, determinaron que niveles de BUN superiores de a 4,6 mmol/L (12,92 mg/dL) - (HR = 1,11, IC 95 % 1,09 - 1,13; $p < 0,001$) en asociación con el dímero D elevado (HR = 1,15, IC 95 % 1,11 - 1,19; $p < 0,0001$) pueden ser usados para predecir mortalidad en pacientes con COVID-19 según estimación de supervivencia de Kaplan-Meier (30), y un modelo multivariado de Ferrando y Col., reporta como la insuficiencia renal aguda aumentó más de 2 veces el riesgo de morir en UCI por COVID-19 (OR 2,46 IC 95 % 1,62 - 3,74; $p < 0,0001$) (13).

El presente estudio también confirma la asociación entre los niveles elevados de PCR con la supervivencia (13,31,32,33). Vaquero y Col. confirman su utilidad como marcador al ingreso hospitalario independiente de la necesidad de ingreso a UCI (33). Esta asociación ha sido relacionada con su valor como marcador inflamatorio en respuesta a procesos infecciosos y de injuria tisular, pues se eleva rápidamente en respuesta a estos estímulos y sus concentraciones séricas disminuyen igual de rápido cuando estos cesan (34). Estos marcadores reflejan el estado inflamatorio elevado, daño o disfunción del tejido orgánico que podría reflejar el deterioro de las condiciones clínicas y requerir enfocar el tratamiento de estos pacientes hacia un cuidado crítico (35).

Otro biomarcador significativo para el estudio fue el LDH sérico, el cual presentó asociación con mortalidad en valores superior a 290 u/l aumentando en 2,5

veces el riesgo, lo cual representa un punto de corte más bajo en comparación con publicaciones previas como la de Aloisio y Col. donde valores de LDH > 730 u/l AUC de 0,89 (IC 95 %, 0,86 - 0,93) se asociaron significativamente con mortalidad (35) o los datos por Ferrando y Col. donde los pacientes que fallecieron en UCI tenían en promedio 487 U/L (mín. 393- máx. 643 - $p < 0,01$) de LDH (13).

Varios autores han descrito las coagulopatías en COVID-19 como una complicación y un precursor de muerte, lo cual es confirmado con la asociación del Dímero D con el desenlace fatal del presente estudio. Tang y Col. describen que, en las últimas etapas de la neumonía por coronavirus, los niveles de marcadores relacionados con la fibrina (dímero D y FDP) se elevaron en todas las muertes, lo que sugirió una activación de la coagulación común y una condición de hiperfibrinólisis secundaria en estos pacientes (36). Las infecciones virales pueden tener una respuesta proinflamatoria agresiva y un control insuficiente de dicha respuesta lleva a una generación excesiva de trombina por parte de las células endoteliales, Otro trastorno identificado ha sido la presencia de trombocitopenia (31,32), que concuerda en lo descrito en este estudio, donde valores < 150.000 se asociaron con mortalidad en el modelo de regresión ajustado realizado por Figliozzi y Col. en su metaanálisis (OR 6,23, 1,03 - 37,67, $p < 0,001$) (37).

Las fortalezas de este estudio son su tipo de recolección de datos ambispectivo, con fuente primaria, con descripción detallada del cuadro clínico de cada uno de los pacientes al ingreso de UCI, lo que permitió analizar una cantidad representativa de variables estadísticamente significativas con el resultado primario de mortalidad. Por otra parte, no se ha encontrado evidencia de otros estudios que describan variables pre-hospitalarias de infección por COVID-19 en pacientes críticos de UCI asociadas a mortalidad en población adulta en Colombia.

Entre las limitaciones del estudio están la no totalidad del registro de los pacientes atendidos en estas instituciones durante el periodo de tiempo del estudio, la no discriminación de variables que pudieron cambiar en el tiempo debido a la curva de aprendizaje del tratamiento de la enfermedad o condiciones de infraestructura y logísticas del centro de salud que pudieron derivar en modificación de los resultados de supervivencia. Además, no se discriminaron condiciones como el tipo de sepa por la que fueron infectados los pacientes y los análisis obedecen a un periodo de tiempo en el cual la vacunación no había iniciado. Por último, al ser un estudio realizado en dos instituciones de una misma área metropolitana, la extrapolación de resultados debe ser manejada de manera cautelosa dependiendo las características de la población.

Conclusiones

Si bien las condiciones de la pandemia han variado en el tiempo, identificar aquellas variables que desde un inicio de hospitalización pueden asociarse con la mortalidad puede llevar a optimizar el manejo de los pacientes críticos y favorecer una intervención eficiente que mejore el pronóstico de esta enfermedad.

Financiamiento

Este proyecto fue financiado de manera parcial por el Ministerio de Ciencia y Tecnología de Colombia, convocatoria 753-2016.

Referencias

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42.
2. Coronavirus Colombia [Internet]. Ins.gov.co.2021 [consultado 21 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
3. Omran, D., Soda, M. Al, Bahbah, E., Esmat, G., Shousha, H., Elgebaly, A., et al.. Predictors of severity and development of critical illness of Egyptian COVID-19 patients: A multicenter study. *PLoS ONE*.2021;16(9): 1–15.
4. Henry, B. M., de Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. . Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.2020; 58(7): 1021–102).
5. PaFi:PaO2/FiO2 [Internet].. *Rapid Critical Care Consult*. 2021.[consultado 28 julio 2021]. Disponible en: <https://www.rccc.eu/protocolos/SpFi.html>
6. Gidari, A., De Socio, G. V., Sabbatini, S., & Francisci, D. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infectious Diseases*. 2020; 52(10: 698–704.
7. Kostakis, I., Smith, G. B., Prytherch, D., Meredith, P., Price, C., Chauhan, A., et al. The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Resuscitation*. 2021;159:150–157.
8. National Early Warning Score (NEWS) 2 – MDCalc [Internet]. Mdcalc. 2021[consultado 28 julio 2021]. Disponible en: <https://www.mdcalc.com/national-early-warning-score-news-2>
9. Gao J, Zhong L, Wu M, Ji J, Liu Z, Wang C, et al. Risk factors for mortality in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective case-control study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):602. .
10. Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score – MDCalc. [Internet]. Mdcalc. 2021 [consultado 28 julio 2021].Disponible en: <https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score>
11. Xu, J., Yang, X., Yang, L., Zou, X., Wang, Y., Wu, Y., et al. Clinical course and predictors of 60-day mortality in 239 critically ill patients with COVID-19: A multicenter retrospective study from Wuhan, China. *Critical Care*,2020;24(1).
12. Ramadan, H. K. A., Mahmoud, M. A., Zakaria, M., Aburahma, Elkhawaga, A. A., El-Mokhtar, M. A., Sayed, I. M., et al. Predictors of severity and co-infection resistance profile in COVID-19 patients: First report from upper Egypt. *Infection and Drug Resistance*,2020;13:3409–3422.
13. Ferrando, C., Mellado-Artigas, R., Gea, A., Arruti, E., Aldecoa, C., Bordell, A., et al. Patient characteristics, clinical course and factors associated to ICU mortality in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Spain: A prospective, cohort, multicentre study. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2020;67(8):425–437.

14. Maximiano Sousa F, Roelens M, Fricker B, Thiabaud A, Iten A, Cusini A, et al. Risk factors for severe outcomes for COVID-19 patients hospitalised in Switzerland during the first pandemic wave, February to August 2020: prospective observational cohort study. *Swiss Med Wkly.* 2021;151:w20547.
15. Nuño, M., García, Y., Rajasekar, G., Pinheiro, D., & Schmidt, A. J. COVID-19 hospitalizations in five California hospitals: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases.* 2021;21(1).
16. Socolovitch, R. L., Fumis, R. R. L., Tomazini, B. M., Pastore, L., Galas, F. R. B. G., de Azevedo, L. C. P., et al. Epidemiology, outcomes, and the use of intensive care unit resources of critically ill patients diagnosed with COVID-19 in Sao Paulo, Brazil: A cohort study. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0243269.
17. Namendys-Silva, S. A., Alvarado-Ávila, P. E., Domínguez-Cherit, G., Rivero-Sigarroa, E., Sánchez-Hurtado, L. A., Gutiérrez-Villaseñor, A., et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Heart and Lung.* 2021;50(1):28–32.
18. Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323(18):1775–1776).
19. Karagiannidis, C., Mostert, C., Hentschker, C., Voshaar, T., Malzahn, J., Schillinger, G., et al. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020;8(9):853–862.
20. Pavasini, R., Guralnik, J., Brown, J. C., di Bari, M., Cesari, M., Landi, F., et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine.* 2016;14(1).
21. Hewitt, J., Carter, B., Vilches-Moraga, A., Quinn, T. J., Braude, P., Verduri, A., et al. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study. *The Lancet Public Health.* 2020;5(8):e444–e451.
22. Jouffroy, R., Jost, D., & Prunet, B. Prehospital pulse oximetry: A red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. *Critical Care.* 2020; 24(1).
23. Gidari, A., de Socio, G. V., Sabbatini, S., & Francisci, D. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infectious Diseases.* 2020;52(10):698–704.
24. Olivas-Martínez, A., Cárdenas-Fragoso, J. L., Jiménez, J. V., Lozano-Cruz, O. A., Ortiz-Brizuela, E., Tovar-Méndez, V. H., et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City: causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *PLoS ONE.* 2021;16(2):e0245772.
25. Bradley, P., Frost, F., Tharmaratnam, K., & Wootton, D. G. Utility of established prognostic scores in COVID-19 hospital admissions: Multicentre prospective evaluation of CURB-65, NEWS2 and qSOFA. *BMJ Open Respiratory Research.* 2020;7(1):e000729.
26. Zhu, J., Ji, P., Pang, J., Zhong, Z., Li, H., He, C., et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *Journal of Medical Virology.* 2020;92(10):1902–1914.
27. Thomson, R. J., Hunter, J., Dutton, J., Schneider, J., Khosravi, M., Casement, A., et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with COVID-19 admitted to an intensive care unit in London: A prospective observational cohort study. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0243710.
28. Ertuğlu LA, Kanbay A, Afşar B, Elsürer Afşar R, Kanbay M. COVID-19 and acute kidney injury. *Tuberk Toraks.* 2020;68(4):407–418.
29. Bertsimas, D., Lukin, G., Mingardi, L., Nohadani, O., Orfanoudaki, A., Stellato, B., et al. COVID-19 mortality risk assessment: An international multi-center study. *PLoS ONE.* 2020;15(12):e0243262.
30. Cheng, A., Hu, L., Wang, Y., Huang, L., Zhao, L., Zhang, C., et al. Diagnostic performance of initial blood urea nitrogen combined with D-dimer levels for predicting in-hospital mortality in COVID-19 patients. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 2020;56(3):106110.
31. Bannaga, A. S., Tabuso, M., Farrugia, A., Chandrapalan, S., Somal, K., Lim, V. K., et al. C-reactive protein and albumin association with mortality of hospitalised SARS-CoV-2 patients: A tertiary hospital experience. *Clinical Medicine.* 2020;20(5), 463–467.
32. Li, J., He, X., Yuan Yuan, Zhang, W., Li, X., Zhang, Y., et al. Meta-analysis investigating the relationship between clinical features, outcomes, and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pneumonia. *American Journal of Infection Control.* 2021;49(1):82–89.
33. Vaquero-Roncero, L. M., Sánchez-Barrado, E., Escobar-Macias, D., Arribas-Pérez, P., González de Castro, R., González-Porras, J. R., et al. C-Reactive protein and SOFA scale: A simple score as early predictor of critical care requirement in patients with COVID-19 pneumonia in Spain. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion.* 2021;68(9):513–522.
34. Prieto, M. F., Kilstein J., Bagilet D., Maris-Pezzotto S. C-Reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit. *Medicina Intensiva.* 2008;32(9):424–430.
35. Aloisio, E., Chibireva, M., Serafini, L., Pasqualetti, S., Falvella, F. S., Dolci, A., et al. A comprehensive appraisal

- sal of laboratory biochemistry tests as major predictors of COVID-19 severity. Archives of Pathology and Laboratory Medicine. 2020;144(12):1457–1464.
36. Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020;18(4):844–847.
37. Figliozi, S., Masci, P. G., Ahmadi, N., Tondi, L., Koutli, E., Aimo, A., et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Investigation. 2020;50(10):e13362

Recibido: 9 de febrero de 2022

Aceptado: 18 de marzo de 2022

Correspondencia:

Sandy Carolay Roa Rangel
sroa739@unab.edu.co

INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 Y RESPUESTA DE ANTICUERPOS A LA VACUNA BNT162B2 EN TRABAJADORES DE LA SALUD DE PRIMERA LÍNEA DE ATENCIÓN PARA COVID-19

Norma C. Serrano¹, Doris C. Quintero-Lesmes¹, Claudia C. Colmenares-Mejía¹, Isail Salazar Acosta¹, Diana Paola Suárez¹, Ligia Meneses², Olga Lucía Sopó-Rincón², Andrea Milena Guatibonza², Bladimiro Rincón Orozco³

Resumen

Objetivos: Determinar la incidencia de infección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud de primera línea de atención para COVID-19, con esquema completo de la vacuna ARNm BNT162b2, y correlacionar con la seroconversión evaluada con títulos de IgA, IgM e IgG. **Métodos:** Se evaluaron 245 individuos de una institución de salud de alta complejidad en Bucaramanga, Colombia. Se obtuvieron muestras de hisopados nasofaríngeos para la detección molecular de SARS CoV-2 con kits comerciales de diagnóstico molecular eDiagnosis® y con el sistema de detección CFX96™ BioRad® y Gentier96® mediante PCR en tiempo real, y muestras de sangre para evaluar seroconversión utilizando kits de prueba cualitativa y cuantitativa AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 NP IgA, IgG e IgM contra el dominio S1 de la proteína Spike glicosilada del SARS-CoV-2. **Resultados:** En 11 participantes (5 %), se logró identificar por RT-PCR infección por SARS-CoV-2 posterior al esquema completo de inmunización, nueve de ellos (81,8 %) se hicieron la prueba porque tenían síntomas, y cuatro (44,4 %) manifestaron que algún compañero laboral había sido diagnosticado con COVID-19. La mediana de tiempo entre la segunda dosis de inmunización con BNT162b2 y el inicio de los síntomas fue de 60 días (rango 27-149). Todos los casos positivos presentaron una buena seroconversión en todas las inmunoglobulinas, especialmente para IgG. **Conclusiones:** Nuestros datos demuestran que, en general los trabajadores de la salud de primera línea de atención para COVID-19 tienen buena respuesta de anticuerpos a la vacuna de ARNm BNT162b2. No obstante, el 5 % de la población tuvo infección por COVID-19. Todos los individuos infectados tuvieron manifestaciones leves a moderadas o fueron asintomáticos.

Palabras clave: COVID-19; Vacuna; Inmunogenicidad; Trabajadores de la Salud; SARS-CoV-2.

1 Centro de investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia - FCV.

2 Laboratorio de Biología Molecular COVID-19, Fundación Cardiovascular de Colombia- FCV.

3 Escuela de Medicina, Universidad Industrial de Santander.

SARS-CoV-2 INFECTION AND ANTIBODY RESPONSE TO THE BNT162B2 VACCINE IN FRONT-LINE HEALTH WORKERS FOR COVID-19

Abstract

Aims: To determine SARS-CoV-2 incidence infection in health workers located on the front line of care for COVID-19 patients, with a complete schedule of BNT162b2 mRNA vaccine. To correlate incidence infection with seroconversion of IgA, IgM, and IgG titers. **Methods:** 245 individuals from a high complexity health institution in Bucaramanga-Colombia were evaluated. Nasopharyngeal swab samples were obtained for the molecular detection of SARS CoV-2 with commercial molecular diagnostic kits eDiagnosis® and with CFX96™ BioRad® and Gentier96® detection system using real-time PCR, and blood samples to evaluate seroconversion using kits of qualitative and quantitative test AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 NP IgA, IgG and IgM against S1 domain of glycosylated Spike protein of SARS-CoV-2. **Results:** In 11 participants (5%) SARS-CoV-2 infection was identified by RT-PCR after completion of immunization process; nine of them (81,8%) were tested because they had symptoms, and four (44,4 %) stated that a co-worker had been diagnosed with COVID-19. The median time between second dose of BNT162b2 immunization and onset of symptoms was 60 days (range 27-149). All positive cases presented seroconversion in all immunoglobulins, especially for IgG. **Conclusions:** Our data show that in general, frontline healthcare workers for COVID-19 have good immunological response for BNT162b2 mRNA vaccine, however, 5% of the population had COVID-19 infection. All individuals had mild to moderate manifestations or were asymptomatic.

Key words: COVID-19; Vaccine, Immunogenicity, Healthcare worker, SARS-CoV-2.

Introducción

La aparición del virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), dio lugar a una pandemia que ha trastornado todos los sectores de la sociedad. A menos de un año, posterior a la secuenciación del genoma del SARS-CoV-2, se presentó ante la Administración de Alimentos y Medicamento (FDA, por sus siglas en inglés de *Food and Drug Administration*), una solicitud de uso de emergencia para una vacuna candidata, la BNT162b2.

A partir de la aprobación para uso de emergencia, la vacunación a gran escala en los grupos de riesgo y más tarde de la población en general, se ha convertido en la medida de salud pública más eficaz para mitigar los efectos negativos de la pandemia por coronavirus. Los programas de vacunación contra la COVID-19 comenzaron en diciembre de 2020 en varios países, y con base en la evidencia científica de la epidemiología del SARS-CoV-2 y en principios éticos, se decidió priorizar a los trabajadores de salud (1).

Colombia dio inicio al proceso de inmunización contra COVID-19 el 17 de febrero de 2021, basados en el Plan Nacional de Vacunación estructurado por el gobierno nacional, el cual estableció dos fases y cinco etapas. En la primera etapa se contemplaba vacunar la primera línea del talento humano en salud y los adultos mayores de 80 años. Cerca de cumplir el primer año de vacunación, en Colombia se han aplicado 71.700.174 dosis, y 31.568.206 individuos tienen el esquema completo de vacunación (2).

En Colombia, el talento humano en salud recibió la vacuna Pfizer-BioNTech COVID-19 (BNT162b2; Pfizer Inc. (3), la cual demostró una eficacia del 95 % en la prevención de la infección sintomática por SARS-CoV-2 variante Wuhan en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo de fase 3, convirtiéndose en la primera vacuna COVID-19 en recibir autorización de uso de emergencia por la FDA (4).

El presente estudio se realizó para evaluar infecciones por SARS-CoV-2 posvacunación entre los trabajadores de la salud de una institución de alta complejidad de Bucaramanga, Colombia, con esquema completo con BNT162b2. La infección por SARS-CoV-2 se monitoreó periódicamente mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) para la estimación confiable de la tasa de infección de individuos sintomáticos y asintomáticos.

Materiales y métodos

Diseño y población

Se desarrolló un estudio secundario de serie de casos a partir de los datos de un estudio observacional de corte transversal realizado en el área metropolitana de Bucaramanga (Santander, Colombia), entre febrero y diciembre de 2021, el cual incluyó al talento humano en salud de la primera línea de atención que tenían el esquema de vacunación completo para COVID-19

(dos dosis con Pfizer/BioNTech [Messenger RNA]), y laboraban en una institución de salud de alta complejidad, conformada por dos hospitales, uno de atención a pacientes no COVID-19, y el segundo declarado hospital COVID-19.

Todos los participantes fueron monitoreados mensualmente con prueba de RT-PCR para identificar casos positivos, independientemente de la presencia de síntomas o según requerimiento en el caso de presentar sintomatología compatible con COVID-19, y así establecer el *delta días 1*, definido como los días transcurridos entre la segunda dosis de vacuna y prueba positiva de RT-PCR positiva para COVID-19.

Adicionalmente, toda la población fue testada en dos momentos fijos con pruebas de RT-PCR y medición de los niveles de anticuerpos IgG, IgM e IgG, aproximadamente a los 4 meses (*delta días 2*) y 8 meses (*delta días 3*) posterior a recibir la segunda dosis de la vacuna.

Todos los participantes diligenciaron una encuesta en línea sobre datos sociodemográficos y clínicos (edad, sexo, nivel educativo, nivel socioeconómico), área ocupacional, estado de tabaquismo, historial médico, posible contacto con personas con sospecha o confirmación de infección por COVID-19 por prueba molecular. Los datos del estudio se recolectaron y administraron utilizando las herramientas electrónicas de captura de datos REDCap (5, 6) alojadas en el servidor institucional.

Evaluación por RT-PCR

La detección molecular de SARS-CoV-2 se realizó con la metodología RT-qPCR. Se utilizaron los kits MGIEasy Nucleic Acid Extraction para la extracción automatizada de ARN viral a partir de muestras respiratorias obtenidas de hisopados nasofaríngeos. La prueba se realizó con kits comerciales de diagnóstico

molecular eDiagnosis® y con el sistema de detección CFX96™ BioRad® y Gentier96® mediante PCR en tiempo real.

Los participantes positivos para la PCR fueron informados de inmediato al correo electrónico registrado en la encuesta virtual y fueron reportados al departamento de Seguridad y Salud en el Trabajo de la institución.

Medición de IgG, IgM, IgA

Se obtuvo una muestra de sangre periférica de 5 cc de cada participante en un tubo tapa amarilla con activador de coagulante y gel, se centrifugaron a 3.500 RPM en las centrifugas Thermo Scientific™ Megafuge™ 16, luego se separaron los componentes y se almacenaron los sueros en crioviales a una temperatura de -80 °C. Para la detección de anticuerpos IgG/IgM/IgA contra el virus SARS-CoV-2 se utilizaron los kits de prueba cualitativa y cuantitativa AESKULISA® SARS-CoV-2 S1 NP IgA, IgG e IgM. Este kit detecta el dominio S1 de la proteína Spike glicosilada del SARS-CoV-2t. Los inmunoensayos AESKULISA® tienen una sensibilidad >95 % y una especificidad >99 %.

Los rangos límite fueron los establecidos por el proveedor en el certificado de control de calidad: rango límite de detección 8-12 U/ml y rango de medición 3-100 U/ml. La evaluación de una muestra por debajo del rango límite se estableció como negativa y por encima como positiva. La evaluación cualitativa se llevó a cabo comparando la densidad óptica (DO) de la muestra con la DO media del calibrador B aplicado dos veces (calibrador de corte CAL B). Si la OD de la muestra estaba dentro de un rango de $\pm 20\%$ de la OD promedio del calibrador de corte CAL B, esto se consideró como el punto de corte. Cuando la DO fue mayor se consideró positiva, y menor, negativa.

Secuenciación de SARS-CoV2

Las muestras positivas por RT-PCR con CT por debajo de 25 fueron procesadas utilizando el protocolo ARTIC 3.0 como se describe en “Analysis of the ARTIC Version 3 and Version 4 SARS-CoV-2 Primers and Their Impact on the Detection of the G142D Amino Acid Substitution in the Spike Protein” (7).

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las características principales de la población estudiada. Las variables continuas fueron descritas con promedios y desviación estándar [DE] o mediana y máximos y mínimos, esto de acuerdo con su distribución, la cual fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas fueron descritas como porcentajes.

Los análisis fueron realizados utilizando el programa estadístico Stata versión 15 (Statistics Data Analysis. STATA\ICq 15).

Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y la Resolución 008430 de octubre 4 de 1993. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Fundación Cardiovascular de Colombia (código de protocolo CEI-2020-01485, 17 de septiembre de 2020). Se obtuvo el consentimiento informado electrónico de todos los individuos involucrados en el estudio.

Resultados

Un total de 245 individuos con esquema completo de vacunación (dos dosis) fueron incluidos en el estudio. En 11 participantes (5%), se identificó por RT-PCR infección por SARS-CoV-2 posterior al esquema completo de inmunización. La tabla 1 describe las va-

riables sociodemográficas, clínicas y de exposición al SARS-CoV-2.

La tabla 2 presenta los días transcurridos entre la segunda dosis de vacuna y prueba de RT-PCR positiva (delta días 1) y la concentración de anticuerpos IgA,

IgM e IgG evaluados en dos momentos diferentes. El momento 1 (delta días 2), corresponde al tiempo transcurrido entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de la toma de muestra de RT-PCR y muestra de sangre para IgA, IgM e IgG, encontrando un promedio de 98,4 días (DE 21,2) con un mínimo de 44 días y

Tabla 1. Variables sociodemográficas, clínicas y de exposición al SARS-CoV-2 de acuerdo al número de trabajadores de la salud vacunados y número de infecciones posteriores a la vacunación

Variables	Vacunados, esquema completo (dos dosis)		Infecciones posvacunación	
	n=245	%	n=11	%
Edad, años (promedio, DE) *	35,1	[9,5]*	40,1	[10,8]*
Sexo				
Mujer	185	75,5	5	45,5
Hombre	60	24,5	6	54,5
Nivel Socioeconómico				
Bajo (1 y 2)	57	23,3	2	8,2
Medio (3 y 4)	140	57,1	6	54,5
Alto (5 y 6)	46	18,7	3	27,3
Institución de Salud				
Institución 1 (Hospital no COVID-19)	122	49,8	4	36,4
Institución 2 (Hospital COVID-19)	123	50,2	7	63,6
Área de trabajo				
Personal administrativo	39	15,9	2	18,2
Médicos y otros**	58	23,7	6	54,5
Enfermeras y Auxiliares	145	59,9	3	27,3
Personal de limpieza	3	1,2	0	0,0
Fuma				
No	185	75,5	9	81,8
Si	60	24,5	2	18,2
Antecedente Médicos				
No	197	80,4	9	81,8
Si	48	19,6	2	18,2
Contacto con personas con sospecha o confirmación de COVID-19				
No	156	63,7	7	63,6
Si	81	33,7	4	36,4
No sabe	8	3,3	0	0,0

* DE (desviación estándar). **Otros (Personal de laboratorio, histotecnólogo, química, terapeutas respiratorios)

un máximo de 126 días. El momento 2 (delta días 3) corresponde al tiempo transcurrido entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de la segunda toma de muestra de RT-PCR positiva muestra sanguínea para IgA, IgM e IgG, encontrando un promedio de 232 días, (DE 17,3) con un mínimo de 195 días y un máximo de 250 días.

Entre los 11 trabajadores de la salud vacunados que dieron positivo para COVID-19 (figura 1), nueve de ellos (81,8 %) se hicieron la prueba porque tenían síntomas, más comúnmente una enfermedad similar a la influenza que incluía fiebre, escalofríos, tos, dolor de cabeza, mialgia y dolor de garganta. De este grupo, cuatro (44, 4 %) manifestaron que algún compañero laboral había sido diagnosticado con COVID-19, y tres

manifestaron que alguien en su hogar había sido diagnosticado con COVID-19, estableciéndose un posible contacto estrecho. Dos individuos fueron asintomáticos (participantes 1 y 5), los cuales fueron detectados en el momento 2 del estudio. Estos dos participantes negaron contacto estrecho con una persona positiva para COVID-19. Siete de los participantes (63,6 %) positivos para COVID-19 laboraban en el hospital declarado COVID-19.

Entre los nueve trabajadores de la salud vacunados que informaron síntomas de COVID-19, la mediana de tiempo entre la segunda dosis de inmunización con BNT162b2 y el inicio de los síntomas fue de 60 días (rango 27-149).

Tabla 2. Días transcurridos entre esquema completo de vacuna para COVID-19 del talento humano en salud de primera línea de atención y RT-PCR positiva, y concentración de anticuerpos (IgA, IgM e IgG).

Participante	Momento 1					Momento 2			
	Delta Días 1*	Delta Días 2**	IgA 1 (U/mL)	IgM 1 (U/mL)	IgG 1 (U/mL)	Delta Días 3***	IgA 2 (U/mL)	IgM 2 (U/mL)	IgG 2 (U/mL)
10	27	106	<100	101,9	>10000	246	715,73	122,86	>10000
7	34	87	1345,8	321,8	>10000	215	423,02	<100	>10000
11	44	44	178,17	149,66	>10000	195	1156,72	<100	>10000
2	47	107	4867,95	209,43	>10000	227	720,45	<100	8360,14
6	60	87	2075,44	4450,92	>10000	217	1101,24	1739,56	4954,41
3	63	116	1695,13	145,65	>10000	242	422,44	<100	7326,38
8	99	126	897,14	<100	>10000	243	306,76	<100	5248,74
9	125	107	<100	<100	>10000	227	1415,87	<100	>10000
4	149	100	2181,1	275,01	>10000	250	1698,22	136,95	>10000
1	241	101	374,21	<100	>10000	241	257,68	<100	>10000
5	248	102	229,23	261,18	>10000	248	292,27	161,04	5240,73

* Delta días 1. Se interpreta como número de días transcurridos entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de toma de muestra para RT-PCR positiva.

** Delta días 2. Se interpreta como número de días transcurridos entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de toma de anticuerpos 1 en el estudio.

*** Delta días 3. Se interpreta como número de días transcurridos entre la fecha de la segunda dosis y la fecha de toma de anticuerpos 2 en el estudio.

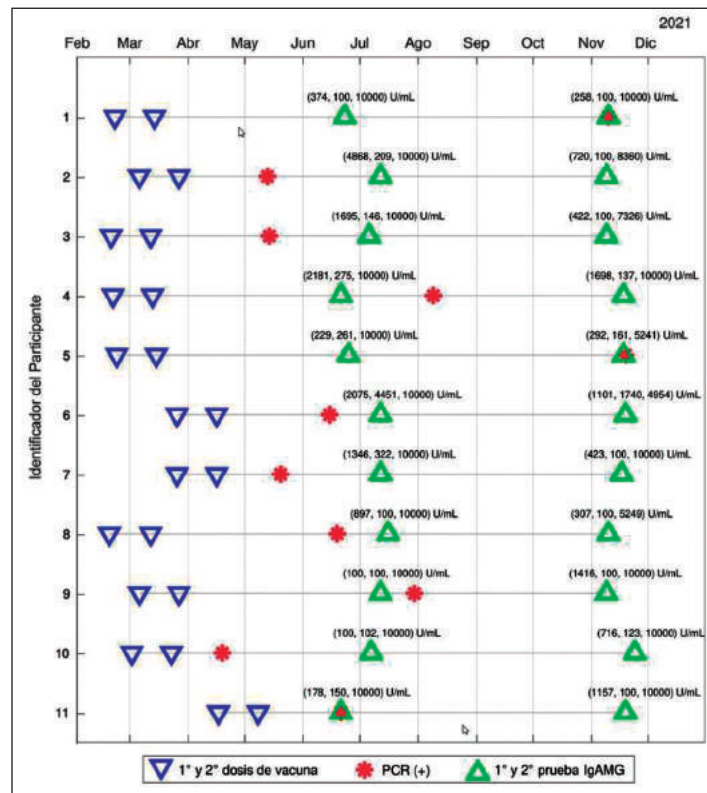


Figura 1. Trabajadores de la salud vacunados que dieron positivo para COVID-19.

En la figura 2 se observa la epidemiología molecular de las muestras SARS-CoV-2 secuenciadas en el periodo de tiempo estudiado. Las variantes Mu y Gamma

fueron las más prevalentes para el departamento de Santander.

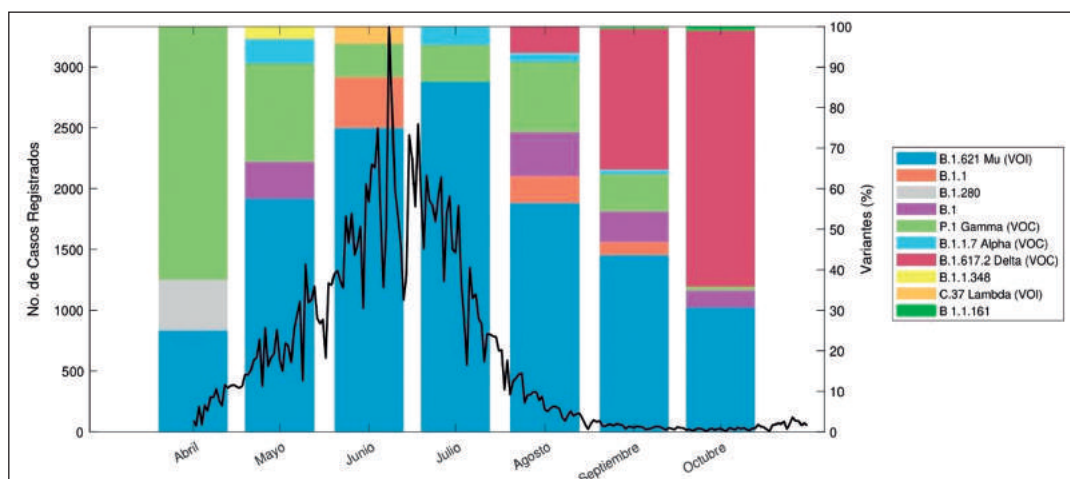


Figura 2. Variantes COVID-19 versus número de casos en Santander.

Discusión

La COVID-19 en los trabajadores de la salud es una gran preocupación para las autoridades de salud de todo el mundo. Este personal, especialmente el de primera línea de atención, corre un alto riesgo de contraer COVID-19 sintomático y asintomático por la interacción estrecha con pacientes, si no se siguen estrictamente las medidas de bioseguridad establecidas por la institución. No obstante, también pueden infectarse en el hogar, donde hay una relajación o ausencia de los protocolos de bioseguridad (8).

El mundo ha priorizado la vacunación en los trabajadores de salud, dado que, si este grupo poblacional se infecta, en especial los trabajadores de primera línea de atención, se genera un efecto inmediato en su entorno laboral cercano que puede repercutir sobre el sistema de salud en general. El aislamiento del personal de salud infectado puede afectar sustancialmente la capacidad de respuesta de una institución para atender a los pacientes.

Se evaluaron de manera periódica un total de 245 trabajadores del sector salud vinculados a la primera línea de atención para COVID-19, incluyendo médicos, enfermeras, personal administrativo y personal de servicios como aseo y hotelería. Este grupo fue seguido una vez culminó el esquema completo de vacunación (dos dosis) de BNT162b2, encontrando 11 casos positivos para COVID-19 (5%), que fueron confirmados por laboratorio, RT-PCR. Ninguno de estos casos se clasificó como COVID severo.

Se ha reportado que un régimen de dos dosis de BNT162b2 (30 µg por dosis, administrados con 21 días de diferencia) es seguro y 95 % efectivo contra la COVID-19 (virus Wuhan) en personas mayores de 16 años (9). Estos datos son coherentes con los observados en este pequeño estudio, reforzando la importancia de un esquema de vacunación completo, en especial para po-

blaciones altamente vulnerables como la aquí descrita. Vale la pena resaltar que el periodo de evaluación de este grupo poblacional fue entre abril y agosto de 2021, cuando las variantes Mu y Gamma eran codominantes en la región y representaron el 72 % de las infecciones reportadas en el departamento de Santander. La variante Mu (10,6 veces) y la Gamma (2,9 veces) han mostrado una elevada y moderada capacidad de inmunoescape en individuos vacunados con BNT162b2, inclusive con títulos altos de IgG neutralizante contra la variante de Wuhan (10). Es posible que estos resultados cambien dramáticamente actualmente con Omicron como variante dominante (figura 2).

A pesar de la vacunación, es importante continuar con los esquemas de vigilancia activa y pasiva que permitan el diagnóstico oportuno de los casos sintomáticos, y en especial de los asintomáticos. Por lo tanto, las indicaciones relacionadas con el testeo periódico de poblaciones altamente vulnerables, como la evaluada en este estudio, debería mantenerse. Este tipo de estudio debería continuarse a gran escala, para mejorar la comprensión de la incidencia de infección por SARS-CoV-2, el curso de la enfermedad y la respuesta de anticuerpos a las vacunas entre los trabajadores de salud de Colombia.

Financiación

Esta investigación recibió financiamiento del Sistema General de Regalías del Departamento de Santander, Colombia con código BPIN: 2020000100082 y BPIN: 2020000100126, con la supervisión del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación (Minciencias).

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a los colaboradores de salud de las instituciones participantes en el estudio.

A Quimiolab por la donación de los kits AESKULISA SARS-CoV-2 S1 IgA, IgM e IgG y la asesoría científica para la estandarización de la técnica.

Referencias

1. Dooling K, McClung N, Chamberland M, Marin M, Wallace M, Bell B, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(49):1857-1859.
2. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. [Internet]. Minsalud.gov.co. [consultado 1 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19.aspx>
3. Coronavirus Resources. Laboratorios Pfizer [Internet]. Pfizer.com. 2022 [consultado 1 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/science/coronavirus/resources>
4. COVID-19 Vaccines [Internet]. US Food and Drug Agency. Emergency Use Authorization for Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. 2022 [consultado 25 febrero 2022] Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
5. Harris, PA; Taylor, R.; Thielke, R.; Payne, J.; Gonzalez, N.; Conde, JG. Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support.. *J. Biomed. Inform.* 2009; 42(2):377-381.
6. Harris, PA; Taylor, R.; Minor, BL; Elliott, V.; Fernández, M.; o'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J. Biomédica. Informar.* 2019;95:103208.
7. Davis JJ, Long SW, Christensen PA, Olsen RJ, Olson R, Shukla M, et al. Analysis of the ARTIC Version 3 and Version 4 SARS-CoV-2 Primers and Their Impact on the Detection of the G142D Amino Acid Substitution in the Spike Protein. *Microbiology spectrum.* 2021; 9(3):e0180321.
8. Calcagno A, Ghisetti V, Emanuele T, Trunfio M, Fararoni S, Boglione L, et al. Risk for SARS-CoV-2 infection in healthcare workers, Turin, Italy. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(1):303-5.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
10. Uriu K, Kimura I, Shirakawa K, Takaori-Kondo A, Nakada TA, Kaneda A, Nakagawa S, Sato K; Genotype to Phenotype Japan (G2P-Japan) Consortium. Neutralization of the SARS-CoV-2 Mu Variant by Convalescent and Vaccine Serum. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2397-2399.

Recibido: 8 de febrero de 2022

Aceptado: 7 de marzo de 2022

Correspondencia:

Norma Cecilia Serrano Díaz
normaserrano@fcv.org

INFECCIÓN POR COVID-19 EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Sonia Celis-Conde¹, Marco Anaya-Taboada¹, Fredy Lozano-Castañeda¹, Alejandro Camargo-Salamanca¹
Jessica Pinto-Ramírez^{1,2}, Andrea García-López², Nasly Patino-Jaramillo³, Fernando Giron-Luque⁴

Resumen

Introducción: La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una patología causada por un nuevo coronavirus. En los pacientes con trasplante de órgano sólido, la COVID-19 aumentó la morbimortalidad. El presente estudio describe las características demográficas, clínicas y paraclínicas en pacientes receptores de trasplante renal y COVID-19. Se realizó un análisis comparativo entre pacientes hospitalizados en sala general y Unidad de Cuidados Intensivos. Se analizó la sobrevida del injerto y la sobrevida del receptor. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo, que incluyó receptores de trasplante renal con COVID-19 en seguimiento en Colombiana de Trasplantes en el periodo comprendido entre el 1 de junio de 2020 hasta el 31 de julio del 2021. Se realizó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas y clínicas en pacientes con trasplante de renal y COVID-19, y finalmente se realizó a los 30 días del diagnóstico. **Resultados:** Durante el periodo de estudio se presentaron 191 casos de COVID-19 en nuestros receptores de trasplante renal. De estos, se excluyeron 64 pacientes (33,5 %) porque no fue posible realizar seguimiento. Se analizaron 127 pacientes en seguimiento por nuestro equipo. La mayoría de los pacientes eran hombres (n = 72, 56,7 %), la edad promedio fue de 48,3 años. Un total de 7 pacientes (5,5 %) perdieron el injerto renal. La probabilidad de sobrevida del injerto a los 30 días de seguimiento desde la infección por COVID-19 fue de 94,1 % (IC 95 %: 0,90 – 0,98). Un total de 15 pacientes (11,8 %) murieron durante el periodo de estudio y la probabilidad de sobrevida del paciente a los 30 días de seguimiento desde la infección por COVID-19 fue del 88,2 % (IC 95 %: 0,82 - 0,94). **Conclusión:** La enfermedad por COVID-19 significó para los pacientes trasplantados renales un mayor riesgo de muerte del paciente vs. lo reportado en la población general, en especial en aquellos receptores en quienes el comportamiento de la enfermedad es severo. En cuanto al desenlace de pérdida del injerto, en nuestra serie se suma a las causas usuales de pérdida del injerto en los pacientes con trasplante renal.

Palabras clave: *Trasplante de riñón; COVID-19; pandemia; supervivencia de injerto renal; supervivencia del paciente, ventilación mecánica*

-
- 1 Nefrología de trasplante, MD, Colombiana de Trasplantes, Bogotá, Colombia.
 - 2 Epidemiología Clínica, MD, MSc, Investigación, Colombiana de Trasplantes, Bogotá, Colombia.
 - 3 Investigación, MD, Colombiana de Trasplantes, Bogotá, Colombia.
 - 4 Cirugía de trasplante renal, MD, Colombiana de Trasplantes, Bogotá, Colombia.

COVID-19 INFECTION IN KIDNEY TRANSPLANT PATIENTS

Abstract

Introduction: The coronavirus type 19 disease (COVID-19) is a pathology caused by a new coronavirus. The COVID-19 increased the mortality in organ solid transplant patients. This study described demographics, clinical, and laboratory findings in kidney transplant patients with COVID-19. We performed a comparative analysis between patients admitted in general hospitalization and ICU, their graft survival, and patient survival rates. **Materials and methods:** An observational analytic study by retrospective cohort was performed. We included kidney transplant patients with COVID-19 in Colombiana de Trasplantes from June 1st to July 31st of 2021. We performed a descriptive analysis with demographic and clinical characteristics and patient survival curve. **Results:** During the period of the study, we found 191 cases of COVID-19 in our kidney transplant recipients. We excluded 64 patients (33.5%) because there was no following in these patients. Most of the patients were men ($n = 72$, 56.7%) with a mean age of 48.3 years. A total of 7 patients (5.5 %) lost kidney grafts. The probability of graft survival was 94.1 % (IC 95 %: 0.90-0.98) at 30 days of follow-up. A total of 15 (11.8%) patients passed away during the period of the study and the probability of patient survival was 88.2% (IC 95 %: 0.82-0.94) at 30 days of follow-up. **Conclusion:** The COVID-19 disease increased the risk of death in kidney transplant patients compared with reports of the general population. The mortality is higher in kidney transplant patients with a severe presentation. The graft loss in this study was related to the usual causes of loss in kidney transplant patients.

Key words: *Kidney transplantation; COVID-19; pandemic; graft survival; patient survival; mechanical ventilation.*

Introducción

Las infecciones virales respiratorias son un importante factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con trasplante de órgano sólido, ya que han demostrado mayor susceptibilidad, más rápida progresión a neumonía y mayor severidad de la enfermedad al compararlos con huéspedes no inmunosuprimidos (1). La enfermedad por COVID-19 surgió en China a finales de 2019 y evolucionó rápidamente en una pandemia mundial declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2). Desde entonces y hasta febrero de 2022 ha dado lugar a más de 395 millones de casos

confirmados y 5 millones de muertes en todo el mundo (3,4). Basados en la experiencia conocida hasta ahora, la COVID-19 plantea una amenaza para los pacientes inmunocomprometidos porque requieren ingresar más frecuentemente a unidad de cuidado intensivo (UCI) y tienen mayor riesgo de muerte (5).

Los reportes a nivel mundial han mostrado de manera consistente que los pacientes trasplantados de riñón hospitalizados por COVID-19 tienen altas tasas de mortalidad alcanzando el 20-30 % (6-13), siendo una tasa de mortalidad más alta que la reportada en la población general en donde se han encontrado tasas de 1 a 5% (14,15).

La mayoría de los estudios realizados en la población trasplantada y COVID-19 proceden de Estados Unidos y países europeos como España, Italia y Francia que fueron el epicentro de la pandemia (7,12,16). En Colombia existe información limitada acerca de las características, comportamiento y desenlaces de COVID-19 en pacientes con trasplante renal (17). Arias y Col. (17) reportaron una tasa de mortalidad del 13,3 % siendo un valor mucho más bajo a lo reportado en estudios previos de trasplantados de otros países, sin embargo, estos resultados son hasta el 31 de julio de 2020 cuando existían medidas restrictivas en el país, incluyendo el estricto aislamiento obligatorio implementado desde el 17 de marzo de 2020. Existe además una falta de información en la presentación clínica, comorbilidades, características de la hospitalización y progresión en este grupo de pacientes. Es por esto que se vuelve importante conocer nuestra casuística, y dada la experiencia en el tema y los registros con los cuales contamos, decidimos realizar un estudio retrospectivo en el que analizamos características sociodemográficas, síntomas de la enfermedad, resultados de laboratorio, manejo médico y desenlaces asociados en pacientes con trasplante renal y COVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte retrospectivo, con pacientes mayores de 18 años trasplantados renales con infección por COVID-19 en seguimiento por el grupo de Colombiana de Trasplantes, desde el 1 de junio de 2020 hasta el 31 de julio del 2021.

Colombiana de Trasplantes es un centro de trasplante de órgano sólido en Colombia con sedes en cinco ciudades principales del país (Bogotá, Barranquilla, Rionegro, Armenia y Cali), y realiza cerca del 21 % de los trasplantes renales del país. En nuestra práctica usual realizamos como esquema e inducción universal de inmunosupresión inmunoglobulina de conejo. La terapia inmunosupresora de mantenimiento consiste

en una terapia basada en inhibidores de calcineurina y antimetabolitos con o sin corticoides dependiendo del riesgo inmunológico del paciente.

Se definió la infección por COVID-19 como al paciente con o sin síntomas y una PCR o Antígeno positivo para COVID-19. El resultado de PCR o Antígeno fue consultado en la base de datos administrativa de RED DATA del Instituto Nacional de Salud (INS) para todos los pacientes trasplantados que se encontraban en seguimiento por nuestro centro en el periodo de estudio.

Las variables sociodemográficas, síntomas de la enfermedad, resultados de laboratorio, manejo médico y desenlaces asociados a COVID-19 fueron consultadas a través de nuestro sistema de historia clínica. Además, el desenlace de mortalidad fue confirmado a través de la Administradora de los recursos del Sistema General de Seguridad en Salud (ADRES). Se excluyeron los pacientes que no contaban con seguimiento o información sobre infección por COVID-19 en nuestro sistema de historia clínica. Se definió como estado de vacunación: vacunado, al tener al menos una dosis de la vacuna contra el COVID-19.

Las variables fueron caracterizadas mediante frecuencias absolutas y relativas o medidas de tendencia central según la naturaleza de la variable. Se realizó un análisis de supervivencia global del paciente y del injerto a través del método de probabilidad de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el evento muerte, el tiempo al evento fue medido como tiempo en días desde la fecha de confirmación de infección por COVID-19 hasta la muerte del paciente. El tiempo a pérdida del injerto fue medido como el tiempo en días desde la confirmación de infección por COVID-19 hasta el registro de pérdida del injerto en la historia clínica. Para calcular la probabilidad de supervivencia del injerto se censuraron los pacientes fallecidos. Se compararon las funciones de supervivencia entre los

casos moderados manejados en el servicio de hospitalización general y los casos severos que requirieron manejo en UCI.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación y no presenta ningún riesgo de acuerdo con las consideraciones éticas establecidas en las normas nacionales (Resolución 8430 de 1993), ni internacionales (Declaración de Helsinki).

Resultados

Características sociodemográficas y clínicas

Durante el período de estudio se presentaron 191 casos de COVID-19 en nuestros receptores de trasplante renal. De estos, se excluyeron 64 pacientes (33,5 %) porque no fue posible realizar seguimiento. Se analizaron en total 127 pacientes en seguimiento por nuestro equipo. La mayoría de los pacientes eran hombres ($n = 72$, 56,7 %), la edad promedio fue de 48,3 años. El índice de masa corporal (IMC) tuvo un promedio de 24,5 (DE, 3,64). Entre los antecedentes patológicos registrados, los más frecuentes fueron hipertensión arterial ($n=88$; 69,3 %), enfermedad tiroidea ($n=36$; 28,3 %) y diabetes mellitus ($n=19$; 15 %). El esquema inmunosupresor utilizado más frecuente fue tacrolimus/micofenolato en 98 pacientes (77,2 %). En el momento del diagnóstico por COVID-19, el 85,8 % ($n = 109$) de los pacientes no estaban vacunados. En la tabla 1 se presentan las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con trasplante renal y COVID-19.

Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con trasplante renal y COVID-19

El 89,8 % de los pacientes fueron sintomáticos, siendo los síntomas respiratorios ($n=93$, 73,2 %) y fiebre

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de pacientes con trasplante renal y COVID-19

Variable	Total (n=127)
Sexo, n (%)	
Femenino	55 (43,3)
Masculino	72 (56,7)
Edad, media (DE)	48,3 (13,4)
IMC, media (DE)	24,5 (3,64)
Antecedentes patológicos, n (%)	
Hipertensión Arterial	88 (69,3)
Enfermedad tiroidea	36 (28,3)
Diabetes Mellitus	19 (15)
Obesidad	18 (14,2)
Dislipidemia	12 (9,4)
Tabaquismo	10 (7,9)
Enfermedad cardíaca	10 (7,9)
Neoplasia activa	1 (0,8)
Esquema inmunosupresor, n (%)	
Tacrolimus / Micofenolato	98 (77,2)
Tacrolimus / Micofenolato /prednisolona	14 (11,0)
Ciclosporina / Micofenolato	4 (3,1)
Otra terapia	11 (8,8)
Vacunación contra COVID-19, n (%)	
No estaba vacunado	109 (85,8)
Pfizer	13 (10,2)
Astrazeneca	1 (0,8)
Sinovac	4 (3,1)

DE: Desviación Estándar; IMC: Índice de Masa Corporal

($n = 68$, 53,5 %) los más predominantes. Solo se presentaron 13 casos de pacientes asintomáticos (10,2 %). La frecuencia de Lesión Renal Aguda (LRA) fue del 29,9 % ($n = 38$), de los cuales 11(28,9 %) pacientes presentaron LRA grado III. Del total de los pacientes analizados, el 10,2 % ($n = 13$) requirió diálisis. El 8,6 % ($n = 11$) de los pacientes presentaron trombocitopenia y 22,8 % ($n = 29$) tuvo proteína C reactiva (PCR) positiva. El 34,6 % ($n=44$) de los pacientes presentaron hallazgos

sugestivos de COVID-19 en la radiografía de tórax, de los cuales 2 (1,6 %) pacientes requirieron manejo ambulatorio, 27 (21,2 %) manejo hospitalario y 15 (11,8 %) se admitieron a UCI. El 32,3 % (n = 41) tuvieron hallazgos sugestivos de COVID-19 en la tomografía axial computada de alta resolución (TACAR) de tórax, de los cuales 2 (1,6 %) pacientes fueron manejados ambulatoriamente, 25 (19,6 %) fueron hospitalizados y 14 (11 %) admitidos en UCI. En la tabla 2 se describen los síntomas y los hallazgos de laboratorio.

Manejo médico y desenlaces clínicos asociados en pacientes con trasplante renal y COVID-19

Aproximadamente la mitad de los pacientes tuvieron manejo ambulatorio (n = 72, 56,7%), de los cuales 13 pacientes fueron asintomáticos (10,2 %). La admisión hospitalaria se presentó en 37 (29,1 %) pacientes en piso general y 18 casos (14,2 %) requirieron admisión en UCI. El promedio de estancia hospitalaria total fue de 12,9 días (DE 15,6, rango entre 10 y 70 días) y el promedio de estancia para los que estuvieron en UCI fue de 19,1 días (DE 17,9, rango entre 1 y 60 días). Al comparar los pacientes que se hospitalizaron en piso general y los que requirieron traslado a UCI, se encontró una asociación significativamente más alta en los desenlaces de los hospitalizados en UCI en términos de: requerimiento de oxígeno (p <0,001), necesidad de ventilación mecánica invasiva (p <0,001); requerimiento de uso de vasopresores (p <0,001); uso de dexametasona (p <0,001); frecuencia de infección concomitante (p <0,001); uso de antibiótico (p <0,001); pérdida del injerto renal (p <0,001) y mortalidad (p <0,001). En los pacientes que sobrevivieron y no tuvieron pérdida del injerto renal, el promedio de creatinina a los 30 días post COVID-19 fue de 1,73 y 1,56 para los hospitalizados en sala general y en UCI respectivamente. El manejo y los desenlaces clínicos de cada grupo se describen en detalle en la tabla 3.

Tabla 2. Síntomas y exámenes de laboratorio e imagenológicos en pacientes con trasplante renal y COVID-19.

Variable	Total (n=127)
Síntomas, n (%)	
Respiratorios	93 (73,2)
Fiebre	68 (53,5)
Gastrointestinales	66 (52)
Neurológicos	5 (3,9)
Cardiovasculares	5 (3,9)
Asintomáticos	13 (10,2)
LRA, n (%) *	38 (29,9)
Grado I	21 (16,5)
Grado II	6 (4,7)
Grado III	11 (8,7)
Requerimiento de diálisis, n (%)	13 (10,2)
Laboratorios ‡, media (DE)	
Creatinina basal (mg/dl)	1,54 (0,83)
Hemoglobina (g/dl)	12,8 (2,89)
Leucocitos (mm3/dl)	7250 (5110)
Plaquetas (mm3/dl)	248000 (101000)
PCR (gr/dl)	77,8 (79,8)
Radiografía de tórax, n (%)	
Sugestiva de COVID-19	44 (34,6)
No sugestiva de COVID-19	35 (27,6)
No tenía Radiografía de tórax	48 (37,8)
TACAR de tórax, n (%)	
Sugestiva de COVID-19	41 (32,3)
No sugestiva de COVID-19	34 (26,8)
No tenía TACAR de tórax	52 (40,9)

*LRA: Lesión renal aguda según AKIN (Acute Kidney Injury Network); DE: desviación estándar; PCR: Proteína C Reactiva; TACAR: Tomografía Axial Computarizada de alta resolución. ‡ Datos faltantes: hemoglobina 14 (11%), leucocitos 36 (28,3 %), plaquetas 30 (23,6 %) y PCR 97 (76,4 %).

Sobrevida del injerto renal y el paciente con COVID-19

Un total de 7 pacientes (5,5 %) perdieron el injerto renal. La probabilidad de supervivencia del injerto censurada

Tabla 3. Manejo y desenlaces clínicos en pacientes hospitalizados con trasplante renal y COVID-19.

Variable	Hospitalización general	UCI	P-valor
	(N=37)	(N=18)	
Oxigenoterapia, n (%)			<0,001
No requirió oxígeno	11 (29,7)	1 (5,6)	
Sistema de alto flujo	1 (2,7)	1 (5,6)	
Sistema de bajo flujo	24 (64,9)	0 (0)	
Ventilación mecánica/IOT	1 (2,7)	16 (88,9)	
Vasopresor, n (%)	4 (10,8)	13 (72,2)	<0,001
Uso de dexametasona, n (%)	16 (43,2)	14 (77,8)	<0,001
TEP, n (%)	1 (2,7)	1 (5,6)	0,544
Arritmia, n (%)	3 (8,1)	1 (5,6)	0,419
Biopsia, n (%)	1 (2,7)	2 (11,1)	0,239
Infección concomitante, n (%)	21 (56,8)	16 (88,9)	<0,001
Uso de antibiótico, n (%)	21 (56,8)	14 (77,8)	<0,001
Creatinina (mg/dl) 30 días poscovid-19, media (DE)	1,73 (1,14)	1,56 (0,98)	0,469
Pérdida del injerto, n (%)	1 (2,7)	6 (33,3)	<0,001
Mortalidad, n (%)	4 (10,8)*	10 (55,6)	<0,001

UCI: Unidad de cuidados intensivos; DE: Desviación Estándar; UCI: Unidad de Cuidado Intensivo; IOT: Intubación orotraqueal; TEP: Tromboembolismo Pulmonar. *Un paciente falleció por causa no asociada a COVID

por muerte a los 30 días de seguimiento desde la infección por COVID-19 fue de 94,1 % (IC 95 %: 0,90-0,98) (figura 1). Un total de 15 (11,8%) pacientes murieron durante el periodo de estudio (1 en manejo ambulatorio, expresó su voluntad de no querer hospitalizarse), 4 en hospitalización general y 10 en UCI). De los 15 pacientes fallecidos, 9 (60 %) tenían el injerto renal funcional al momento de la muerte y 6 (40 %) habían perdido el injerto. La probabilidad de supervivencia del paciente a los 30 días de seguimiento desde la infección por COVID-19 fue del 88,2 % (IC 95 %: 0,82-0,94) (figura 2).

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la probabilidad de sobrevivir de los pacientes hospitalizados en UCI al compararlos con los hospitalizados en hospitalización general, siendo de 44,4 % (IC 95 %: 79,7 – 99,8) y 89,2% (IC 95%: 26,5 – 74,5) respectivamente (p <0,001).

Discusión

A pesar de la creciente literatura sobre las manifestaciones y pronósticos de COVID-19, aún permanece escasa la información en ciertas poblaciones seleccionadas como los trasplantados renales. En lo mejor de nuestro conocimiento, este estudio representa la serie más grande que describe características y desenlaces asociados a la COVID-19 en pacientes con trasplante renal en Colombia.

En la caracterización de nuestra población con trasplante renal, se encontró que las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial, enfermedad tiroidea y diabetes mellitus. En la literatura mundial se han descrito la hipertensión arterial y la diabetes mellitus como factores de riesgo para mortalidad y severidad en COVID-19 en receptores de trasplante renal (18–23).

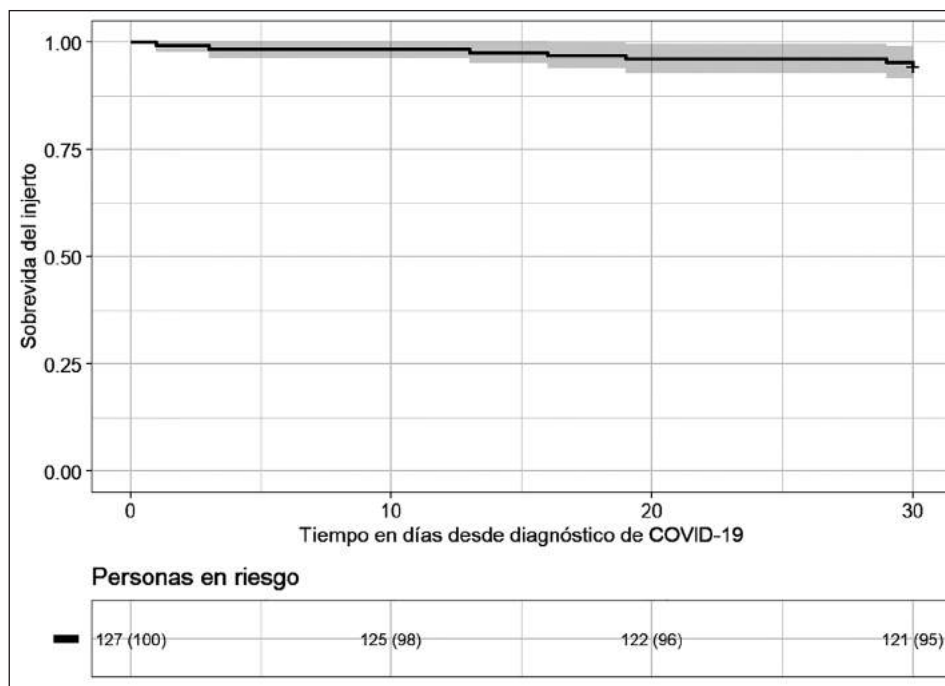


Figura 1. Sobrevivencia del injerto renal censurada por muerte en pacientes trasplantados renales con COVID-19 a 30 días de seguimiento.

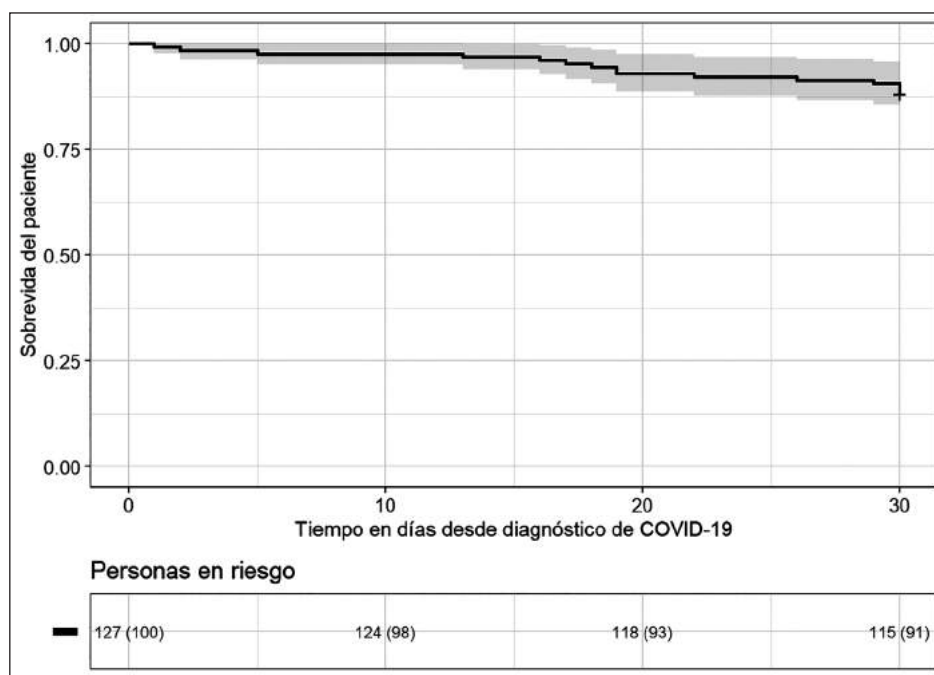


Figura 2. Sobrevivencia del paciente con trasplante renal y COVID-19 a 30 días de seguimiento.

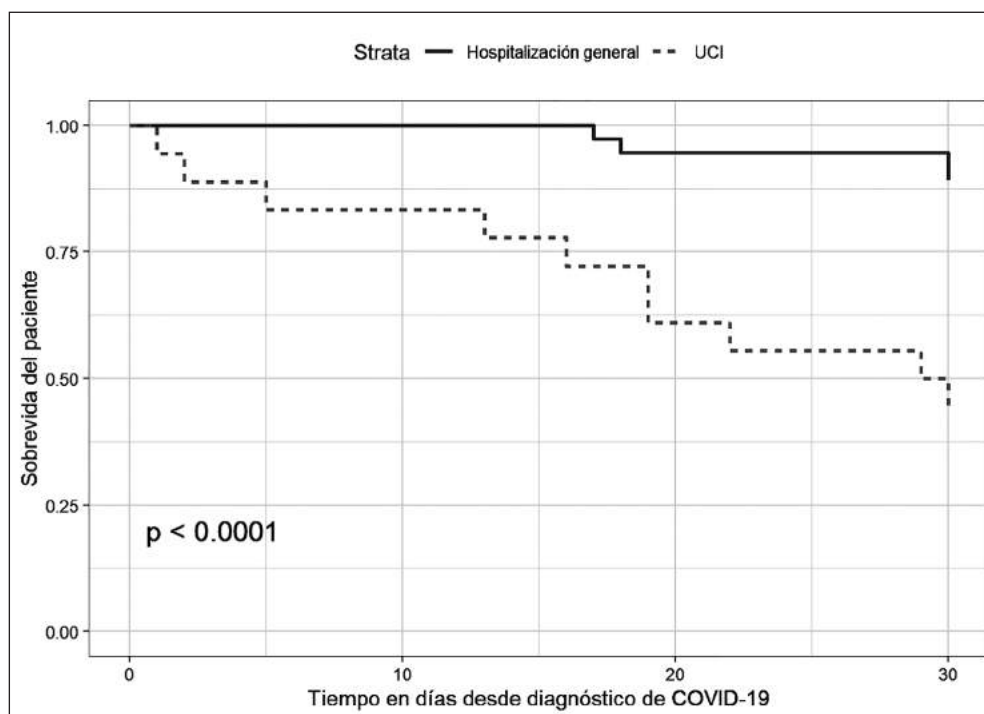


Figura 3. Supervivencia del paciente con trasplante renal y COVID-19 a 30 días de seguimiento según tipo de hospitalización.

Encontramos también que la presentación clínica de la COVID-19 en pacientes trasplantados, es similar a la reportada en la población general, en la que predominan la fiebre y los síntomas respiratorios. Estos hallazgos son concordantes con reportes previos que muestran fiebre en 77-94 % y tos en 68-79 % (24-26). El compromiso del sistema gastrointestinal ocupó el tercer lugar en la presentación de síntomas y fue claramente por enfermedad diarreica aguda. Se ha documentado que la presencia de síntomas gastrointestinales en el cuadro inicial de COVID-19 podría ser un factor asociado con mayor recuperación y menor mortalidad (27). Así mismo, encontramos que una parte de los pacientes fueron asintomáticos (10,2 %) y se manejaron de manera ambulatoria con desenlace favorable como se ha descrito en otras cohortes (28).

Entre los hallazgos paraclínicos, diversas investigaciones reportaron linfopenia y trombocitopenia en

los pacientes con trasplante renal y COVID-19, relacionando este hallazgo con aumento de riesgo de mortalidad y severidad (22,29-32). En nuestro estudio no tenemos disponible en todos los pacientes la variable de linfocitos y plaquetas, pero en los evaluados se presentó trombocitopenia en bajo porcentaje. El nivel de procalcitonina también ha sido asociado como predictor de mortalidad y severidad por COVID-19 (23,33-34) pero en nuestros pacientes solo un paciente se le documentó valor de procalcitonina. Igualmente, la proteína C reactiva positiva fue identificada en una cuarta parte de nuestros receptores, y aunque no se analizó su asociación con mortalidad y severidad, si ha sido descrita como factor asociado en diversos estudios (23,34).

En cuanto a los principales desenlaces evaluados en este estudio, encontramos que la mayoría de los pacientes que perdieron el injerto en nuestra serie, tuvie-

ron una enfermedad severa. No encontramos evidencia que reporte una asociación significativa entre la pérdida del injerto renal y COVID-19. Cifras similares de pérdida del injerto han sido publicadas por otros grupos de trasplante (22,23).

La LRA ocupó la cuarta posición de presentación clínica, con un requerimiento de terapia de soporte renal, específicamente hemodiálisis, en un 10,2 % de los casos. El requerimiento de diálisis por LRA ha variado entre un 15,7 % y 28,8 % en otras publicaciones (31,35,36). En comparación con la población general, los pacientes con trasplante renal presentan hasta 4 veces mayor riesgo de ocurrencia de LRA (30,36). En nuestros hallazgos, si bien la frecuencia de LRA fue alta, la mayoría de los pacientes retornó a una función renal adecuada a los 30 días después del diagnóstico de COVID-19.

Con respecto a la severidad de la enfermedad, encontramos que algunas publicaciones definen la severidad del COVID-19 por la necesidad de admisión a UCI y de ventilación mecánica (22,30). Nuestra admisión a UCI en comparación con otras publicaciones fue similar (14,2 % vs. 20-21 %) (22,32). La necesidad de ventilación mecánica en nuestra población fue comparable con otros resultados que presentaron frecuencias entre 12-35 % (20,22,29,31). Se evidenció que en aquellos pacientes hospitalizados con COVID-19 ya quienes se les administró dexametasona con ventilación mecánica, presentaban menor mortalidad a los 28 días (37). En nuestro estudio, el uso de la dexametasona fue significativamente superior en los pacientes admitidos a UCI en comparación con los hospitalizados en piso, aunque no se analizó su impacto en la mortalidad de los pacientes. Por otra parte, en el análisis de sobrevida de nuestros pacientes con trasplante renal y COVID-19 se presentaron diferencias significativas entre la admisión en hospitalización vs. UCI, lo cual es similar a los resultados de otras publicaciones (22,23,29).

La mortalidad en nuestra población fue tres veces mayor que la reportada en la población general en Colombia (11,8 % vs. 3,4 %), probablemente debido a que la población trasplantada representa un mayor riesgo de desarrollar COVID-19 severo comparado con la población general debido al uso de terapia inmunosupresora y comorbilidades subyacentes. Sin embargo, esta tasa de mortalidad es mucho más baja que la reportada en estudios previos realizados en pacientes trasplantados de otros países 18-32 % (7,14,38). Así, durante el periodo de la pandemia, la mortalidad ha sido variable dada la diversidad de factores individuales de los pacientes, factores del sistema de salud de cada país y experiencia adquirida durante la pandemia para la atención de pacientes con COVID-19.

Las limitaciones de nuestro estudio incluyen sesgo de selección por cuanto se excluyeron los pacientes sin historia clínica completa de seguimiento. También es posible que exista un subregistro de los casos de COVID-19 de aquellos pacientes que no se realizaron prueba de PCR o antígeno para COVID-19. Es de tener en cuenta que los protocolos de tratamiento no fueron uniformes para todos los pacientes debido a los continuos cambios generados por la nueva evidencia sobre COVID-19 y la severidad de cada paciente que se reportaron durante el periodo de estudio. En el periodo de estudio que analizamos, los pacientes no tenían un amplio acceso a la vacunación contra el COVID-19, lo que no permitió medir el impacto de la vacuna en los desenlaces formulados. Finalmente, la naturaleza del estudio de tipo retrospectivo pudiera dar lugar a sesgos de información.

Conclusión

La enfermedad por COVID-19 significó para los pacientes trasplantados renales un mayor riesgo de muerte vs. lo reportado en la población general, en especial en aquellos receptores en quienes el comportamiento

de la enfermedad es severo. En cuanto al desenlace de pérdida del injerto en nuestra serie se suma a las causas usuales de pérdida del injerto en los pacientes con trasplante renal.

Financiación

Esta investigación fue financiada por Colombiana de Trasplantes.

Referencias

1. Razonable RR. Infections in transplant recipients. En: Schlossberg D. editor. *Clinical Infectious Disease*. 2da Ed. Cambridge: Cambridge University Press;2015.573–84.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33.
3. Cucinotta D, Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed*. 2020;91(1):157–60.
4. Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. *Coronavirus Pandemic (COVID-19)* [Internet]. Our World in Data. [consultado 8 febrero 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
5. Fishman JA, Grossi PA. Novel Coronavirus-19 (COVID-19) in the immunocompromised transplant recipient: #Flatteningthecurve. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1765–7.
6. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(25):2475–7.
7. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3140–8.
8. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1849–58.
9. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(7):1819–25.
10. Chen TY, Farghaly S, Cham S, Tatem LL, Sin JH, Rauda R, et al. COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients: Focus on immunosuppression management. *Transpl Infect Dis*. 2020;22(5):e13378.
11. Aziz H, Lashkari N, Yoon YC, Kim J, Sher LS, Genyk Y, et al. Effects of Coronavirus Disease 2019 on Solid Organ Transplantation. *Transplant Proc*. 2020;52(9):2642–53.
12. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, Martínez-Fernández JR, Crespo M, Gayoso J, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant*. 2021;21(5):1825–37.
13. Azzi Y, Parides M, Alani O, Loarte-Campos P, Bartash R, Forest S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int*. 2020;98(6):1559–67.
14. Montefiore A. Covid-19 and Kidney Transplantation. 2020;2020–2.
15. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323(20):2052–9.
16. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(11):1973–83.
17. Arias-Murillo YR, Benavides-V CA, Salinas-N MA, Osorio-Arango K, Plazas-Sierra C, Cortés JA. SARS-CoV2/ COVID-19 Infection in Transplant Recipients and in Patients on the Organ Transplant Waiting List in Colombia. *Transplant Proc*. 2021;53(4):1237–44.
18. Navari Y, Bagheri AB, Akhavan Rezayat A, SeyedAlinaghi SA, Najafi S, Barzegary A, et al. Mortality risk factors in kidney-transplanted patients with COVID-19: A systematic review and regression analysis. *Heal Sci reports*. 2021;4(4).
19. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int*. 2020;98(6):1540–8.
20. Requião-Moura LR, de Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, de Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254822.
21. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System A Review. *JAM;A Cardiol*. 2020;5(7):831-840
22. Kute VB, Bhalla AK, Guleria S, Ray DS, Bahadur MM, Shingare A, et al. Clinical Profile and Outcome of COVID-19 in 250 Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study From India. *Transplantation*. 2021;105(4):851–60.

23. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant*. 2020;20(11):3140–8.
24. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 ;395(10229):1054–62.
25. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
26. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England Journal of Medicine*. 2020;382(24): 2372–4.
27. Crespo M, Mazuecos A, Rodrigo E, Gavela E, Villanego F, Sánchez-Alvarez E, et al. Respiratory and Gastrointestinal COVID-19 Phenotypes in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2020;104(11):2225–33.
28. Bossini N, Alberici F, Delbarba E, Valerio F, Manenti C, Possenti S, et al. Kidney transplant patients with SARS-CoV-2 infection: The Brescia Renal COVID task force experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2020;20(11):3019–29.
29. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(11):1973–83.
30. Caillard S, Chavarot N, Francois H, Matignon M, Greze C, Kamar N, et al. Is Covid-19 infection more severe in kidney transplant recipients? 2021;21(3):1295-1303.
31. Azzi Y, Parides M, Alani O, Loarte-Campos P, Bartash R, Forest S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int*. 2020;98(6):1559–67.
32. Oto OA, Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Alpay N, Merhametsiz O, et al. Predicting the outcome of COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *BMC Nephrol*. 2021;22(1):100.
33. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.
34. Caillard S, Chavarot N, Francois H, Matignon M, Snaoudj R, Tourret J, et al. Clinical Utility of Biochemical Markers for the Prediction of COVID-19-Related Mortality in Kidney Transplant Recipients. *Kidney Int Reports*. 2021;6(10):2689–93.
35. Arikan H, Ozturk S, Tokgoz B, Dursun B, Seyahi N, Trabulus S, et al. Characteristics and outcomes of acute kidney injury in hospitalized COVID-19 patients: A multi-center study by the Turkish society of nephrology. *PLoS One*. 2021 ;16(8):e0256023.
36. Piñeiro GJ, Molina-Andújar A, Hermida E, Blasco M, Quintana LF, Rojas GM, et al. Severe acute kidney injury in critically ill COVID-19 patients. *J Nephrol*. 2021;34(2):285–93.
37. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
38. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant* . 2020 ;20(7):1800–8.

Recibido: 22 de febrero de 2022

Aceptado: 7 de marzo de 2022

Correspondencia:

Andrea García López
aegarcia@colombianadetrasplantes.com

PANDEMIA Y SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA. UNA AFECTACIÓN DESPROPORCIONADA PARA LAS NIÑAS, ADOLESCENTES Y MUJERES COLOMBIANAS

Ana Cristina González Vélez¹, Salomé Valencia Aguirre²

Resumen

Objetivo: Estudiar los efectos de la COVID-19 en la salud sexual y reproductiva (SSR) de las mujeres, jóvenes, adolescentes y niñas en Colombia. **Materiales y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo en el que se estimaron: la razón de mortalidad materna (RMM), incidencia de sífilis congénita y acceso a métodos anticonceptivos para los años 2019 y 2020, contemplando distintas desagregaciones según información disponible (grupos de edad, etnia, estatus migratorio y departamento de residencia). **Resultados:** Los tres indicadores analizados sufrieron un empeoramiento entre 2019 y 2020 y además se observó un incremento desproporcionado entre distintos grupos de mujeres. El rezago fue mayor en menores de 14 años, indígenas, y afrodescendientes. **Conclusiones:** La pandemia desatada por COVID-19 supuso un agravamiento de las desigualdades de género, expresadas en las brechas de indicadores críticos de la salud reproductiva de mujeres, adolescentes y niñas en Colombia para el año 2020. En este sentido, es importante enfocar los esfuerzos de la política pública y el presupuesto en los grupos que muestran las mayores afectaciones.

Palabras clave: *Salud sexual; Salud reproductiva; Infecciones por coronavirus; Pandemias; Mortalidad materna; Sífilis congénita; Anticoncepción.*

1 MD, Master en investigación social en salud, PhD en Bioética, ética aplicada y salud colectiva. Consultora del Fondo de Población de Naciones Unidas. Profesora de derecho a la salud, Universidad de los Andes.

2 MD, MPH, PhD Medicina e Investigación Traslacional.

PANDEMIC AND SEXUAL AND REPRODUCTIVE HEALTH. A DISPROPORTIONATE IMPACT ON COLOMBIAN GIRLS, ADOLESCENTS AND WOMEN

Abstract

Aim: To study the effects of COVID-19 on the sexual and reproductive health (SRH) of women, youth, adolescents, and girls in Colombia. **Materials and methods:** Retrospective descriptive study, we estimated the maternal mortality ratio (MMR), the incidence of congenital syphilis and access to contraceptive methods for the years 2019 and 2020. Disaggregated data was used to the target specific groups according to available information (age, ethnicity, status migratory and department of residency). **Results:** The three indicators analyzed worsened between 2019 and 2020 and a disproportionate increase was also observed among different groups of women. The lag was greater in children under 14 years of age, indigenous people, and Afro-descendants. **Conclusions:** The pandemic unleashed by COVID-19 led to a worsening of gender inequalities expressed in the gaps in critical indicators of reproductive health of women, adolescents, and girls in Colombia for the year 2020. In this sense, it is important to focus the efforts of public policy and the budget on the groups that show the worst effects.

Key words: *Sexual Health; Reproductive Health; Coronavirus Infections; Pandemics; Maternal Mortality; Congenital Syphilis; Contraception.*

Introducción

La pandemia por COVID-19, declarada en marzo del 2020, dio inicio a una crisis sanitaria y socioeconómica a nivel global (1,2). A la fecha se han confirmado alrededor de 442.1 millones de casos, 6 millones fallecidos por COVID-19 (3), y otros millones han tenido algún síntoma relacionado con el denominado síndrome de Covid prolongado (4) del cual se conoce aún muy poco (5,6). Por otro lado, la atención de otros eventos en salud ha sufrido un rezago debido a la excesiva e inesperada demanda derivada de la atención a los cuadros específicos del virus, lo que impactó la capacidad de respuesta del sistema de salud, que con el

objetivo de responder a las demandas de la pandemia se centró en su respuesta (7,8).

En este sentido, desde el inicio de la pandemia surgió la alerta frente a una posible afectación desproporcionada de la salud sexual y reproductiva (SSR) de la mujeres, adolescentes y niñas como consecuencia de la crisis mundial generada por el COVID-19 (9,10). Esto se explica debido a que, por un lado, en la mayoría de los países de la región, la pandemia llegó en medio de dificultades como la alta segmentación de los servicios de salud, la centralización urbana de los recursos humanos y tecnológicos en salud y sistemas de atención primaria y de vigilancia epidemiológica débiles (11).

Adicionalmente, existían marcadas brechas en distintos indicadores de SSR y la pandemia agravó las desigualdades ya existentes (9) entre distintos grupos de mujeres, debidas a las diferencias en el nivel educativo, el nivel socioeconómico, o la zona de procedencia, entre otras. Estas condiciones determinan -no solo una dificultad mayor para hacer frente a la pandemia- sino a sus efectos colaterales en especial en torno a la salud de las mujeres y las niñas (12). Finalmente, cabe recordar que otras crisis como el SARS en 2002-2003, el MERS en 2012, el Ébola y el Zika en 2016, han evidenciado incrementos en la mortalidad materna, los desenlaces perinatales adversos, los embarazos no deseados, la violencia sexual y en demoras en la atención en general (13-15).

Desde marzo de 2020 se anticipaba el alto riesgo de desabastecimiento de insumos necesarios para la SSR como anticonceptivos, antirretrovirales o medicamentos para el aborto por la disrupción de los mercados causada por los cierres (16). Además, una disminución de la fuerza laboral en salud debido al mayor riesgo de contagio y la necesidad de relevar a aquellos de alto riesgo. Así mismo, la demanda también se vería afectada por las dificultades económicas, de transporte y la sobrecarga de las mujeres con las labores de cuidado (17,18).

El objetivo de este trabajo es describir los efectos del COVID-19 en la salud sexual y reproductiva (SSR) de las mujeres, jóvenes, adolescentes y niñas en Colombia, incluyendo el acceso a servicios en SSR, como consecuencia de la crisis desatada por la pandemia, las medidas para contenerla o mitigarla y también los efectos de las crisis económica y social generadas. Este artículo se basa en los resultados de la investigación conducida por la autora principal, para el Fondo de Población de las Naciones Unidas (UNFPA-COLOMBIA) con el título de "La salud reproductiva en tiempos de Covid: un estudio sobre sus efectos en Colombia", de la cual hemos tomado una arista del trabajo.

Materiales y métodos

Estudio descriptivo y retrospectivo de tres indicadores de SSR: mortalidad materna, sífilis congénita y acceso a métodos anticonceptivos (MAC) en Colombia. Se utilizaron los reportes de estadísticas vitales del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) y del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (Sivigila) del Instituto Nacional de Salud y de la Bodega de datos de SISPRO (SGD) - CUBO RIPS del Ministerio de Salud y Protección Social para los años 2019 y 2020.

Definición y fuentes de información

La razón de mortalidad materna se calculó utilizando el número de muertes maternas anuales por cada 100.000 nacidos vivos. La definición de muerte materna adoptada en este estudio fue: la muerte de una mujer mientras está embarazada o dentro de los 42 días siguientes a la terminación del embarazo, independientemente de la duración y el sitio del embarazo, debida a cualquier causa relacionada con o agravada por el embarazo mismo o su atención, pero no por causas accidentales o incidentales (OPS, 2015) (19). Se utilizaron datos provenientes de las estadísticas vitales (EEVV) (DANE) de defunciones (CIE-10, O00-O94) y nacimientos. Los casos de población migrante correspondieron a los registrados en Sivigila.

La incidencia de sífilis congénita se estimó como el cociente entre el número de casos nuevos de sífilis congénita y el número de nacidos vivos por 1.000 (20). La fuente de información de los casos fue de los registros de Sivigila (CIE-10, A500-A509), los nacidos vivos de las EEVV (DANE).

El acceso a MAC se estimó a partir de la agregación de mujeres que consultaron para obtener un valor de total de mujeres atendidas por asesoramiento y acceso a MAC. Se utilizó la información reportada en el

CUBO RIPS-SISPRO (CIE-10, Z300-Z309) para mujeres entre 10 y 49 años, de nacionalidad colombiana. Los códigos agregados correspondieron a: asesoramiento para MAC, inserción de dispositivo anticonceptivo intrauterino, esterilización, supervisión del uso de medicamentos anticonceptivos, supervisión del uso de dispositivo anticonceptivo (intrauterino), otras atenciones no especificadas para la anticoncepción, y asistencia para la anticoncepción no especificada.

Análisis

Inicialmente se calcularon los indicadores a nivel nacional para cada año, por semana epidemiológica y mes. Posteriormente, se estimaron desagregados anuales a partir de la información disponible: por grupos de edad (quinquenios), etnia (indígena; negro, afrodescendiente, raizal y palenquero -NARP; Otro) y departamento. En el caso de la mortalidad materna se obtuvo el número de mujeres migrantes.

Se calcularon los porcentajes de variación entre 2019 y 2020. Para identificar la afectación de los indicadores por grupo étnico se utilizó la razón de tasas (RT), una medida de desigualdad relativa que compara el resultado del evento entre todos los grupos desagregados, teniendo como referencia el grupo menos vulnerable, en este caso se utilizó la categoría denominada Otro.

Los análisis se realizaron en STATA versión 14 y Microsoft Excel.

Resultados

Los tres indicadores analizados sufrieron un empeoramiento entre 2019 y 2020, y además se observó un agravamiento de las desigualdades entre distintos grupos de mujeres. A continuación se describen los hallazgos principales (tabla 1).

Tabla 1. Mortalidad materna, sífilis congénita nacional y acceso a métodos anticonceptivos, nacional y desagregado por edad y/o etnia, 2019-2020

Mortalidad materna, sífilis congénita nacional y acceso a métodos anticonceptivos, nacional y desagregado, 2019-2020			
Indicador	2019	2020	Variación porcentual
Razón de MME			
Total	46,7	65,5	40,3
Edad			
10 a 14	20,9	47,1	126
15-19	38,9	50,3	29,2
20-24	30,8	47,7	54,8
25-29	40,9	55,7	46,3
30-34	53,3	83,3	56,2
35-39	86,8	121,5	39,9
40 y más	179	173,4	-3,1
Grupo Étnico			
Indígena	187,5	230,7	23
NARP	89,8	114,9	36,3
Otro	38,7	56,4	45,7
Casos de MM			
Total	300	406	35,3
Migrantes	43	47	9,3
Sífilis Congénita			
Nacional	1,85	2,85	54
Grupo Étnico			
Indígena	1,6	1,9	18,7
NARP	1,9	2,8	47,3
Otro	1,8	2,9	61,1
Número de mujeres atendidas para asesoramiento o acceso a MAC			
Nacional	2.469.529	1.777.393	-28
Edad			
10 a 14	63612	34464	-46
15-19	617.224	319.393	-48

Mortalidad materna

En 2019 ocurrieron 300 casos de mortalidad materna y 406 casos en 2020, lo que corresponde a un incremento de 35,3 %. En cuanto a la RMM 2020 el número por cada 100.000 nacidos vivos, pasó de 46,7 a 65,5 (incremento de 40,3 %).

Por grupos de edad, el aumento más importante se dio en el grupo de 10 a 14 años, que pasó de una RMM de 20,9 en 2019 a una RMM de 47,1 en 2020, lo que significa un crecimiento de 126,02 % entre 2019 y 2020. Por grupo étnico, para la población indígena entre 2019 y 2020 se registraron 102 defunciones maternas, de manera que la RMM pasó de 187,54 a 230,68 muertes por cada 100.000 nacidos vivos, lo que implica un crecimiento de 23 %. Cuando se analiza la diferencia relativa (RT) entre las razones de la población indígena y otro, se encuentra que para 2019 las muertes en la población indígena eran 4,84 veces las de la población perteneciente a otro, para 2020 la diferencia fue de 4,09 veces. En la población NARP la RMM pasó de 89,8 a 114,91 muertes por cada 100.000 nacidos vivos, lo que implica un crecimiento de 36,4 %.

Cuando se analiza la brecha relativa entre las razones de la población NARP y la categoría otro en 2020, se encuentra que las muertes en la población NARP eran 2,04 veces las de la población correspondiente a otro. La población indígena ha sido la más afectada por mortalidad materna, teniendo el doble de casos por cada 100.000 nacidos vivos que la población afrodescendiente y más de 4 veces que la población con otro grupo étnico. Los tres departamentos con mayor porcentaje de incremento de la RMM entre 2019 y 2020 fueron Caldas con un crecimiento de 413,6 %, Arauca con un crecimiento de 345,3 % y Guainía con un crecimiento de 225,4 %. En cuanto a población migrante, en 2019, se reportaron 43 casos de muerte materna, y en el 2020 un total de 47, lo que corresponde a un incremento de 9,3 % en el número de casos.

Sífilis Congénita

En 2019 ocurrieron 1.187 casos de sífilis y 1.767 en el 2020, lo que corresponde a un incremento en el número de casos de 48,8 %. En cuanto a la incidencia, hubo un incremento de 1,85 casos de sífilis congénita por cada 1.000 nacidos vivos a 2,85, representando un incremento de 54 % en la incidencia entre 2019 y 2020. Para la población indígena, entre 2019 y 2020 se registraron 86 casos de sífilis congénita, de manera que la razón de incidencia pasó de 1,60 a 1,92 casos de sífilis congénita por cada 1000 nacidos vivos, lo que implica un crecimiento de 20 %. Para la población NARP entre 2019 y 2020 se registraron 110 casos de sífilis congénita, de manera que la razón de incidencia pasó de 1,9 a 2,8 casos de sífilis congénita por cada 1.000 nacidos vivos, lo que implica un crecimiento de 47,3 %. Los tres departamentos con mayor porcentaje de incremento de incidencia de sífilis congénita entre 2019 y 2020 fueron: Vichada con un crecimiento de 5,77 %, Casanare con un crecimiento de 2,87 % y Caquetá con un crecimiento de 2,17 %. Los casos de sífilis congénita sufrieron una disminución muy baja entre 2019 y 2020 (1,6%), pasando de 449 a 442 casos.

Anticoncepción

En el año 2019 un total de 2.469.529 mujeres recibieron atenciones de asesoramiento y acceso a métodos de anticoncepción y en el 2020 un total de 1.777.393, lo que corresponde a una reducción del 28,0 %. Al analizar el porcentaje de niñas y mujeres atendidas para asesoramiento y acceso a métodos anticonceptivos, todos los grupos de edad muestran una reducción, siendo el grupo de 10 a 14 años el que presenta una mayor disminución (45,8 %), seguido del grupo de 15 a 19 años (48 %). Al desagregar el tipo de consulta y grupos de edad, todas presentaron una reducción entre 2019 y 2020. Todos los departamentos tuvieron una reducción en el número de mujeres atendidas, siendo

algunos de los más críticos: San Andrés y Providencia, Antioquía, Bolívar, Vaupés, Vichada y Guainía.

Discusión

Los hallazgos del presente estudio reiteran que la afectación durante la presencia de COVID (comparación entre datos 2019 y 2020), supuso retrocesos en algunos de los más importantes indicadores de la salud reproductiva en Colombia para el año 2020: la RMM, la incidencia de la sífilis congénita y el acceso a asesoría y servicios en materia de anticoncepción (21-23), y estos retrocesos además tienen el potencial de afectar otros indicadores como la fecundidad no deseada, mostrando efectos en cascada y en el tiempo.

Los resultados de este estudio también muestran un empeoramiento más marcado en ciertos grupos de mujeres que ya vivían en condiciones de desigualdad estructural o que concentraban las brechas más grandes en materia de salud reproductiva, como es el caso de las indígenas, afrodescendientes, menores de 14 años o migrantes (9). Fenómeno descrito en el marco de la Pandemia por COVID-19 y en otros contextos de crisis sanitarias como Ébola o Zika (24) (13). Estos hallazgos no necesariamente implican que las personas pobres estén recibiendo una atención de menor calidad (puede haber factores confusores como un menor nivel de salud de base o menor nivel educativo/cultural como origen de una toma inadecuada de decisiones en cuanto a cuando consultar), sin embargo, esto no descarta a la brecha socioeconómica como un factor de empeoramiento de la SSR, ya que lo determina a través de mecanismos de largo plazo (menor salud, menor educación) y de corto plazo (menor calidad-oportunidad en la atención de COVID). Es fundamental comprender que por tratarse de indicadores que son intrínsecos a la experiencia reproductiva de la vida de las mujeres, se trata de una situación que agrava y a la vez se asienta en desigualdades de género.

Estos retrocesos a su vez reflejan los efectos de las medidas tomadas para mitigar la COVID-19 o los derivados de la situación socioeconómica sobre el acceso, la disponibilidad y la calidad de los servicios, incluyendo las restricciones para la atención por falta de personal de salud, más allá de la atención a los enfermos de COVID, cuyo número ha sido desproporcionado al igual que las muertes que esta pandemia ha ocasionado. Michel y Ariza (25), argumentan que el impacto indirecto de la pandemia puede ser incluso mayor. En todos los países disminuyó de manera importante la atención institucional del parto, la entrega de métodos anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC), la atención de la IVE (65 % Bolivia, -21 % Chile, -19 % Colombia, - 68% Ecuador, -86 % Perú) y el aumento compensatorio entre 300 y 400 % de las llamadas para asesoría en aborto seguro en las líneas de apoyo, con respecto al periodo previo a la pandemia.

En cuanto a mortalidad materna, Riley y colaboradores (26), estimaron los cambios en la mortalidad materna e infantil y como conclusión, se prevén entre 1.210 y 9.981 muertes maternas en exceso durante la pandemia, teniendo en cuenta un escenario optimista (solo 5% de reducción de la atención) hasta uno pesimista (25% de reducción de la atención). Por otro lado, Villar y colaboradores (27) encontraron que las gestantes con COVID tienen un riesgo mayor de pre-eclampsia, infecciones, ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), mayor estancia en UCI y 22 veces más riesgo de morir, mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer. Este riesgo aumenta incluso en gestantes con COVID asintomáticas. Las muertes -en el estudio- estuvieron concentradas en los países menos desarrollados, lo que evidencia que hay factores socioeconómicos asociados con el aumento del riesgo.

En el caso de la sífilis congénita, varios países han reportado un incremento (28-29). Este puede estar rela-

cionado con el limitado acceso a la atención prenatal, principalmente en países de bajos y medianos ingresos y además, cuestionan la calidad de los servicios y señalan de nuevo las desigualdades de género que se han profundizado como resultado de la pandemia. Por ejemplo, en algunos países de África Subsahariana se han informado disminuciones en la utilización de la atención prenatal de hasta un 25 %. Por otro lado, se han registrado interrupciones en la cadena de suministro de penicilina benzatínica, único antibiótico eficaz en el tratamiento de la sífilis materna y congénita (30).

En relación con los métodos anticonceptivos, si bien Colombia se encuentra a la cabeza de los países con mayor tasa de uso de métodos modernos (81 %) se estima que ésta podría caer 50 %. Por su parte, Tobar (UNFPA) (16) realizó estimaciones de la magnitud de la caída del uso de MAC como resultado de la pandemia y las consecuencias de esta caída sobre la SSR, entre 1,4 y 3,9 millones de años de pareja protegida que afectaría entre 9 y 20 millones de mujeres. Este indicador significa un aumento enorme en la necesidad insatisfecha de anticoncepción a niveles de hace 20 a 30 años.

Este estudio no busca relaciones de causalidad, consciente de las limitaciones que supuso durante la pandemia la recolección de información no sólo del COVID (especialmente en los primeros meses del 2020) sino de los eventos analizados. Así mismo, por el tipo de estudio propuesto, escapa a sus posibilidades establecer el impacto directo de COVID-19 como patología sobre los eventos de SSR analizados. Lo que sí busca es mostrar los efectos en cascada que se produjeron sobre la SSR de las mujeres, adolescentes y niñas en Colombia, con el agravamiento de las brechas en ciertos grupos, y la forma en que la afectación de un indicador genera impactos en otros. Además, brinda elementos útiles para la toma de decisiones más apropiadas e incluso para enfocar los esfuerzos de la política pública y el presupuesto en los grupos que muestran las mayores

afectaciones y en aquellos en los que las consecuencias de un empeoramiento en un indicador, puede conducir a otros efectos devastadores sobre la SSR.

Conclusiones

La pandemia desatada por COVID-19 supuso un agravamiento de las desigualdades de género, expresadas en las brechas de indicadores críticos de la salud reproductiva de mujeres, adolescentes y niñas en Colombia para el año 2020, como la RMM y la incidencia de la sífilis congénita. El rezago fue mayor en mujeres menores de 14 años, indígenas, afrodescendientes y migrantes.

Financiación

Este artículo se basa en el trabajo de investigación realizado para el UNFPA-Colombia “La Salud Reproductiva en tiempos de COVID: un estudio sobre sus efectos en Colombia”. Investigadora principal: Ana Cristina González Vélez.

Agradecimientos

UNFPA-Colombia.

Referencias

1. Barlow P, van Schalkwyk MC, McKee M, Labonté R, Stuckler D. COVID-19 and the collapse of global trade: building an effective public health response. *Lancet Planet Health*. 2021;5(2):e102-7.
2. ECLAC-PAHO. The prolongation of the health crisis and its impact on health, the economy and social development [Internet]. ECLAC-PAHO; [consultado 1 octubre 2021]. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/47302/1/S2100593_en.pdf
3. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. [consultado 4 marzo 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>

4. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLOS Med.* 2021;18(9):e1003773.
5. Marx V. Scientists set out to connect the dots on long COVID. *Nat Methods.* 2021;18(5):449-53.
6. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144.
7. Bhaskaran K, Bacon S, Evans SJ, Bates CJ, Rentsch CT, MacKenna B, et al. Factors associated with deaths due to COVID-19 versus other causes: population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet Reg Health – Eur.* 2021;6:100109.
8. Islam N, Jdanov DA, Shkolnikov VM, Khunti K, Kawachi I, White M, et al. Effects of covid-19 pandemic on life expectancy and premature mortality in 2020: time series analysis in 37 countries. *BMJ.* 2021;375:e066768.
9. CEPAL. Los riesgos de la pandemia de COVID-19 para el ejercicio de los derechos sexuales y reproductivos de las mujeres. Santiago de Chile: CEPAL; 2020.
10. González -Vélez, AC. Las vulneraciones a los derechos sexuales y reproductivos en tiempos de pandemia. Una mirada a las alertas generadas por el Sistema de Alertas Regional. Los efectos de una triple cascada. [Internet]. Articulación Feminista Marcosur, Apoyo UNFPA/LACRO. 2020 [consultado 7 marzo 2022]. Disponible en: [http://sistemadealertasregional.org/uploads/Informe_SAR20_\(3\).pdf](http://sistemadealertasregional.org/uploads/Informe_SAR20_(3).pdf)
11. ECLAC (Economic Commission for Latin America and the Caribbean). The COVID-19 pandemic is exacerbating the care crisis in Latin America and the Caribbean [Internet]. Santiago de Chile: ECLAC (Economic Commission for Latin America and the Caribbean) 2020 [consultado 7 marzo 2022]. Disponible en: https://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/45352/4/S2000260_en.pdf
12. La matriz de la matriz de la desigualdad social en América Latina. Santiago de Chile: Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL).; 2016 .
13. Working Group on discrimination against women and girls. Report on Women's and girls' sexual and reproductive health rights in crisis. Ginebra, Suiza; 2021.
14. Azmat SK, Ali M, Siddiqui FJ, Tirmizi SFA, Kiarie J. Scoping Review on the Impact of Outbreaks on Sexual and Reproductive Health Services: Proposed Frameworks for Pre-, Intra-, and Postoutbreak Situations. *BioMed Res Int.* 2021;2021:9989478.
15. Valencia Aguirre S, González Vélez AC, Gil Urbano L, Houghton Martinez, MP, Zuluaga J. Documento de posición: Impacto de la pandemia causada por el COVID-19 y otras crisis humanitarias sobre la disponibilidad de los servicios de aborto. Bogotá, Colombia: Grupo Médico por el Derecho a Decidir, Colombia.
16. UNFPA. El impacto de covid-19 en el acceso a los anticonceptivos en América Latina y el Caribe [Internet]. 2020 [consultado 4 marzo 2022]. Disponible en: https://lac.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/informe_tecnico_impacto_del_covid_19_en_el_acceso_a_los_anticonceptivos_en_alc_1.pdf
17. CEPAL. La autonomía económica de las mujeres en la recuperación sostenible y con igualdad. Santiago de Chile; 2021.
18. Dang H-AH, Viet Nguyen C. Gender inequality during the COVID-19 pandemic: Income, expenditure, savings, and job loss. *World Dev.* 2021;140:105296.
19. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud [Internet]. Ais.paho.org. 2015 [consultado 4 marzo 2022]. Disponible en: <http://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume2.pdf>
20. República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para la atención integral de la sífilis gestacional y congénita. Bogotá, Colombia; 2014.
21. Ilesanmi O, Otolorin D, Afolabi A, Adebayo A. The effect of COVID-19 on the sexual and reproductive health of women. *Public Health Pract Oxf Engl.* 2021;2:100066.
22. Kotlar B, Gerson E, Petrillo S, Langer A, Tiemeier H. The impact of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal health: a scoping review. *Reprod Health.* 2021;18(1):10.
23. iMMAP/DFS. The effects of COVID-19 on Sexual and Reproductive Health: A Case Study of Six Countries COVID-19 Situational Analysis Project. 2021.
24. Chattu VK, Yaya S. Emerging infectious diseases and outbreaks: implications for women's reproductive health and rights in resource-poor settings. *Reprod Health.* 2020;17(1):43.
25. Agustina Ramón Michel, Mirelis Morales, Sonia Ariza. Aumenta la mortalidad materna: el impacto silencioso de la Covid-19 en América Latina [Internet]. [consultado 7 marzo 2022]. Disponible en: <https://saludreproductivavital.info/aumenta-la-mortalidad-materna-el-impacto-silencioso-de-la-covid-19-en-america-latina/>
26. Riley T, Sully E, Ahmed Z, Biddlecom A. Estimates of the Potential Impact of the COVID-19 Pandemic on Sexual and Reproductive Health In Low- and Middle-Income Countries. *Int Perspect Sex Reprod Health.* 2020;46:73-6.
27. Villar J, Ariff S, Gunier RB, Thiruvengadam R, Rauch S, Kholin A, et al. Maternal and Neonatal Morbidity and Mortality Among Pregnant Women With and Without

- COVID-19 Infection: The INTERCOVID Multinational Cohort Study. JAMA Pediatr. 2021;175(8):817-26.
28. Kumar, Piyush and Kumar, Piyush, What is the Impact of COVID-19 Pandemic Era on Pregnant Women Seropositivity for Syphilis Among Women Attending Antenatal Care in India and Number of Babies Diagnosed with Congenital Syphilis?2022
29. Bowen VB, McDonald R, Grey JA, Kimball A, Torrone EA. High Congenital Syphilis Case Counts among U.S. Infants Born in 2020. N Engl J Med. 2021;385(12):1144-5.
30. Damian Walker, Godfrey Walker. Still Neglected and Still Not Gone: The Implications of COVID-19 for the WHO Policy of Elimination of Congenital Syphilis. Center for Global Development. 2021.

Recibido: 7 de marzo de 2022

Aceptado: 22 de marzo de 2022

Correspondencia:

Ana Cristina González Vélez
acgonzalezvelez@gmail.com

SPATIAL AND EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF SARS-CoV-2 INFECTION IN A REGION OF THE COLOMBIAN TROPICS

Misael Oviedo¹, Héctor Serrano-Coll², Salim Mattar³

Abstract

The control of SARS-CoV-2 infection is one of the main challenges for health authorities worldwide, and one of the strategies for its control would be to delve into the geospatial dynamics of this infection. The objective of this research was Describe the geospatial and epidemiological dynamics of SARS-CoV-2 infection in the department of Córdoba. Between March 2020 and July 2021, a prospective descriptive study was carried out on the Spatio-temporal dynamics of the infection by SARS-CoV-2 in the department of Córdoba, area of the Colombian Caribbean. The information in the data of cases confirmed by SARS-CoV-2 of the National Institute of Health (INS) of Colombia and the sociodemographic database of the national statistics department was used. Our data show that SARS-CoV-2 spread throughout the department of Córdoba. The highly populated clusters of the region were the most affected. The age variable mainly explains the mortality rate in the department ($p < 0.05$, OR 18). Finally, Control the infection, and it is essential to monitor and predict the geographic areas with the highest risk of SARS-CoV-2 infection to implement public health strategies to reduce morbidity and mortality.

Key words: *Surveillance; Public Health; COVID-19; Epidemiology; General Social Development; Population.*

1. Corporación Colombiana de Investigación Agropecuaria - Agrosavia, Centro de investigación Turipaná, Cereté, Córdoba – Colombia.
2. Instituto Colombiano de Medicina Tropical-Universidad CES, Medellín, Colombia.
3. Universidad de Córdoba, Instituto de Investigaciones Biológicas del Trópico, Montería, Colombia.

MONITOREO ESPACIAL Y EPIDEMIOLÓGICO DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 EN UNA REGIÓN DEL TRÓPICO COLOMBIANO

Resumen

El control de la infección por SARS-CoV-2 es uno de los principales desafíos para las autoridades sanitarias a nivel mundial, y una de las estrategias para su control sería profundizar en la dinámica geoespacial de esta infección. El objetivo de esta investigación fue describir la dinámica geoespacial y epidemiológica de la infección por SARS-CoV-2 en el departamento de Córdoba. Entre marzo de 2020 y julio de 2021 se realizó un estudio descriptivo prospectivo sobre la dinámica espacio-temporal de la infección por SARS-CoV-2 en el departamento de Córdoba, zona del Caribe colombiano. Se utilizó la información de los datos de casos confirmados por SARS-CoV-2 del Instituto Nacional de Salud (INS) de Colombia y la base de datos sociodemográfica del departamento nacional de estadística. Nuestros datos muestran que el SARS-CoV-2 se extendió por todo el departamento de Córdoba. Los conglomerados densamente poblados de la región fueron los más afectados. La variable edad explica principalmente la tasa de mortalidad en el departamento ($p < 0.05$, OR 18). Finalmente, para controlar la infección es fundamental monitorear y predecir las áreas geográficas con mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, e implementar estrategias de salud pública para reducir la morbilidad y la mortalidad.

Palabras clave: Vigilancia; salud pública; COVID-19; epidemiología; desarrollo social general; población.

Highlights

- The variables sex, age, and UBN explain the fatality in this region.
- In 2021 the highest peak of cases is likely related to the entry of variants of interest such as μ , Gamma, and Iota.
- The public health efforts should focus on vaccination in hot spots and vulnerable populations to limit the expansion and reduce the damage caused by SARS-CoV-2.

Introduction

The control of the SARS-CoV2 infection has been the main problem of the scientific and health community in the last year since this new infection has become the main challenge in public health for health systems around the world. SARS-CoV-2 has caused more than 420 million reported infections and the death of more than 5.8 million people worldwide (1). One of the strategies for controlling SARS-CoV-2 is to know the geospatial dynamics of the infection, which would allow us to understand the failures when facing the waves of SARS-CoV2.

On the other hand, in 2020, our research group studied the dynamics of this infection in the department of Córdoba, evaluating through serological tests the presence of total antibodies against the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in the most representative municipalities. From this department showing high seropositivity (41%) in this region (2). However, serology does not show real-time viral mobility and spatial distribution of human clusters infected with SARS-CoV-2. Currently, the location of the affected populations is crucial to understand the geographic areas most susceptible to new waves of infection. Therefore, the analysis of geolocation data, clinical and sociodemographic information of the cases confirmed by SARS-CoV-2 of the department are crucial to understanding the dynamics of the infection.

Therefore, the objective of this work was to describe the geospatial and epidemiological dynamics of SARS-CoV2 infection in the department of Córdoba, Colombia.

Methodology

Between March 2020 and July 2021, a prospective descriptive study was carried out on the Spatio-temporal dynamics of SARS-CoV-2 infection in the department of Córdoba. The department is located in the North-West of Colombia in an area of the Colombian Caribbean. The information consigned in the database of cases confirmed by SARS-CoV-2 and their severity of the National Institute of Health (INS) of Colombia (1) (and the sociodemographic database of the National Administrative Department of Statistics (DANE) were used (2). The severity of the disease criteria used by INS and the Colombian Association of Infectious Diseases (ACIN) (3,4) were followed: a) Mild disease: local symptoms in the upper respiratory tract and may present with nonspecific symptoms such as fever, muscle pain, or general malaise. b) Moderate disease: clinical or radiological

evidence of lower respiratory infection, with compatible lung images and O₂ saturation > 93%. c) Severe disease: respiratory rate greater than 30 / min, oxygen saturation <93%, PAFI (the relationship between arterial oxygen pressure and the inspired fraction of oxygen (PaO₂ / FiO₂) less than 300, infiltrates more than 50%.

The integration of the two databases made it possible to relate (cases / 100,000 inhabitants) and compare the casuistry between the different municipalities. Additionally, it was possible to integrate the index of unsatisfied basic needs (UBN) (5), an official indicator representing each municipality's main socio-economic aspects in Colombia.

Risk factors associated with mortality and trends in the geographic distribution of the cases were analyzed. Through a logistic regression model, mortality from COVID-19 was analyzed with the variables sex, age, and UBN. The continuous variables (age and UBN) were transformed into category variables, which were established as high and low, the respective means were used as a cut-off point.

An epidemic curve was constructed with confirmed cases and the number of deaths in the department of Córdoba and its capital Montería. Data were aggregated as epidemiological weeks during the study period. Additionally, the leading social events that could affect the behavior of the pandemic were analyzed, such as Easter, days without VAT, end-of-year holidays, and the first four stages of the vaccination plan.

Finally, two epidemiological maps were constructed with the distribution of the infection during the pandemic. The kernel density estimator (6) was used on the cases of each municipality, and it was related to the population (cases / 100,000 inhabitants/municipalities). A bandwidth of 40 km was used, and the QGIS program, version 3.4.

Results

Until July 23, 2021, in the department of Córdoba, 97,534 cases of COVID-19 were reported, of which 53,130 (54.5%) were in women, and 44,404 (45.5%) were men. The mean age was 41.3 years (95% CI, 41.1 to 41.4). Two thousand eighty-three men died, which produced a high fatality of 4.7%. In contrast, the fatality in women was lower, with 1.375 (2.6%) deaths. The average NBI was 26.9% (95% CI, 26.9 to 27.0), and the

average of each case in the department was 1.18 cases / 100,000 inhabitants (95% CI, 1.17 to 1.19).

When analyzing the cases in each municipality, it was observed that Montería, the department's capital, was the city with most cases 51,803 (53.11%). The other municipalities with the most cases of SARS-CoV-2 in their order were: Cerete, Sahagún, Chinú, Cotorra, Pueblo Nuevo, Ciénaga de Oro, Loricá, Canalete, Montelíbano, Momil, San Pelayo and Planeta Rica (Table 1).

Table 1. Sociodemographic characteristics of SARS-CoV-2 infection in the Córdoba.

Total (Cordoba)									Gender								
Municipalities	Total cases/ 100000	Cases	NBI	Age	Deaths					Female				Male			
					n/all ages	Cases %	Age n>60	Deaths		Cases	Age n	Deaths			n	%	
								%>60				%					
Montería	11944	51803	18,8	40,2	1657	3,2	1121	67,7	28180	40,1	639	2,3	23623	40,3	1018	4,3	
Cerete	7083	6818	25,2	43,6	271	4,0	199	73,4	3706	43,5	124	3,3	3112	43,8	147	4,7	
Sahagún	6208	5837	25,3	43,4	215	3,7	161	74,9	3090	43,6	87	2,8	2747	43,2	128	4,7	
Chinú	6000	2561	25,0	41,5	74	2,9	60	81,1	1394	41,5	29	2,1	1167	41,5	45	3,9	
Cotorra	5674	920	24,2	42,6	30	3,3	22	73,3	503	42,4	16	3,2	417	42,9	14	3,4	
Pueblo Nuevo	5618	1515	42,9	40,6	32	2,1	26	81,3	842	40,4	16	1,9	673	40,8	16	2,4	
Ciénaga Oro	5290	2977	36,9	41,7	99	3,3	79	79,8	1577	41,0	34	2,2	1400	42,5	65	4,6	
Lorica	5231	5152	33,4	43,5	233	4,5	162	69,5	2938	42,8	88	3,0	2214	44,4	145	6,5	
Canalete	4787	710	75,4	39,1	22	3,1	20	90,9	404	37,5	6	1,5	306	41,2	16	5,2	
Montelíbano	4478	3216	27,0	41,2	116	3,6	82	70,7	1669	40,3	45	2,7	1547	42,1	71	4,6	
Momil	4298	699	26,7	43,6	21	3,0	16	76,2	391	43,0	5	1,3	308	44,5	16	5,2	
San Pelayo	4272	1735	37,2	43,3	65	3,7	51	78,5	964	43,2	30	3,1	771	43,4	35	4,5	
Planeta Rica	3928	2367	33,1	44,3	104	4,4	86	82,7	1288	43,8	43	3,3	1079	45,0	61	5,7	
San Antero	3628	1053	29,6	39,7	27	2,6	16	59,3	591	39,5	13	2,2	462	40,1	14	3,0	
Chima	3535	477	37,9	44,5	14	2,9	11	78,6	255	43,2	6	2,4	222	45,9	8	3,6	
La Apartada	3289	452	30,5	44,5	22	4,9	15	68,2	241	42,7	10	4,1	211	46,5	12	5,7	
Tuchín	2718	1088	78,0	35,0	36	3,3	21	58,3	636	33,1	14	2,2	452	37,7	22	4,9	
San Carlos	2537	597	38,6	42,7	24	4,0	13	54,2	286	42,5	13	4,5	311	42,8	11	3,5	
Sotavento	2357	991	72,6	39,3	37	3,7	25	67,6	563	38,4	11	2,0	428	40,5	26	6,1	
SB, Del Viento	2313	681	42,0	40,3	23	3,4	17	73,9	382	39,3	9	2,4	299	41,5	14	4,7	
Buenavista	2290	420	40,9	46,8	32	7,6	19	59,4	219	46,8	20	9,1	201	46,9	12	6,0	
Moñitos	2228	559	68,3	40,9	17	3,0	12	70,6	333	40,3	6	1,8	226	41,8	11	4,9	
Pto Libertador	2192	775	55,6	43,4	53	6,8	32	60,4	412	42,4	24	5,8	363	44,5	29	8,0	
San José Ure	2179	241	52,8	39,2	8	3,3	6	75,0	141	37,6	1	0,7	100	41,3	7	7,0	
Tierralta	2051	1776	56,0	42,2	111	6,3	73	65,8	968	40,3	45	4,6	808	44,4	66	8,2	
Los córdobas	1989	316	70,8	41,6	15	4,7	7	46,7	167	42,1	4	2,4	149	41,1	11	7,4	
Purísima	1965	289	36,1	45,2	10	3,5	9	90,0	160	44,0	4	2,5	129	46,7	6	4,7	
Valencia	1958	598	55,9	44,7	36	6,0	28	77,8	330	43,5	11	3,3	268	46,0	25	9,3	
Pto Escondido	1931	376	73,8	39,1	10	2,7	7	70,0	217	36,7	4	1,8	159	42,4	6	3,8	
Ayapel	1378	535	47,6	44,7	44	8,2	33	75,0	283	44,1	18	6,4	252	45,5	26	10,3	
Córdoba	6270	97534	27,0	41,3	3458	3,5	2429	70,2	53130	41,0	1375	2,6	44404	41,6	2083	4,7	

When comparing the average ages with the different forms of the severity of COVID-19 reported by the INS, a statistically significant difference was observed ($p < 0.0001$), the group of individuals who died had an average of 67.7 years. In contrast, the mild forms of the disease had an average age of 40.1 years. Furthermore, no differences were observed in the mean age between individuals with severe (48.3 years) and moderate (48.6 years) forms of this disease ($p > 0.05$). (Table 2).

On the other hand, when evaluating the gender variable, a higher infection was observed in women ($n = 53,130$) than in men ($n = 44,404$). However, in men, the fatality rate was significantly higher than in women ($p < 0.0001$) (Tables 1 and 2).

Variable's sex, age, and UBN vs. the risk of death to explain the fatality in the department of Córdoba were analyzed. It was observed in the univariate and bivariate analysis that age was strongly associated with mortality in the department. These data allow us to infer that the department's risk of dying increases 18 times (Tables 3, 4).

The epidemic curve for the department of Córdoba and the municipality of Montería shows the confirmed

cases of SARS-CoV-2 and the number of deaths observed and expected during the pandemic peaks of the years 2020-2021 (Figure 1). Regarding the confirmed cases of SARS-CoV-2, the first wave of cases in this department began in week 25. The maximum peak was reached in week 31 of 2020. The week coincided with the commercial opening of the day without VAT. Subsequently, a decrease in cases was observed between weeks 36 and 50 of 2020. In week 51, there was a new commercial opening that coincided with the end of the year festivities, and from this week, a new increase in the number began of COVID-19 cases, which remained constant during the first quarter of 2021. In week 6 of the quarter, the vaccination plan against SARS-CoV-2 began. From week 12 (Holy Week), exponential growth in the number of cases was observed until the maximum peak of reported cases of SARS-CoV-2 in week 25. Later a significant decrease in cases was observed between weeks 26 -28 (Figure 1).

Regarding fatality in the department, a lower rate was observed in the peak of 2021 compared to 2020. When comparing the expected fatality rate in the second epidemic peak in 2021 compared to that observed in 2021, differences were observed between the expected lethality ($n = 4,130$) and observed ($n = 1,741$) (Figure 1).

Table 2. Relationship between age and gender with the outcome of SARS-CoV-2 infection.

Variable		Outcome			
Age 67,7c		Deceased	Severe	Moderate	Mild
		48,3b	48,6b	40,1a	
p-value		< 0,0001			
Sex		Deceased	Severe	Moderate	Mild
	Female	1375	29	397	51149
	Male	2083	41	387	41571
p-value		<0,0001	0,151	0,721	<0,001

a,c: Statistical significance, b: Non-statistical significance.

Table 3. Univariate analysis of variables associated with mortality from COVID-19 in Cordoba, Colombia.

Variable	Category	Cases	Deceased		Odds Ratio	95% CI		P-value
			n	%		Lower bound	Upper bound	
Sex	Male	42321	2083	4,9	1.853	1.729	1.986	<0,001
	Female	51755	1375	2,7				
Age	≥41,3 years	41590	3240	7,8	18.756	16.342	21.526	<0,001
	<41,3 years	52486	218	0,4				
UBN	≥26,9%	27706	1190	4,3	1.257	1.170	1.350	<0,001
	<26,9%	66370	2268	3,4				

CI: Confidence interval, UBN unsatisfied basic needs.

Table 4. Multivariate logistic regression model for mortality from COVID-19 in Cordoba, Colombia.

Variable	Category	Coefficient	Odds Ratio	95% CI		P-Value
				Lower bound	Upper bound	
Sex	(M/F)	0,608	1.836	1.712	1.971	<0,001
Age	(≥41,3/<41,3) years	2,924	18.613	16.260	21.423	<0,001
NBI	(≥26,9%/<26,9)	0,154	1.167	1.084	1.255	<0,001
CONSTANT		-5,848	*	*	*	<0,001

CI: Confidence interval, * No apply.

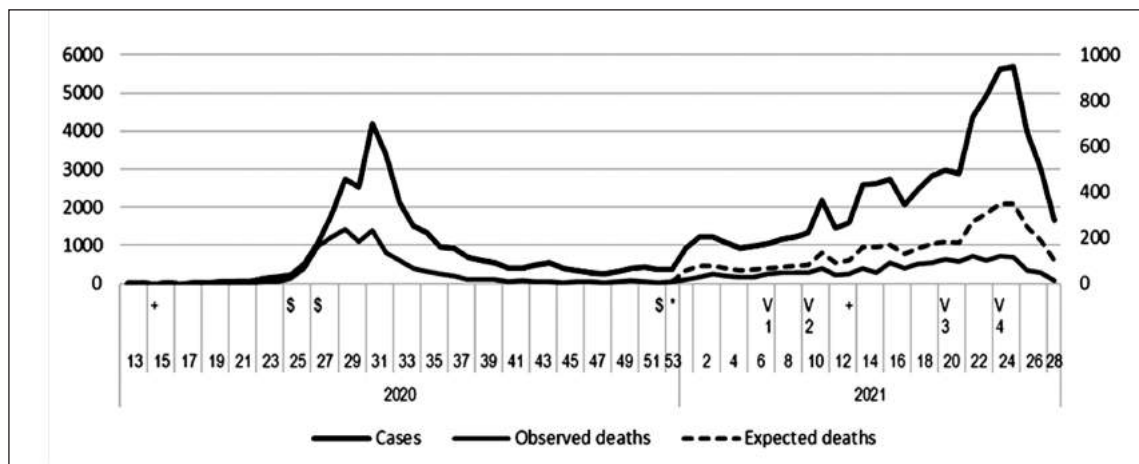


Figure 1. Curve in epidemiological weeks of cases and deaths confirmed by SARS-COV-2, in the department of Córdoba, 2020-2021. Cases are represented on the Y-axis and deaths on the right axis. Social events that could influence the behavior of the infection were added: + Easter, \$ day without VAT, * end of the year, and V vaccination plans. In 2021, the number of expected deaths is observed at the second peak.

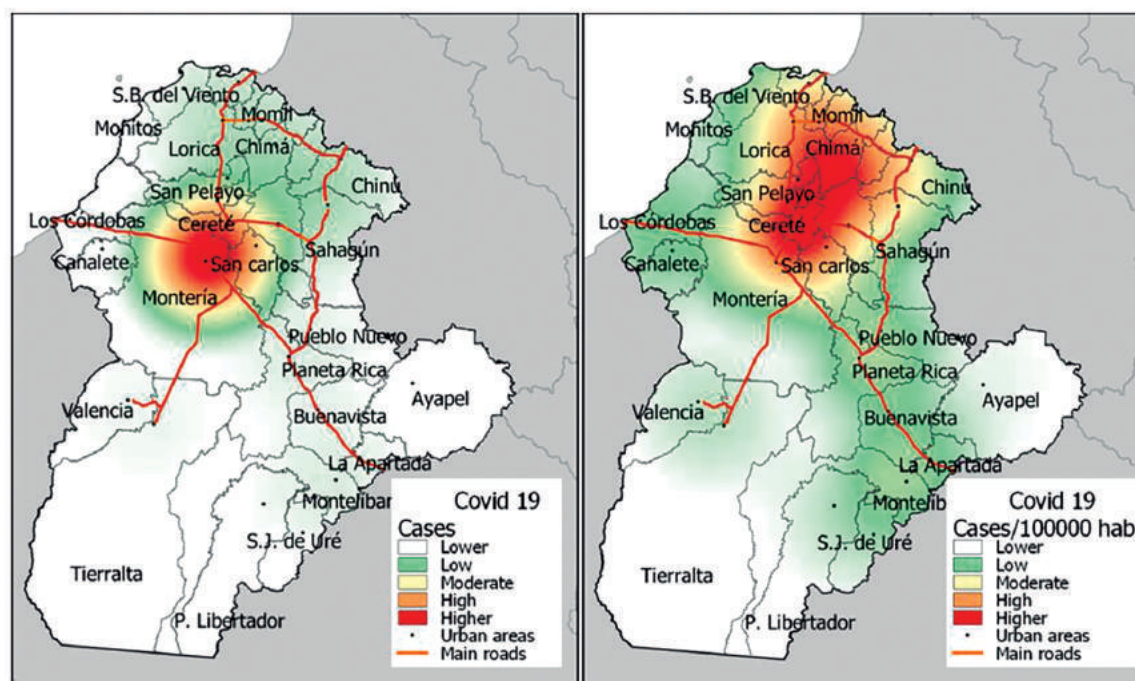


Figure 2. Monthly geographic distribution of Sar-CoV-2 infections in the department of Córdoba, Colombia, 2020 to July 2021. The Kernel density estimator was used for a high case density in Montería, the department's capital, and neighboring municipalities.

Regarding the geospatial distribution of the SARS-CoV-2 infection, the cases were concentrated in Montería and nearby municipalities such as Cereté (Figure 2). It was observed that the infection spread from Montería to the north of the department, affecting many municipalities (Cereté, San Carlos, San Pelayo, Cotorra, Lórica, Chima, Purísima, Momil, San Antero, Sahagún and Chinú).

Discussion

Our data show that SARS-CoV-2 spread uncontrollably throughout the department of Córdoba, a situation that could be influenced by the predominant informal economy in the region studied (7) and for cultural reasons. For this reason, a high rate of infection by this new coronavirus was observed in both men and women. However, in men, the clinical evolution was worse

than in women, which could be explained at the level of their lung cell membranes where there is a greater expression of serine proteases (TMPRSS2), which promote the cleavage of the Spike (S) protein (8) inflammatory cytokines, disease severity, and poor clinical outcomes among male patients with COVID-19. The gradual decline in total and free testosterone levels has a direct correlation with serious pulmonary complications requiring advanced care (ICU, ventilators, ECMO, etc.). This mechanism would induce a higher viremia in men, which would trigger an exacerbation of their innate and adaptive immune response, thus generating inflammation, tissue damage, and a worse clinical evolution in men.

Regarding the region's mortality rate, our analyses indicate that age behaves as a risk factor for mortality in the department of Córdoba. This would be related to

the loss of innate and adaptive immune function due to aging (immune-senescence), which compromises its protection against infectious agents such as this new coronavirus (9). Concerning fatality in older adults in the department of Córdoba, previous studies have shown that older adults have a higher risk of complications and fatal outcomes due to this infection (10,11).

Regarding the epidemic curve of the department of Córdoba (Figure 1), it was observed that the SARS-CoV-2 transmissibility peaks in the year 2020-2021 were associated with activities that reduced self-care measures and promoted the agglomeration of people, such as the day without VAT, Easter and Christmas holidays. In 2021 the highest peak of cases is likely related to the entry of variants of interest such as Mu, Gamma, and Iota. These variants were related with the increased of the transmission of the virus in the department (12).

However, it is essential to note that despite having evidenced greater transmissibility of this virus in the Córdoba population, the mortality rate did not increase and was lower than that observed in 2020. This could be a consequence of two factors, the first being high seropositivity (41%) product of the natural infection against SARS-CoV-2 in the department of Córdoba and its capital Montería (55%) (5). The second factor would be the vaccination of this population against this new coronavirus, currently the rate of fully vaccination at Córdoba population is around 31% (13,14). Therefore, the massive vaccination strategy must be accelerated to avoid the viral circulation and rapid transmission of concern variants of SARS-CoV-2 such as Omicron and its sublineages (BA.1, BA.2).

On the other hand, the higher density of COVID-19 cases in Montería and its nearby urban municipalities would be a consequence of the significant population and commercial mobility towards the capital of the department (Figure 2). This makes it challenging to

implement protective measures such as social distancing, which facilitates the circulation of SARS-CoV-2. Our results are similar to those of Yin et al.(15), who demonstrated that the new coronavirus's advancement and speed of dissemination are related to urban areas with higher population density.

In conclusion, it is crucial to control SARS-CoV-2 infection to continue describing and predicting the geographic areas with the highest risk of infection and thus implement public health strategies to reduce the morbidity and mortality caused by this infection. Based on the results obtained, it is critical to suggest that public health efforts focus on booster vaccination in hot spots and vulnerable populations to limit the expansion and reduce the damage caused by the new coronavirus.

Acknowledgments

To Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación, Colombia (MINCIENCIAS), AGROSAVIA.

References

1. Instituto Nacional de Salud. Casos positivos de COVID-19 en Colombia. Bogotá: INS; 2021.
2. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Censo Nacional de Población y Vivienda - CNPV 2018 [Internet]. 2018.[consultado 2 febrero 2022]. Disponible en: www.dane.gov.co/censo2018/CNPV-2018-VIHO-PE-v2
3. Saavedra Trujillo C. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/ COVID-19 en establecimientos de atención de la salud Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia [Internet]. 2020.[consultado 2 febrero 2022]. Disponible en: <http://www.revistainfeccion.org/index.php/infeccion/article/view/851/896>
4. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 [Internet]. 2020.[consultado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
5. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Necesidades básicas insatisfechas (NBI) [Internet].

2021. [consultado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/pobreza-y-condiciones-de-vida/necesidades-basicas-insatisfechas-nbi>
6. Kloog I, Hain B, Portnov B. Using kernel density function as an urban analysis tool: Investigating the association between nightlight exposure and the incidence of breast cancer in Haifa, Israel. *Computers, Environment and Urban Systems*. 2009;33(1):55–63.
7. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Medición de empleo informal y seguridad social [Internet]. 2021.[consultado 2 febrero 2022]. Disponible en: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/ech/ech_informalidad/bol_geih_informalidad_abr21_jun21.pdf
8. Hussain AN, Hussain F, Hashmi SK. Role of testosterone in COVID-19 patients - A double-edged sword? *Med Hypotheses*. 2020;144:110287.
9. Jergović M, Coplen CP, Uhrlaub JL, Nikolich-Žugich J. Immune response to COVID-19 in older adults. *J Heart Lung Transplant*. 2021 ;40(10):1082-1089.
10. Yanez ND, Weiss NS, Romand J-A, Treggiari MM. COVID-19 mortality risk for older men and women. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1742.
11. García-Posada M, Aruachan-Vesga S, Mestra D, Humánez K, Serrano-Coll H, Cabrales H, et al. Clinical outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and evidence-based on the pharmacological management reduce mortality in a region of the Colombian Caribbean. *J Infect Public Health*. 2021;14(6):696–701.
12. Instituto Nacional de Salud. Distribución geográfica de los linajes de SARS-CoV-2 circulantes en Colombia [Internet]. 2021.[consultado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/coronavirus-genoma.aspx>
13. Our World in Data. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [Internet]. 2022.[consultado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>
14. Ministerio de Salud Colombia. Plan Nacional de Vacunación contra COVID-19 [Internet]. 2021. [consultado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrljoiNTNmZTJmZWYtOWFhMy00OGE1LWFiNDAtMTJmYjM0NDk5NGY2IiwidCI6ImJmYjdIMTNhLTdmYjctNDAxNi04MzBjLWQzNzE2ZThkZDhiOCJ9>
15. Yin H, Sun T, Yao L, Jiao Y, Ma L, Lin L, et al. Association between population density and infection rate suggests the importance of social distancing and travel restriction in reducing the COVID-19 pandemic. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(30):40424.

Recibido: 23 de marzo de 2022

Aceptado: 25 de marzo de 2022

Correspondencia:

Salim Mattar

smattar@correo.unicordoba.edu.co

REHABILITACIÓN EN POSCOVID-19: UNA PERSPECTIVA DESDE LA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL Y EL MOVIMIENTO CORPORAL

Wílder Andrés Villamil-Parra¹, Olga Lucía Pinzón-Espitia², Ligia Stella Guerrero-Orjuela³, Fabiola Moscoso-Alvarado⁴

Resumen

Introducción: Los efectos asociados al SARS-CoV-2 conllevan implicaciones prolongadas que afectan la condición de salud de quienes han superado la etapa aguda de la enfermedad. Las experiencias e investigaciones instauran la necesidad de promover la recuperación integral de los sobrevivientes del Covid-19, despertando la necesidad establecer planteamientos de rehabilitación que propendan por mejorar el funcionamiento y la calidad de vida de las personas. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bajo protocolo PRISMA de publicaciones científicas en relación con la rehabilitación del movimiento corporal y la intervención nutricional en estado poscovid-19. Se identificaron en total 114 títulos; posterior a la lectura y aplicación de criterios de elegibilidad se seleccionaron como muestra final 32 artículos. **Resultados:** Se presentan los resultados en razón a: 1. Rehabilitación de la función pulmonar y la resistencia cardiopulmonar, 2. Rehabilitación de afecciones neurológicas y neuromusculares, 3. Rehabilitación nutricional y cambios en la composición corporal, 4. Recomendaciones nutricionales para la recuperación y rehabilitación nutricional en poscovid-19. **Conclusiones:** La intervención fisioterapéutica poscovid-19 debe comprender paradigmas que involucren conceptos holísticos en pro del bienestar del paciente, asegurando una intervención integral con miras a resolver necesidades agudas y crónicas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 que afecten el movimiento corporal. La evaluación de la composición corporal con diagnóstico por imágenes, indica que en el periodo poscovid-19 los pacientes muestran pérdida de masa libre de grasa con un cambio de fenotipo caracterizado hacia la obesidad sarcopénica. Establecer un plan de rehabilitación nutricional es fundamental para el tratamiento y prevención de complicaciones asociadas a la malnutrición.

Palabras clave: *Rehabilitación; infecciones por coronavirus; terapia nutricional; enfermedades neuromusculares; fisioterapia; rehabilitación cardíaca; terapia por ejercicio.*

- 1 Departamento de Movimiento Corporal Humano. Facultad de Medicina - RENACE study group - Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C – Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1717-1020>.
- 2 Departamento de Nutrición Humana. Facultad de Medicina. RENACE study group - Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C – Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9827-2244>.
- 3 Departamento de Nutrición Humana. Facultad de Medicina. RENACE study group - Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C – Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2545-8715>.
- 4 Departamento de Movimiento Corporal Humano. Facultad de Medicina - RENACE study group - Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C – Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5302-4431>.

REHABILITATION IN POSTCOVID-19: A PERSPECTIVE FROM NUTRITIONAL INTERVENTION AND BODY MOVEMENT

Abstract

Introduction: the effects associated with SARS-CoV-2 carry long-term implications that affect the health condition of those who have passed the acute stage of the disease. The experiences and research establish the need to promote the integral recovery of the survivors of COVID-19, awakening the need to establish rehabilitation approaches that tend to improve the functioning and quality of life of people. **Materials and methods:** a review was carried out under the PRISMA protocol of scientific publications in relation to the rehabilitation of body movement and nutritional intervention in Poscovid-19 state. A total of 114 titles were identified; After reading and applying the eligibility criteria, 32 articles were selected as the final sample. **Results:** the results are presented at the rate of; 1. Rehabilitation of lung function and cardiopulmonary resistance, 2. Rehabilitation of neurological and neuromuscular conditions, 3. Nutritional rehabilitation and changes in body composition, 4. Nutritional recommendations for recovery and nutritional rehabilitation in poscovid-19. **Conclusions:** Poscovid-19 physiotherapeutic intervention must include paradigms that involve holistic concepts for the well-being of the patient, ensuring a comprehensive intervention with a view to solving acute and chronic needs associated with SARS-CoV-2 infection that affect body movement. The evaluation of body composition with diagnostic imaging indicates that in the poscovid-19 period, patients show loss of fat-free mass with a phenotype change characterized towards sarcopenic obesity. Establishing a nutritional rehabilitation plan is essential for the treatment and prevention of complications associated with malnutrition.

Key words: *Rehabilitation; coronavirus infections; nutritional therapy; neuromuscular diseases; physical therapy specialty; cardiac rehabilitation; exercise therapy.*

Introducción

La pandemia generada por el SARS-CoV-2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, se ha extendido por todo el mundo, provocando víctimas e infligiendo morbilidades permanentes en el tiempo (1). Las personas en estado poscovid-19 pueden presentar alteraciones multisistémicas que generan disfunción crónica y deterioro de la independencia funcional (2,3).

La finalidad de la rehabilitación poscovid-19 es optimizar la recuperación del paciente y reducir la discapacidad (4). Las intervenciones de rehabilitación integral ayuda a abordar consecuencias físicas y psicosociales de la COVID-19 (5,6). Se ha planteado que las complicaciones por COVID-19 disminuyen brindando rehabilitación temprana que contemple un buen estado nutricional y una rehabilitación física integral (7,8).

El riesgo de malnutrición por complicaciones como sepsis, shock séptico, falla multiorgánica demandan una intervención nutricional oportuna (2-4), que disminuyan el impacto de conducciones de malnutrición en personas con COVID-19 (5-7). Estudios como los realizados en Nueva York reportan que comorbilidades como la hipertensión (56,6 %), obesidad (41,7 %) y diabetes (33,8 %) generan implicaciones en la recuperación de la funcionalidad en fase poscovid-19 (9). En Colombia se han publicado artículos en los que se relaciona la recuperación exitosa de neumonía por COVID-19 con la identificación oportuna de obesidad grado II (10).

La capacidad de movimiento en supervivientes de COVID-19 se encuentra afectada por complicaciones respiratorias y cardiovasculares asociadas con síndrome de desacondicionamiento físico, cambios en el sistema nervioso central y periférico, alteración del rendimiento cognitivo, disminución del desempeño muscular asociado a neuropatías y miopatías, entre otras (9,10). Los procesos de hipomovilidad presentados durante la atención hospitalaria conllevan a cambios estructurales y funcionales multisistémicos que afectan la independencia funcional, incluso después del egreso hospitalario de la persona (11,12).

El objetivo de este artículo es establecer un acercamiento a los procesos de rehabilitación en pacientes poscovid-19 desde la perspectiva de la intervención nutricional y el movimiento corporal, basados en la revisión sistemática de la literatura.

Materiales y métodos

Revisión sistemática realizada según criterios PRISMA (13). Se tomaron como muestras estudios ensayos clínicos, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, estudios retrospectivos y estudios de caso. Los criterios de inclusión fueron publicaciones con descripción de resultados en pobla-

ción adulta, mayores de 18 años, con diagnóstico de COVID-19. Los criterios de exclusión contemplaron estudios en población menor de 18 años, mujeres en gestación y lactancia, y estudios no publicados en inglés, español o portugués (figura 1).

Se realizó la búsqueda en Medline/PubMed, Scopus, Scielo y PEDro con las siguientes ecuaciones:

- “Nutrition Therapy”[Mesh]) AND “COVID-19”[Mesh]
- “Body Composition”[Mesh]) AND “COVID-19”[Mesh]
- “COVID-19”[MeSH Terms] AND “physical therapy modalities”[MeSH Terms]
- “Neuromuscular disease”[MeSH Terms]) AND (covid 19[MeSH Terms])

Los artículos incluidos fueron analizados individualmente por cuatro investigadores independientes. La evaluación metodológica fue realizada de la siguiente manera: Estudios observacionales por medio de la declaración Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE), ensayos clínicos se analizaron de acuerdo con la escala PEDro de 10 puntos, estudio de tipo revisiones mediante la lista de chequeo establecida por PRISMA.

Resultados

Se identificaron 114 títulos, de los cuales se seleccionaron 32 artículos (tabla 1). Dados los puntos de convergencia, se decide presentar los abordajes en fase poscovid-19 de la siguiente manera:

1. Rehabilitación de la función pulmonar y la resistencia cardiopulmonar.
2. Rehabilitación de afecciones neurológicas y neuromusculares.
3. Rehabilitación nutricional y cambios en la composición corporal.

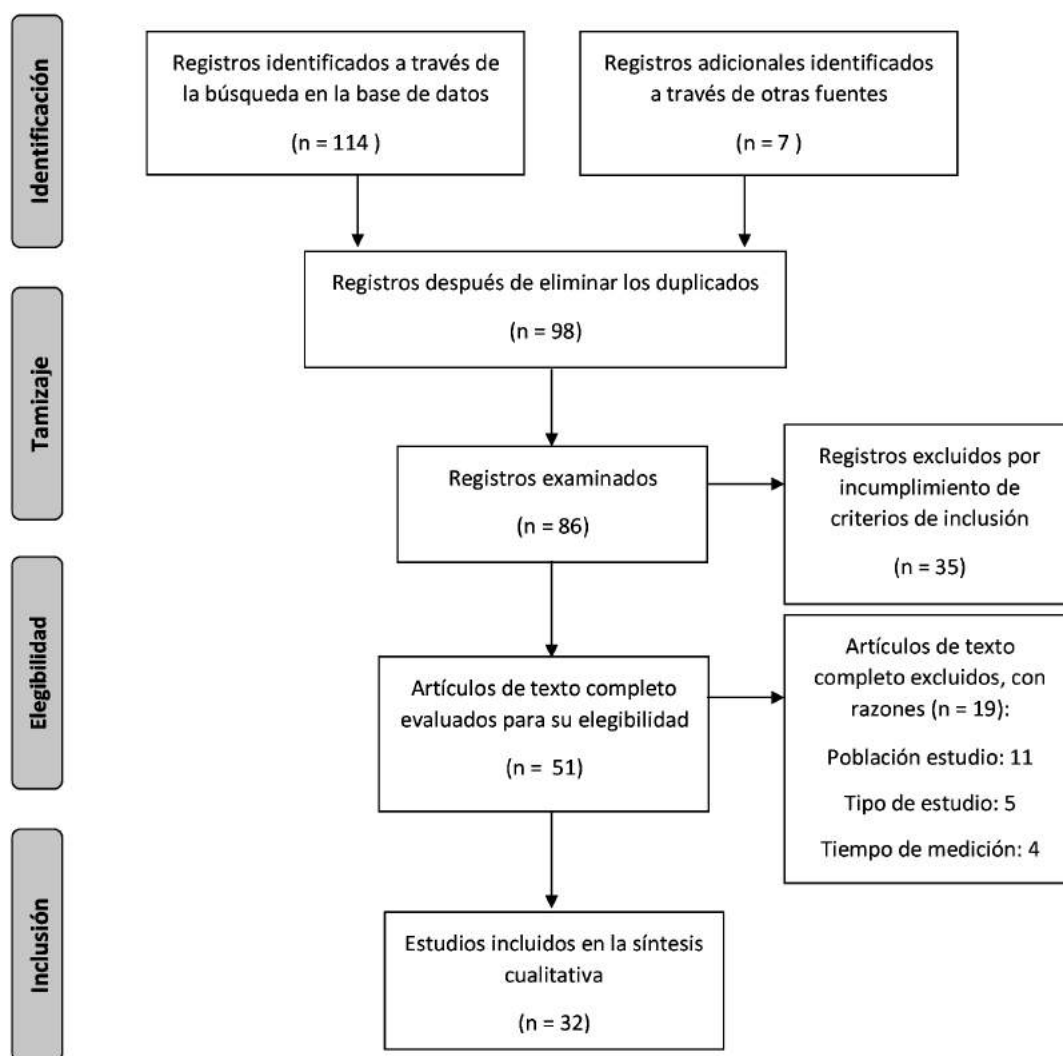


Figura 1. Flujograma PRISMA de búsqueda. Fuente: elaboración propia de los autores.

4. Recomendaciones nutricionales para la recuperación y rehabilitación nutricional.

Rehabilitación de la función pulmonar y la resistencia cardiopulmonar

La infección por SARS-CoV-2 genera un gran compromiso en la función pulmonar por daños estructurales del endotelio pulmonar (9), generando hipoxemia

e hipoxia(14,15). Publicaciones como las estipuladas por el Consenso de Rehabilitación de Stanford (16), Belli y Col. (17), Furtado y Col. (18), Jhonson (19), establecen que los síntomas con mayor prevalencia en sobrevivientes del COVID-19 son la disnea a leves esfuerzos, fatiga, debilidad muscular con limitación en las actividades básicas de la vida diaria. La publicación realizada por Li y Col. (20), insta que el 61,4 % de personas que superaron el COVID-19 presentaron baja

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

N.	Autor	Revista	Tipo de estudio	Fecha	País	Tamaño de la muestra	Hallazgo	Ref.
Rehabilitación de la Función pulmonar y la resistencia cardiopulmonar en el poscovid-19								
1	Curci C, Negrini F, Ferrillo M, Bergonzi R, Bonacci E, Camozzi DM, Ceravolo C, De Franceschi S, Guarnieri R, Moro P, Pisano F, De Sire A.	Eur J Phys Rehabil Med	Observacional	ene-21	Italia	41 pacientes	Mejoría estadísticamente significativa en Índice de Barthel ($84,87 \pm 15,56$ vs. $43,37 \pm 26,00$; $p < 0,0001$), 6MWT ($303,37 \pm 112,18$ vs. $240,0 \pm 81,31$ m; $p = 0,028$), Reporte escala Borg ($12,23 \pm 2,51$ vs. $16,03 \pm 2,28$; $p < 0,0001$).	21
2	Hermann M, Pekacka-Egli AM, Witassek F, Baumgaertner R, Schoendorf S, Spielmanns M.	Am J Phys Med Rehabil	Ensayo clínico cuasiexperimental	ago-20	Suiza	28 pacientes	Mejoras significativas en 6MWT (+ 130 m) para la cohorte total sin diferencias significativas en la comparación intergrupar entre pacientes ventilados y no ventilados.	22
3	Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y.	Complement Ther Clin Pract	Ensayo clínico	may-20	China	72 pacientes	Diferencias significativas en FEV1 (L), FVC (L), FEV1 / FVC%, y 6 MWT. Las puntuaciones del SF-36, en 8 dimensiones, fueron estadísticamente significativas dentro del grupo de intervención y entre los dos grupos.	23
4	Ramalingam MB, Huang Y, Lim PAC.	Am J Phys Med Rehabil	Observacional	oct-20	Singapur	1 paciente.	El paciente presentó problemas emocionales psicosociales importantes relacionados con el estrés postraumático, la culpa del sobreviviente, la preocupación familiar y el temor de que el paciente podría infectarlos.	11

5	Shan MX, Tran YM, Vu KT, Eapen BC.	BMJ Case Rep	Observacional	ago-20	Estados Unidos	1 paciente.	Diez días después de la admisión, el paciente pudo deambular sin un dispositivo de asistencia por 250 pies y con un andador por más de 900 pies. El paciente también mostró una mejora en la velocidad de la marcha, la frecuencia cardíaca, la saturación de oxígeno.	25
6	Zha L, Xu X, Wang D, Qiao G, Zhuang W, Huang S.	Ann Palliat Med	Observacional	ago-20	China	60 pacientes	Disminución de la prevalencia de síntomas se registró a lo largo del tiempo después cuatro semanas después del alta y bajo un programa de rehabilitación.	24
7	Li J.	Eur J Phys Rehabil Med	Observacional	abr-20	China	4 pacientes.	La rehabilitación en etapa aguda mejora la función respiratoria, la resistencia al ejercicio, el autocuidado en las actividades de la vida diaria	20
8	Johnson JK, Lapin B, Green K, Stilphen M.	Physical Therapy	Observacional	sep-20	Estados Unidos	312 pacientes	La rehabilitación pulmonar durante el tratamiento agudo de COVID-19, debe incluir reeducación postural, técnica de depuración vía aérea, suplementos de oxígeno, ejercicios de respiración, estiramiento, terapia manual y actividad física.	19
9	Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam G-T, Lin N, Humbert S	Am J Phys Med Rehabil	Revisión	sep-20	Estados Unidos	52 referencias	La frecuencia de las visitas de fisioterapia se asoció con una mayor movilidad ($b=3,63$; IC 95 %, 1,54 - 5,71). La frecuencia de intervención se asoció con una mejor movilidad en el momento del alta y la probabilidad de dar de alta a casa.	9

Rehabilitación de afecciones neurológicas y neuromusculares en el poscovid-19								
10	Battaglini D, Santori G, Chandraptham K, Iannuzzi F, Bastianello M, Tarantino F, Ball L, Giacobbe DR, Vena A, Bassetti M, Inglese M, Uccelli A, Rocco PRM, Patroniti N, Brunetti I, Pelosi P, Robba C.	Front Neurol.	Observacional.	nov-20	Belgica	94 pacientes	Las complicaciones neurológicas son comunes en los pacientes críticamente enfermos con COVID-19 que reciben ventilación mecánica invasiva. Se asocian con una estadía prolongada en la UCI.	27
11	Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G;	Intensive Care Med.	Observacional	sep-20	Belgica	19 pacientes	En la cohorte de pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, la supervivencia fue alta, pero aquellos que necesitaban sedación prolongada con frecuencia presentaban debilidad muscular adquirida en la UCI.	33
12	Belli S, Balbi B, Prince I, et al.	Eur Respir J.	Observacional	oct-20	Italia	115 pacientes	Los pacientes poscovid-19 pueden tener un funcionamiento físico deteriorado cuando son dados de alta en casa, incluso después de movilización temprana o fisioterapia en cama.	17
13	Barker-Davies RM, et al	Br J Sports Med 2	Revisión	may-20	Reino unido	37 referencias	La declaración del Consenso de Stanford proporciona un marco general que asimila la evidencia y los requisitos probables de la rehabilitación multidisciplinaria después de la enfermedad de COVID-19, para una población objetivo de individuos activos, incluido el personal militar y los atletas.	16
14	Agostini F, Mangone M, Rui P, Paolucci T, Santilli V, Bernetti	J Rehabil Med.	Revisión	ene-21	Italia	31 referencias	Para los pacientes con COVID-19, se recomienda un proceso de rehabilitación integrado, que involucre a un equipo multidisciplinario y multiprofesional que brinde intervenciones neuromusculares, cardíacas, respiratorias y de deglución.	3

15	Curci C, Negrini F, Ferrillo M, Bergonzi R, Bonacci E, Camozzi DM, Ceravolo C, De Franceschi S, Guarnieri R, Moro P, Pisano F, De Sire A.	Eur J Phys Rehabil Med	Revisión	jul-20	Italia	23 referencias	Los resultados sugieren que los pacientes post agudos con COVID-19 podrían beneficiarse de un tratamiento de rehabilitación motora y respiratoria.	21
Rehabilitación nutricional y cambios en la composición corporal en Poscovid-19.								
16	Kleinitz O, Millsbas J, Connolly B, Skelton P, Smith G, Clift Z.	OPS	Revisión	may-20	Estados Unidos	34 referencias	Los pacientes con COVID-19 necesitan rehabilitación integral que incluya desde la terapia nutricional enfocada al manejo de la estructura de la masa muscular, disfagia trastornos nutricionales.	6
17	Lew, H. L., Oh-Park, M., & Cifu, D. X	American journal of physical medicine & rehabilitation.	Observacional	jun-20	Estados Unidos	5 referencias	Se recomienda trabajar para iniciar la atención de rehabilitación dadas las alteraciones en la composición corporal.	7
18	Gemelli & Post-Acute Care Study Group	Aging Clinical and Experimental Research	Observacional	jun-20	Italia	29 referencias	El Grupo de Estudio Gemelli contra COVID-19 y Cuidados Posteriores	8
19	Prescott, H. C., & Girard, T. D	JAMA	Revisión	ago-20	Estados Unidos	10 referencias	La nutrición es un determinante importante de la salud. En COVID-19 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.	35
20	van den Borst, B., Peters, J. B., Brink, M., Schoon, Y., Bleeker-Rovers, C. P., Schers, H., & van den Heuvel, M	Clin Infect Dis.	Observacional	nov-20	Holanda	124 pacientes	Se reporta que el 22 % de los pacientes tenía baja capacidad de ejercicio, un 19 % de índice de masa libre de grasa bajo.	36

21	Barazzoni, R., Bischoff, S. C., Breda, J., Wickramasinghe, K., Krznaric, Z., Nitzan, D., & Singer, P.	Clin Nutr.	Revisión	jun-20	Italia - Alemania	46 referencias	La estancia en la UCI, la polimorbilidad y la vejez se asocian comúnmente con un alto riesgo de desnutrición, lo que representa un factor de riesgo relevante para una mayor morbilidad y mortalidad en enfermedades crónicas.	37
22	Haraj, N. E., El Aziz, S., Chadli, A., Dafir, A., Mjabber, A., Aissaoui, O., ... & Afif, M. H	Clinical Nutrition ESPEN	Observacional	feb-21	África	41 pacientes	El IMC promedio fue de 25,2 kg / m ² (17-42 kg/m ²), el 42,5 % tenía sobrepeso, el 61 % tenía pérdida de peso, el 26,2 % tenía una pérdida de peso superior al 10 %, el 14,6 % de nuestros pacientes estaban desnutridos, el 65,99 % estaban en riesgo de desnutrición.	38
23	Suárez-Carmona, W., & Sánchez-Oliver, A. J	Nutrición Clínica en Medicina	Revisión	mar-18	España	98 referencias	Los nuevos métodos de imagen indican que el IMC tiene un valor predictivo muy limitado para estimar la grasa corporal, la masa ósea y la masa magra a nivel individual, pudiendo afectar seriamente a la cuantificación de la pérdida de masa y funcionalidad muscular.	39
24	Yepes, T. A.	Perspectivas en Nutrición Humana	Revisión	dic-20	Colombia	9 referencias	La presencia simultánea de sarcopenia y obesidad podría estar asociada con más trastornos metabólicos y mayor riesgo de mortalidad que la obesidad o la sarcopenia solas.	40
25	Guadamuz Hernández, S. H., & Suárez Brenes, G	Medicina Legal de Costa Rica	Revisión	may-20	Costa Rica	21 referencias	En los adultos mayores es común la variante de obesidad sarcopénica, la cual es una entidad en la que no sólo se da un aumento en la masa grasa, sino que también una disminución en la masa muscular.	41

Recomendaciones nutricionales para la recuperación y rehabilitación nutricional en poscovid-19								
26	Riley H, Stabile L, Wu WC.	Preventive Cardiology	Observacional	nov-20	U.S. State of Rhode Island	129 pacientes	Evidencia los beneficios de un plan de tratamiento de rehabilitación domiciliario adaptado a las necesidades de los pacientes, en función de su diagnóstico de referencia, y sus comorbilidades, el nivel de condición física, el acceso a equipos de ejercicio en casa o a recursos comunitarios.	45
27	Li L, Spranger L, Soll D, Beer F, Brachs M, Spranger J, et al.	Metabolism Clinical and Experimental	Ensayo clínico	dic-20	Alemania	143 pacientes	La expresión de ACE-2 adiposo subcutáneo se correlaciona con la sensibilidad a la insulina. La disminución inducida por la pérdida de peso de la expresión de ACE-2 adiposo subcutáneo podría afectar la mejora a corto y largo plazo de la sensibilidad a la insulina miocelular, lo que también podría ser relevante en el contexto de la regulación a la baja de ACE-2 por el SARS-CoV-2.	47
28	Cawood, Abbie L., et al.	Nutrients	Revisión	oct-20	Reino Unido	15 referencias	COVID-19 tiene un impacto negativo en el estado nutricional y, como tal, la identificación del riesgo nutricional y la consideración de la necesidad de apoyo nutricional deben ser fundamentales en este grupo de pacientes.	42
29	Macaya F, Espejo Paeres C, Valls A, Fernández-Ortiz A, González del Castillo J, Martín-Sánchez J, et al.	Nutrición Hospitalaria	Observacional	ene-21	España	80 pacientes	La deficiencia de vitamina D mostró una tendencia de asociación con la infección grave por COVID-19.	44

30	Holdoway, A	British Journal of Community Nursing	Revisión	ago-20	Reino Unido	16 referencias	La desnutrición puede afectar la duración de la hospitalización e impedir la recuperación, por lo que se recomienda monitorear esta condición, especialmente en grupos de riesgo, como adultos mayores y personas con enfermedades crónicas.	43
31	Haraj NE, El Aziz S, Chadli A, et al.	Clinical Nutrition ESPEN	Observacional	feb-21	África	41 pacientes	El diagnóstico nutricional y el manejo nutricional temprano de los pacientes con COVID-19 deben integrarse en la estrategia terapéutica general y se debe prestar especial atención a los pacientes con una estadía prolongada en cuidados intensivos.	38
32	Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, et al.	European Journal of Clinical Nutrition	Observacional	may-20	Italia	50 pacientes	La implementación de un manejo sistemático de la ingesta nutricional de los pacientes con COVID-19 es fundamental para garantizar un estado nutricional óptimo y mejorar los resultados clínicos.	46

ACE-2: Enzima convertidora de angiotensina 2. IMC: Índice de masa corporal. FEV1: Volumen espirado forzado en el 1 segundo. FVC: Capacidad vital forzada. FEV1/FVC: Cociente de Volumen espirado forzado en el 1 segundo y Capacidad vital forzada. SF-36: cuestionario de salud SF-36. 6MWT: Test de caminata de 6 minutos. Fuente: elaboración propia de los autores

resistencia al esfuerzo físico y 57,9 % refirieron disnea leve en actividades como caminar. De manera que, uno de los pilares para la rehabilitación poscovid-19 es el fortalecimiento de la función pulmonar y el incremento en la resistencia cardiovascular mediante el ejercicio físico.

El estudio realizado por Curci y Col. (21) demostró que posterior a la ejecución de un programa de enteramiento conformado por ejercicios de fortalecimiento, entrenamiento de resistencia y estiramientos globales, se incrementa la resistencia cardiovascular medida por Test de marcha de 6 minutos (6MWT) ($303,37 \pm 112,18$ vs. $240,0 \pm 81,31$ m; $p=0,028$) y se disminuye

la intensidad autopercebida durante el esfuerzo físico, medida por escala Borg ($12,23 \pm 2,51$ vs. $16,03 \pm 2,28$; $p<0,0001$). Así mismo, establecen que mediante el entrenamiento físico se mejora la independencia funcional y la capacidad para la ejecución de actividades de la vida diaria, medida (Índice de Barthel $84,87 \pm 15,56$ vs. $43,37 \pm 26,00$; $p<0,0001$).

Matthias y Col. (22) evaluaron el efecto de una intervención multimodal de a 25 a 30 sesiones de ejercicio basado en: 1. Entrenamiento respiratorio, 2. Entrenamiento aeróbico, 3. Fortalecimiento muscular periférico sin sobrepeso. Posterior a la ejecución del programa de ejercicio se evidenció mejora significativa en las

pruebas de función pulmonar con registros de Volumen espirado forzado en 1 segundo (FEV1) superiores a $62\% \pm 8$ del valor predicho, relacionado con aumento de más de 130 m de recorrido en 6MWT ($P < 0,001$). Encontraron también que la ejecución del programa disminuye los síntomas clínicos y los síntomas de depresión y ansiedad.

Al respecto, Liu y Col. (23), aplicaron un programa de rehabilitación basado en entrenamiento respiratorio mediante dispositivo Threshold con series entre 10 y 60 % de presión espiratoria e inspiratoria máxima, entrenamiento diafragmático con carga de 1 a 3 kg, estiramientos y ejercicio de respiración con labios fruncidos y entrenamiento de la tos. El grupo de intervención presentó un incremento significativo en comparación con el grupo control para variables de función pulmonar (aumento 1-2 L de VEF1; aumento de $2,36 \pm 0,49$ FVC; aumento de $68 \pm 6,05$ cociente VEF1/FCV; $P < 0,005$), incremento de la resistencia aeróbica registrada en metros recorridos en 6MWT ($212,3 \pm 82,5$ vs. $157,2 \pm 71,7$; $P < 0,05$), mayor calidad de vida ($71,6 \pm 7,6$ vs. $54,1 \pm 7,5$ $P < 0,005$) y menor autopercepción de ansiedad ($47,4 \pm 6,3$ vs. $54,9 \pm 7,3$; $P < 0,05$).

Zha y Col. (24), afirman que posterior a la ejecución durante 4 semanas de un programa de artes marciales chino, basado en estiramientos de cintura, escápulas y miembros superiores, disminuye entre 41,7 y 50 % la prevalencia de síntomas respiratorios como tos y disminuye también la tasa de reingresos por exacerbación de dificultad en personas que superaron la infección por COVID19. Shan y Col. (25) presentan el caso de una mujer con antecedentes de COVID-19 con diabetes mellitus II, hipertensión y obesidad, quien posterior a la aplicación de un programa de fisioterapia basado en el entrenamiento de la capacidad aeróbica, presentó aumento de la resistencia cardiovascular a los 10 días de intervención, registrando incremento de 6MWT (pre: 15 m – pos: 294,7 m), aumento en la velocidad de la marcha (pre: 0,44 m/s

– pos: 1,04 m/s), aumento de volumen inspiratorio (pre: 250 cc – pos: 1250 cc) y mejor balance dinámico medido por Timed Up and Go test (pre: 17,20 s – pos: 10,16 s).

La publicación de Ramalingam y Col. (11) habla de un paciente de 64 años de edad, sin antecedentes médicos significativos y quien egresó del Hospital General de Singapur, posterior a un cuadro severo de COVID-19 con requerimiento soporte ventilatorio prolongado. Luego de realizar fisioterapia cardiopulmonar basada en incentivo espirómetro, entrenamiento de deambulación progresiva, entrenamiento de fuerza global, el paciente presentó aumento del desempeño en 6MWT (pre: 194 m – pos: 272 m), Fuerza prensil (pre: 16 kg – pos: 26,7 kg) y aumento de la independencia funcional FIM (pre: 95 – pos: 101).

Rehabilitación de afecciones neurológicas y neuromusculares

La creciente evidencia sugiere que el virus SARS-CoV-2 tiene potencial neuroinvasivo, lo que puede reflejarse en la desmielinización o neurodegeneración. Además, las citocinas activadas por el SARS-CoV-2 también pueden desencadenar vasculitis en y alrededor de los nervios y músculos, concebida como reactividad cruzada de inmunoglobulinas (formadas en respuesta a los antígenos virales) con proteínas específicas en la mielina, axón o unión neuromuscular. También puede ocurrir una invasión directa del virus a los nervios periféricos (26).

Battaglini D y Col. detectaron complicaciones neurológicas (tabla 2) en el 50 % de los pacientes COVID-19, siendo el delirio la manifestación más común y con mayor estancia hospitalaria ($36,8 \pm 25,1$ vs. $19,4 \pm 16,9$ días, $p < 0,001$) y UCI ($31,5 \pm 22,6$ vs. $11,5 \pm 10,1$ días, $p < 0,001$). La duración de la ventilación mecánica se asoció de forma independiente con el riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas

(razón de posibilidades 1.100, IC 95 %: 1.046-1.175, $p = 0,001$) (27).

Tabla 2. Manifestaciones neurológicas, neuromusculares y musculares poscovid-19 más frecuentes

Clasificación	Manifestaciones clínicas y síntomas del Covid-19
Neurológicos	Enfermedad cerebrovascular aguda, alteración de la conciencia, encefalopatía, agitación y confusión, accidentes cerebrovasculares isquémicos agudos, dolor de cabeza, cansancio, malestar, hemorragia cerebral, infarto cerebral, encefalitis, encefalopatía hemorrágica necrotizante, accidentes cerebrovasculares, convulsiones epilépticas.
Neuromuscular	Debilidad muscular y fatiga muscular o mialgia atrofia, debilidad muscular adquirida en la UCI, enfermedad de nervio periférico, lesión muscular, miositis y rabdomiolisis, exacerbaciones de la miastenia gravis.
Reumática	Tormenta de citocinas / linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH), síndrome de Guillain-Barré (GBS), enfermedad similar a Kawasaki.

Fuente: Elaboración propia de los autores a partir de la publicación de De Giorgio MR, Di Noia S, Morciano C, Conte D. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol.* 2020 Dec 1;39(4):307-312. doi: 10.36185/2532-1900-034. PMID: 33458586; PMCID: PMC7783438 (26).

Para aquellos pacientes poscovid-19 con funcionamiento físico deteriorado posterior a la hospitalización, incluso con movilización temprana de fisioterapia, se recomienda derivarlos a tratamiento de rehabilitación integral enfocada a evitar la pérdida de funcionalidad (17,28), al igual que a los pacientes con complicaciones neurológicas o neuromusculares. Los programas deben contar con las fases de evaluación, diagnóstico y tratamiento, que incluyan terapia física, fonoaudiológica, ocupacional, respiratoria o cardíaca, acompañadas por telerehabilitación podrían ser recomendadas (3,29,30).

La OMS sugiere para después del alta, implementar programas con ejercicio graduado, educación sobre conservación de energía y modificación del comportamiento y del hogar, utilización de productos de asistencia, así como rehabilitación para cualquier discapacidad individual (6). Adicionalmente, Abdelbasset WK, recomienda la práctica en casa de ejercicios regulares para promover el funcionamiento del sistema inmunológico (31).

Para evaluar el estado funcional general se recomienda la “Escala del Estado Funcional Poscovid-19”. Esta se centra en aspectos de la vida diaria, está destinada a ayudar a los usuarios a tomar conciencia de las limitaciones funcionales, a determinar objetivamente el grado de discapacidad (0-sin limitaciones funcionales, 1- limitaciones funcionales mínimas, 2- limitaciones funcionales ligeras, 3- limitaciones funcionales moderadas, 4- limitaciones funcionales severas), y a establecer el pronóstico del tratamiento (32).

El Consenso de Stanford recomienda rehabilitación dentro de los primeros 30 días (fase postaguda) para tener el mayor impacto en la recuperación. Para la atención de pacientes neurológicos con síntomas de moderados a graves se recomienda rehabilitación multidisciplinaria a fin de maximizar la recuperación, Nivel de Evidencia (NE): Nivel 5. Nivel de Acuerdo (NA): puntuación media 9,43 (IC 95 %: 9,06 - 9,80) y realizar evaluaciones físicas, cognitivas y funcionales para apoyar el regreso al trabajo de acuerdo con entorno ocupacional, NE 5 NA: puntuación media 8,71 (IC 95 %: 7,98 - 9,45) (16).

Este Consenso recomienda para pacientes con afección músculo-esquelética y COVID-19, realizar una evaluación funcional NE 5. NA: puntuación media 9,43 (IC 95 %: 9,03 - 9,82). Además, los pacientes que han sido admitidos en la UCI deben tener un enfoque multidisciplinario para su rehabilitación. NE 5. NA: puntuación media 9,48 (IC 95 %: 9,11 - 9,85); quie-

nes presenten síndrome de cuidados postintensivos la rehabilitación debe centrarse en los tres dominios de las deficiencias: psicológicas, físicas y cognitivas. NE 5. NA: puntuación media 9,76 (IC 95 %: 9,25 - 10,00) y realizar rehabilitación física para pacientes hospitalizados, ambulatorios, telesalud domiciliaria o dirigidos según las necesidades del paciente. NE 5, NA: puntuación media 9,76 (IC 95 %: 9,52 - 10,00) (16).

Finalmente, tener en cuenta que usuarios con enfermedades neurológicas y neuromusculares de base, pueden tener factores de riesgo para desarrollar formas graves de COVID-19 y recibir cuidados intensivos prolongados, lo que puede empeorar su pronóstico funcional (33). Por tanto, es fundamental desarrollar un enfoque preventivo con educación de la patología, seguimiento telefónico, citas por telemedicina para mantener la función y el funcionamiento con trabajo en casa, y hospitalización reservada únicamente para emergencias (34).

Rehabilitación nutricional y cambios en la composición corporal

La enfermedad por COVID-19 en aproximadamente el 80 % de los pacientes hospitalizados y el 60 % de los ingresados en UCI tienen altas probabilidades de sobrevivir (35) con una morbilidad similar a lo observado con sobrevivientes de otros tipos de sepsis (36).

La pérdida de masa y alteración de la función muscular esquelética se constituye en un problema asociado con el aumento de la estancia o requerimiento de UCI, dados los cambios en la composición corporal y sumado a factores como problemas bucales y de masticación, dificultades psicosociales y deterioro cognitivo (37).

En un estudio realizado con 124 pacientes en recuperación de COVID-19, en la valoración de la composición corporal por bioimpedancia se evidenció que el índice de masa libre de grasa (FFMI) era normal, mientras

que el 19 % de todos los pacientes presentaba un FFMI por debajo del límite normal (36). Por consiguiente, el tratamiento nutricional es fundamental para prevenir esta pérdida de masa muscular y funcionalidad de la misma (37).

Haraj, El Aziz y colaboradores reportaron que, en pacientes con COVID-19 que se encontraban en UCI y posteriormente eran trasladados a hospitalización, el 61 % de los pacientes experimentaron pérdida de peso (38). Por otra parte, es necesario prestar atención al IMC de 25 a 29,9 kg/m² considerado como preobesidad o sobrepeso, valores de riesgo. Importante identificar a los pacientes con obesidad sarcopénica, ya que puede llevar a un mayor riesgo de trastornos metabólicos y tasas más altas de mortalidad que la obesidad o la sarcopenia por sí solas (40).

En la obesidad sarcopénica, el exceso de masa adiposa en sí misma se constituye un determinante de pérdida de masa muscular, secundario a trastornos metabólicos asociados como la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo sistémico, principalmente en el músculo esquelético (40). De otra parte, la sarcopenia favorece la acumulación de grasa, de tal forma que es difícil determinar si la sarcopenia en individuos obesos es primaria o secundaria a la obesidad (41).

Considerando lo anterior, las recomendaciones energéticas de acuerdo con la evidencia, recomiendan el aporte de 27 kcal por kg de peso corporal al día, como gasto energético total para pacientes adultos mayores con polimorbilidades; para pacientes con polimorbilidades con un peso muy inferior al normal 30 kcal por kg de peso corporal al día, como gasto energético total. Con respecto a las proteínas, se sugiere 1 g/kg/día de proteína de alto valor biológico en personas mayores, y la cantidad debe ajustarse individualmente. Las necesidades de grasas y carbohidratos se adaptan a las necesidades energéticas considerando una proporción de energía de grasas y carbohidratos entre 30:70 del total

de las calorías en sujetos sin deficiencia respiratoria y 50:50 en pacientes ventilados (37).

Recomendaciones nutricionales para la recuperación y rehabilitación nutricional

La infección por COVID-19 afecta negativamente el estado nutricional, por lo cual una actividad en primera línea es la identificación del riesgo nutricional y la identificación de la necesidad de apoyo nutricional (42). Complementariamente, se recomienda vigilar los grupos de riesgo, como los adultos mayores y los que padecen enfermedades crónicas, dadas las alteraciones del sistema inmunitario, la presencia de desgaste muscular o de un síndrome de fragilidad, lo que implican mayores necesidades de proteínas (43).

Adicionalmente, Haraj y colaboradores (38) recomiendan prestar atención a los pacientes con una estancia prolongada en cuidados intensivos durante la atención y posterior al alta hospitalaria, integrando una estrategia terapéutica que incluya monitoreo de micronutrientes como la Vitamina D, la cual puede aumentar el riesgo de aumentar la severidad de la infección (44), siendo necesario un plan de tratamiento nutricional multidisciplinar que incluya consejería nutricional, recursos de educación en línea, y seguimiento antropométrico (45).

Es importante que los pacientes con alta del hospital reciban rehabilitación nutricional continua que incluya atención integral a los síntomas poscovid-19 que pueden interferir con la ingesta dietética, como la dificultad respiratoria, la pérdida del gusto y el olfato, la fatiga y la debilidad (43).

Finalmente, se recomienda establecer protocolos de atención nutricional, Brugliera, Spina (46) plantean tres pasos: evaluación nutricional y detección de desnutrición; tratamiento nutricional (ajuste de dieta, terapia de apoyo, nutrición artificial) y supervisión de la evolución, y tratamiento nutricional (47).

Discusión

Las publicaciones en relación con las secuelas y comorbilidades presentes en el poscovid-19, demuestran la necesidad de plantear abordajes integrales que velen por la funcionalidad y calidad de vida de las personas. Por ello, las instituciones prestadoras de servicios de salud en personas poscovid-19 deben promover el trabajo de grupo interprofesional para favorecer la rehabilitación oportuna, integral y eficiente de los sobrevivientes.

La evidencia científica publicada establece que los procesos de atención fisioterapéutica en el poscovid-19 deben ser planteados en la promoción del funcionamiento global de la persona a partir de la mejora integral de los sistemas cardiovascular y pulmonar, mediante la reeducación de músculos respiratorios que mejoren la mecánica ventilatoria para el ingreso de O_2 , la eliminación de residuos metabólicos como CO_2 y que favorezcan la protección autónoma de la vía aérea, la prescripción del ejercicio que mejore la capacidad aeróbica y la tolerancia a la fatiga. A nivel musculoesquelético se debe realizar ejercicio terapéutico orientado a mejorar la movilidad articular, la fuerza muscular, flexibilidad y balance, todo siempre pensando en favorecer la dinámica pulmonar, cardíaca y vascular, y las particularidades de usuario. A partir de esto, se considera que la intervención fisioterapéutica posterior al egreso hospitalario debe comprender paradigmas que involucren conceptos holísticos en pro del bienestar del paciente, asegurando una intervención integral que promuevan el reintegro social y mejoras en la calidad de vida de las personas en estado poscovid-19.

La evaluación de la composición corporal con diagnóstico por imágenes, indica que en el periodo poscovid-19 un pequeño porcentaje de los pacientes muestran pérdida de masa libre de grasa con un cambio de fenotipo caracterizado hacia la obesidad sarcopénica. Establecer un plan de rehabilitación nutricional poste-

rior a la atención integral de los síntomas por la COVID-19 es fundamental para el tratamiento y prevención de complicaciones asociadas a la malnutrición.

Los resultados este artículo evidencian la necesidad de promover equipos interdisciplinarios en salud que a su vez promuevan alternativas eficientes y coherentes con las necesidades particulares que se presentan en el poscovid-19, el cual se puede presentar como un cuadro clínico de duración de semanas o incluso meses (48,49). En consecuencia, los artículos consultados presentan como un gran desafío para los sistemas de atención en salud establecer rutas de atención clínica, protocolos de intervención y estrategias de prevención integrales (50,51). Los procesos de atención en tiempos de pandemia por COVID-19 requieren alternativas de mitigación de los efectos colaterales a través de estrategias de rehabilitación integral que articulen saberes profesionales (52).

Referencias

- White A. Men and COVID-19: the aftermath. *Postgrad Med.* 2020; 132(sup4):18-27.
- Yang Y-C, Chou C-L, Kao C-L. Exercise, nutrition, and medication considerations in the light of the COVID pandemic, with specific focus on geriatric population: A literature review. *J Chin Med Assoc.* 2020; 83(11):977-80.
- Agostini F, Mangone M, Rui P, Paolucci T, Santilli V, Bernetti A. Rehabilitation setting during and after Covid-19: An overview on recommendations. *J Rehabil Med.* 2021; 53(1):jrm00141.
- Greve JMD, Brech GC, Quintana M, Soares AL de S, Alonso AC. Impacts of covid-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. *Rev Bras Med Esporte.* 2020; 26(4):285-8.
- Singh SJ, Barradell AC, Greening NJ, Bolton C, Jenkins G, Preston L, et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 poscovid-19 population. *BMJ Open.* 2020; 10(12):e040213.
- Kleinitz O, Millsbas J, Connolly B, Skelton P, Smith G, Clift Z. Consideraciones relativas a la rehabilitación durante el brote de COVID-19 - PHO, OMS [Internet] 2020. [consultado 12 enero 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52104>
- Lew HL, Oh-Park M, Cifu DX. The War on COVID-19 Pandemic: Role of Rehabilitation Professionals and Hospitals. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99(7):571-2.
- Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 Poscovid-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res.* 2020; 32(8):1613-20.
- Wang TJ, Chau B, Lui M, Lam G-T, Lin N, Humbert S. Physical Medicine and Rehabilitation and Pulmonary Rehabilitation for COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99(9):769-74.
- Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, Bensmaïl D, Bianchi F, Deltombe T, et al. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020; 56(4):515-24.
- Ramalingam MB, Huang Y, Lim PAC. Rehabilitation of a Post-Intensive Care Unit Patient After Severe COVID-19 Pneumonia. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99(12):1092-5.
- Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am.* 2020; 102(14):1197-204.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009; 62(10):e1-34.
- Ponce de León JDL, Marín PAC, González GCG, Escandón ÁH. CORONAVIRUS-COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2020; 27(3):142-152.
- Dixit S. Can moderate intensity aerobic exercise be an effective and valuable therapy in preventing and controlling the pandemic of COVID-19? *Med Hypotheses.* 2020; 143:109854.
- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 poscovid-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020; 54(16):949-59.
- Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *Eur Respir J.* 2020; 56(4):2002096.
- Furtado GE, Letieri RV, Caldo A, Sardão V, Teixeira AM, de Barros MP, et al. Sustaining efficient immune functions with regular physical exercise in the COVID-19 era and beyond. *Eur J Clin Invest.* 2021; 51(5):e13485.
- Johnson JK, Lapin B, Green K, Stilphen M. Frequency of Physical Therapist Intervention Is Associated With Mobi-

- lity Status and Disposition at Hospital Discharge for Patients With COVID-19. *Phys Ther.* 2021; 101(1):pzaa181.
20. Li J. Rehabilitation management of patients with COVID-19: lessons learned from the first experience in China. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020; 56(3):335-8.
21. Curci C, Negrini F, Ferrillo M, Bergonzi R, Bonacci E, Camozzi DM, et al. Functional outcome after inpatient rehabilitation in post-intensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021; 57(3):443-450.
22. Hermann M, Pekacka-Egli A-M, Witassek F, Baumgaertner R, Schoendorf S, Spielmanns M. Feasibility and Efficacy of Cardiopulmonary Rehabilitation After COVID-19. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99(10):865-9.
23. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* 2020; 39:101166.
24. Zha L, Xu X, Wang D, Qiao G, Zhuang W, Huang S. Modified rehabilitation exercises for mild cases of COVID-19. *Ann Palliat Med.* 2020; 9(5):3100-6.
25. Shan MX, Tran YM, Vu KT, Eapen BC. Postacute inpatient rehabilitation for COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(8):e237406.
26. De Giorgio MR, Di Noia S, Morciano C, Conte D. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles. *Acta Myol.* 2020; 39(4):307-12.
27. Battaglini D, Santori G, Chandraptham K, Iannuzzi F, Bastianello M, Tarantino F, et al. Neurological Complications and Noninvasive Multimodal Neuromonitoring in Critically Ill Mechanically Ventilated COVID-19 Patients. *Front Neurol.* 2020; 11:602114.
28. Laxe S, Miangolarra Page JC, Chaler J, Gil Fraguas L, Gómez A, Luna F, et al. Rehabilitation in the time of COVID-19. *Rehabilitacion (Madr).* 2020; 54(3):149-53.
29. Millán Pérez SP, Fontanilla Díaz LA, Marentes Cubillos AL, Cerquera Cleves SC. Recomendaciones para el manejo de los pacientes con enfermedades neuromusculares en el contexto de la pandemia covid-19. *Acta Neurol Colomb.* 2020; 36(2 Supl. 1):47-53.
30. Prvu Bettger J, Resnik LJ. Telerehabilitation in the Age of COVID-19: An Opportunity for Learning Health System Research. *Phys Ther.* 2020; 100(11):1913-6.
31. Abdelbasset WK. Stay Home: Role of Physical Exercise Training in Elderly Individuals' Ability to Face the COVID-19 Infection. *J Immunol Res.* 2020;2020:8375096.
32. Benavides Córdoba V, Betancourt Peña J, Ávila Valencia J. Manual de la escala del estado funcional post-covid -19 versión en español (Colombia) [Internet]. 2020. [consultado 12 enero 2022]. Disponible en: <https://osf.io/w6y9k/download>
33. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G, COVID-19 Consortium. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020; 46(11):2083-5.
34. Solé G, Salort-Campana E, Pereon Y, Stojkovic T, Wahbi K, Cintas P, et al. Guidance for the care of neuromuscular patients during the COVID-19 pandemic outbreak from the French Rare Health Care for Neuromuscular Diseases Network. *Rev Neurol (Paris).* 2020; 176(6):507-15.
35. Prescott HC, Girard TD. Recovery From Severe COVID-19: Leveraging the Lessons of Survival From Sepsis. *JAMA.* 2020; 324(8):739-40.
36. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020; 73(5):e1089-e1098.
37. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020; 39(6):1631-8.
38. Haraj NE, El Aziz S, Chadli A, Dafir A, Mjabber A, Aissaoui O, et al. Nutritional status assessment in patients with Covid-19 after discharge from the intensive care unit. *Clin Nutr ESPEN.* 2021; 41:423-8.
39. Walter Suárez-Carmona AJS-O-. Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. Relación con la fuerza y. *Nutrición clinica en medicina.* 2018; (3):128-39.
40. Yepes T. La obesidad sarcopénica en los adultos mayores. *Perspect Nut Hum.* 2020; 22(2):133-6.
41. Guadamuz Hernandez SH. Generalidades de la obesidad sarcopénica en adultos mayores. *Revista Medicina Legal de Costa Rica.* 2020; 37(1):114-20.
42. Cawood AL, Walters ER, Smith TR, Sipaul RH, Stratton RJ. A Review of Nutrition Support Guidelines for Individuals with or Recovering from COVID-19 in the Community. *Nutrients.* 2020; 12(11):3230.
43. Holdoway A. Nutritional management of patients during and after COVID-19 illness. *Br J Community Nurs.* 2020; 25 (Sup8):S6-10.
44. Macaya F, Espejo Paeres C, Valls A, Fernández-Ortiz A, González del Castillo J, Martín-Sánchez J, et al. Interaction between age and vitamin D deficiency in severe COVID-19 infection. *Nutr Hosp* 2020; 37(5):1039-1042.
45. Riley H, Stabile L, Wu W-C. Transition to Home-Based Treatment Plans for Center-Based Cardiac, Pulmonary, and Vascular Rehabilitation during COVID-19. *R I Med J* (2013). 2020; 103(9):30-3.
46. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P, Cimino P, Arcuri P, Negro A, et al. Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr.* 2020; 74(6):860-3.

47. Li L, Spranger L, Soll D, Beer F, Brachs M, Spranger J, et al. Metabolic impact of weight loss induced reduction of adipose ACE-2 - Potential implication in COVID-19 infections? *Metabolism*. 2020; 113:154401.
48. Stierli S, Buss I, Redecker H, Baumberger M, Blättler E, Selb M, et al. Insights from an interprofessional post-COVID-19/poscovid-19 rehabilitation unit: A speech and language therapy and respiratory medicine perspective. *J Rehabil Med*. 2020; 52(9):jrm00100.
49. Meisner BA, Boscart V, Gaudreau P, Stolee P, Ebert P, Heyer M, et al. Interdisciplinary and Collaborative Approaches Needed to Determine Impact of COVID-19 on Older Adults and Aging: CAG/ACG and CJA/RCV Joint Statement. *Can J Aging*. 2020; 39(3):333-43
50. Asly M, Hazim A. Rehabilitation of post-COVID-19/poscovid-19 patients. *Pan Afr Med J*. 2020; 36:168.
51. Rivera-Lillo G, Torres-Castro R, Fregonezi G, Vilaró J, Puppo H. Challenge for Rehabilitation After Hospitalization for COVID-19. *Arch Phys Med Rehabil*. 2020; 101(8):1470-1.
52. Salawu A, Green A, Crooks MG, Brixey N, Ross DH, Sivan M. A Proposal for Multidisciplinary Tele-Rehabilitation in the Assessment and Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(13):E4890.

Recibido: 23 de marzo de 2022

Aceptado: 25 de marzo de 2022

Correspondencia:

Wilder Andrés Villamil-Parra
wavillamilp@unal.edu.co

SÍNDROME POSCOVID-19 Y NUTRICIÓN: UNA PERSPECTIVA DE MANEJO

Cristina Posada¹, David López², Patricia Savino³

Resumen

Durante los dos primeros años de la pandemia por COVID-19, los esfuerzos para su manejo se han enfocado en la prevención, el manejo de los síntomas y la evaluación de tratamientos para reducir la morbilidad y mortalidad derivada de esta enfermedad. Sin embargo, estudios de largo plazo han identificado que las personas infectadas pueden presentar síntomas de larga duración (mayor o igual a 12 semanas). A esta condición se le ha denominado síndrome poscovid-19. Algunos de los síntomas más frecuentes que se han descrito son: debilidad, malestar general, fatiga, alteración en la concentración y la dificultad para respirar, en conjunto con la presencia de respuesta inflamatoria de bajo grado. Adicionalmente, la pérdida de apetito, la diarrea, la anosmia, la ageusia, las náuseas y vómitos tienen un efecto negativo sobre el estado metabólico y nutricional, así como la capacidad funcional de los individuos con esta condición. Una alimentación alta en proteínas, ácidos grasos omega 3 y de micronutrientes, probióticos y suplementación nutricional pueden contribuir a reducir los síntomas observados y mejorar el estado nutricional. Esta revisión busca describir los efectos sobre el estado metabólico y nutricional en personas con síndrome poscovid-19, así como dar algunas alternativas de manejo nutricional.

Palabras clave: *Infecciones por coronavirus; Estado nutricional; Signos y síntomas; Suplementos dietéticos.*

-
- 1 Nutricionista Dietista, Especialista en bioquímica clínica. Centro Latinoamericano de Nutrición (CELAN). Chía (Cundinamarca), Colombia.
 - 2 Nutricionista Dietista, Especialista en epidemiología clínica. Centro Latinoamericano de Nutrición (CELAN). Chía (Cundinamarca), Colombia.
 - 3 Nutricionista Dietista, MBA en salud. Centro Latinoamericano de Nutrición (CELAN). Chía (Cundinamarca).

POSTCOVID-19 SYNDROME AND NUTRITION: A MANAGEMENT PERSPECTIVE

Abstract

During the first two years of the COVID-19 pandemic, efforts to manage it have focused on prevention, symptom management, and the evaluation of treatments to reduce morbidity and mortality from this disease. However, long-term studies have identified that people who have been infected may have long-lasting symptoms (greater than or equal to 12 weeks), this condition has been called post-COVID-19 syndrome. Some of the most frequent symptoms that have been described are weakness, malaise, fatigue, impaired concentration and difficulty breathing, together with the presence of a low-grade inflammatory response. In addition, loss of appetite, diarrhea, anosmia, ageusia, nausea and vomiting, have a negative effect on the metabolic and nutritional status, as well as the functional capacity of individuals with this condition. The use of a high-protein diet, omega-3 fatty acids and micronutrients, probiotics and nutritional supplementation can help reduce the symptoms observed and improve nutritional status. This review describes the effects on the metabolic and nutritional status in people with post-COVID-19 syndrome, as well as to describe some nutritional management alternatives.

Keywords: *Coronavirus Infections; Nutritional Status; Signs and Symptoms; Dietary Supplements.*

Introducción

Dos años después de la declaración de pandemia por la infección del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a febrero de 2022 aproximadamente 430 millones de personas han contraído COVID-19 y 6 millones han fallecido a nivel mundial por esta causa (1). Comprender la infección, tratar los síntomas y evitar la mortalidad ha sido el enfoque principal para su manejo. Sin embargo, en la medida en que los pacientes se han recuperado, se ha identificado que un alto porcentaje de la población que se infectó puede presentar síntomas persistentes que afectan múltiples órganos, con síntomas heterogéneos (2,3).

La respuesta inflamatoria de bajo grado es una condición que se asocia a la prolongación de los síntomas derivados del COVID-19 (4); a su vez, ésta tiene un alto impacto sobre el estado nutricional, especialmente sobre la masa muscular que afecta directamente la capacidad funcional. Si además se le suma la presencia de síntomas que dificultan el cubrimiento de los requerimientos nutricionales y la coexistencia de enfermedades crónicas con potenciales implicaciones nutricionales, es claro que el cuidado nutricional es un aspecto clave en el manejo del paciente en la etapa aguda y en la crónica (5,6).

Esta revisión narrativa tiene como objetivo describir los efectos sobre el estado metabólico y nutricional en personas con síndrome poscovid-19, así como resumir algunas consideraciones nutricionales.

¿Qué es el síndrome poscovid-19 y cuáles son los síntomas que pueden afectar el estado nutricional?

De acuerdo con la guía de NG188 del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) 2022, el síndrome poscovid-19 se define como “los signos y síntomas que se desarrollan después de 12 semanas de una infección por SARS-CoV-2/COVID-19 y que no se atribuyen a un diagnóstico alternativo” (7). Esta definición fue adoptada por el Consenso Colombiano SARS-CoV-2/COVID-19 (8). Es importante tener en cuenta que el término “*Long COVID*” o “COVID prolongado” hace referencia a los signos y síntomas que continúan o se desarrollan posterior al diagnóstico por COVID-19, que incluyen la fase posaguda con síntomas persistentes de la enfermedad (de 4 a 12 semanas), y el síndrome poscovid-19 (12 semanas o más) (figura 1).

La prevalencia del síndrome poscovid-19 depende de varios factores, entre ellos la ubicación geográfica y la severidad de la enfermedad inicial. Por ejemplo, una revisión sistemática indicó una prevalencia promedio de 53 % para el síndrome poscovid-19 con la presentación de al menos un síntoma, con un rango entre 18 y 89 % (10). Adicional a lo anterior, el reporte de Knigh

y colaboradores, en el que encuestaron a 437 personas en Estados Unidos, encontró que el 78 % de los síntomas persisten luego de 3 meses en pacientes que presentaron un compromiso leve de la enfermedad aguda, 83 % cuando se presentó un compromiso moderado y 74 % cuando el compromiso fue severo (11). Por otro lado, Hossain y colaboradores en un estudio realizado en Bangladesh, reportó que el 16,1 % de las personas manifestaron síntomas posteriores a las 12 semanas del diagnóstico de la enfermedad (12), pero se observó una mayor prevalencia (47,5 %) en el estudio de Kaya-aslan y colaboradores realizado en Turquía (13).

Aunque aún no se han dilucidado claramente las causas por las cuales se extienden los síntomas del COVID-19, varios estudios han establecido algunas relaciones. Un ejemplo de estas es la cohorte multicéntrica LONG-COVID-EXP-CM (1969 pacientes) que identificó factores que se asocian con mayor duración de los síntomas poscovid-19: el sexo femenino, el número de síntomas de COVID-19 al momento de la hospitalización, el número de comorbilidades preexistentes y los días de hospitalización, concluyendo que, cuanto mayor sea el número de síntomas de inicio o el número de comorbilidades, mayor será la cantidad de síntomas poscovid-19 (14). Por otro lado, algunos

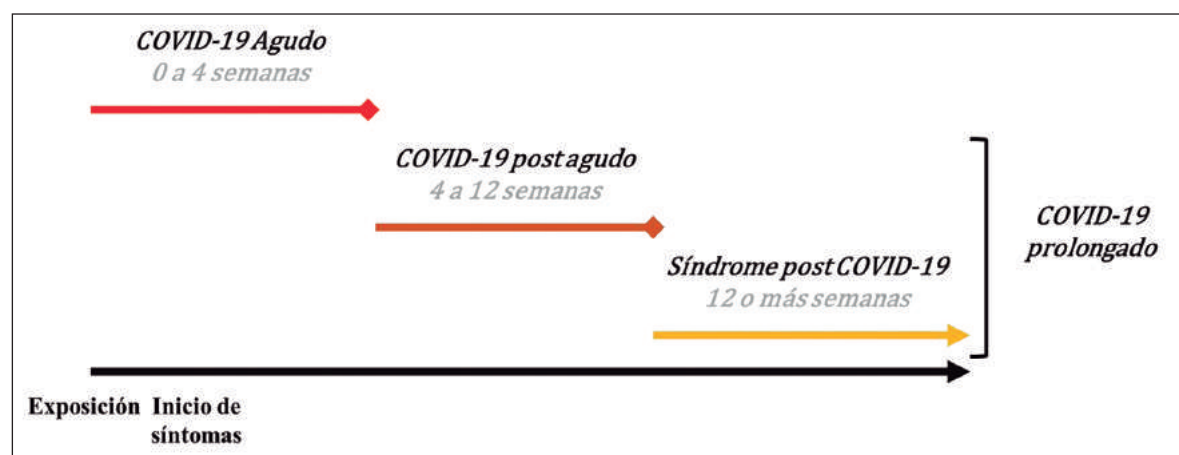


Figura 1. Fases clínicas de los síntomas de COVID-19. Fuente: elaboración propia.

síntomas o condiciones que se presentan durante la fase aguda de la enfermedad se han asociado de manera independiente con la presencia del síndrome poscovid-19, como el vómito, el dolor de garganta, la diarrea, la disnea, el dolor de cabeza (14), la severidad de la enfermedad (15), la presencia de anticuerpos IgG contra el virus (16), la hospitalización en la UCI (16,17), la duración de la hospitalización en UCI, la neumonía adquirida en UCI (18), la fatiga (19), la hipertensión arterial (20), las alteraciones del sueño, la obesidad (21) y la alteración de la composición de la microbiota (22).

Son diferentes los síntomas y el compromiso de los mismos presentes en el síndrome poscovid-19 (23,24), sin embargo, una revisión sistemática de alcance indica que se pueden presentar hasta 108 síntomas distribuidos en diferentes sistemas (25). Dennis y colaboradores observaron que en adultos con bajo riesgo de mortalidad por COVID-19, después de cuatro meses de los síntomas iniciales, se evidenció deterioro orgánico leve en el corazón (26 %), los pulmones (11 %), los riñones (4 %), el hígado (28 %), el páncreas (40 %) y el bazo (4 %), con deterioro de un solo órgano en el 70 % y multiorgánico en 29 % (26). Otra revisión sistemática que integró datos de publicaciones con más de 100 pacientes que presentaban síndrome poscovid-19, resumió los síntomas más comunes reportados en la literatura, entre los que se encuentran: debilidad (41%; IC 95 %: 25 a 59 %), malestar general (33 %; IC 95 %: 15 a 57 %), fatiga (31 %; IC 95 %: 24 a 39 %), alteración en la concentración (26 %; IC 95 %: 21 a 32 %) y dificultad para respirar (25 %; IC 95 %: 18 a 34 %). Esta misma revisión resume algunos síntomas que pueden generar efectos negativos sobre el estado nutricional como la pérdida de peso (20,9 %; IC 95 %: 8,1 a 44,5 %), malestar gastrointestinal (17,9 %; IC 95 %: 11,5 a 26,1 %), pérdida del apetito (17,5 %; IC 95 %: 4,1 a 51,0 %), anosmia (15,2 %; IC 95 %: 10,8 a 20,9 %), ageusia (13,5 %; IC 95 %: 8,9 a 19,9 %), náuseas y vómitos (6,7 %; IC 95 %: 1,6 a 23,6 %), diarrea (4,0 %; IC 95 %: 2,1 a 7,6 %) y dolor abdominal (2,3 %; IC 95 %: 0,5 a 9,4

%) (27). No obstante, en muchas oportunidades la desnutrición se pasa por alto ya que las personas pueden tener sobrepeso en el momento del diagnóstico (28).

Desnutrición y perspectiva nutricional en el síndrome poscovid-19

El riesgo de desnutrición en pacientes hospitalizados con COVID-19 se estima alrededor del 74 % (29), y se asocia a hipermetabolismo y catabolismo muscular, a la atrofia por inmovilidad prolongada y a los síntomas gastrointestinales que dificultan el cubrimiento de los requerimientos nutricionales (28).

Desde el punto de vista metabólico, a los 2 meses del alta hospitalaria, algunos pacientes con fatiga y debilidad muscular continúan con alteración de marcadores celulares e inflamatorios, con elevación de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular evidenciando la prolongación de la respuesta inflamatoria; hemoglobina y albúmina disminuidas que se relacionan con la alteración del metabolismo proteico e incremento de ferritina y dímero D asociadas al incremento del riesgo cardiovascular. Uno de los factores que pueden contribuir a la prolongación de la respuesta inflamatoria es la disbiosis intestinal, que se ha relacionado con la gravedad de la infección por COVID-19, pero persiste después de la resolución de la enfermedad (22). Adicionalmente, las alteraciones metabólicas propias de la etapa aguda como dislipidemia, lesiones pulmonares y renales, hiperinsulinemia e hiperglucemia, entre otras, a largo plazo favorecen el desarrollo de enfermedades crónicas, como la diabetes *mellitus* tipo 2 y las enfermedades cardiovasculares (30).

También se debe considerar la relación que existe entre las infecciones y la presentación de enfermedades autoinmunes. El agotamiento en las poblaciones de células inmunitarias innatas y adaptativas es un factor clave de la inmunosupresión y posterior redistribución celular que favorece la autoinmunidad (30). Actual-

mente en pacientes en recuperación de COVID-19 se han asociado casos de enfermedad de Kawasaki, síndrome de Guillain-Barré, diabetes *mellitus* tipo 1, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, anemia hemolítica autoinmune y artritis reumatoide, así como la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, que aumentan el riesgo de trombosis (30).

Enfoque nutricional

La evaluación y la intervención nutricional deben ser un componente integral en la atención para personas que han tenido COVID-19 (31), al igual que los programas de ejercicio, ya que estos permiten disminuir los efectos deletéreos de la enfermedad y los síntomas y aumentar la capacidad funcional de los sobrevivientes. Estas intervenciones se deben iniciar lo más pronto posible durante la hospitalización y continuar después de ella (32). Es probable que una parte importante de los pacientes, requieran terapia médica nutricional para abordar la desnutrición subyacente y manejar comorbilidades preexistentes o recién desarrolladas (32). Se ha observado que entre el 28,6 y el 81,5 % de los pacientes, especialmente aquellos que presentaron un compromiso grave, se presenta desnutrición 30 días después del egreso hospitalario (28,33,34). A los 6 meses, la desnutrición puede persistir en el 36,1 % de los pacientes (28).

La Asociación de Dietistas Británicos (BDA por su sigla en inglés) sugiere que el manejo nutricional posterior al egreso de pacientes incluya asesoría para el consumo de una alimentación alta en nutrientes y evaluación de la necesidad de suplementación de macro y micronutrientes (35), teniendo en cuenta los antecedentes como estancia en unidad de cuidados intensivos, diagnósticos de probable sarcopenia, pacientes con enfermedades crónicas con alto riesgo nutricional o adultos mayores con fragilidad (31,36). Estas estrategias son útiles especialmente en personas que probablemente tengan dificultades para consumir cantidades adecuadas de alimentos que les permita cu-

brir sus necesidades, por ejemplo, aquellas con disfagia pos-extubación (31,36).

Por otro lado, aún es escasa la información acerca de la evaluación e intervención, desde el punto nutricional, para pacientes que presentan el síndrome poscovid-19. Cawood y colaboradores (37) han propuesto algunos aspectos durante la recuperación de esta enfermedad que podrían incorporarse en los pacientes que presentan síntomas o condiciones de larga duración. Esta es una revisión de 15 publicaciones de organizaciones de nutrición clínica, que proporcionan algunos aspectos clave de acuerdo con la tamización y la intervención nutricional (tabla 1).

Proteínas

Se ha identificado que el 40,1 % de los pacientes con síntomas persistentes de COVID-19 presenta probable sarcopenia evaluada mediante fuerza de prensión (13). La pérdida de peso involuntaria y la sarcopenia pueden aumentar la vulnerabilidad al deterioro funcional y físico que pueden identificarse hasta dos años después de la enfermedad, afectando la calidad de vida (28,38). En la figura 2 se muestran los mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al desarrollo de sarcopenia poscovid-19.

Es probable que los pacientes que se recuperan de un compromiso grave de la enfermedad presenten atrofia muscular con pérdida de la capacidad funcional (33), pudiendo requerir una mayor cantidad de proteínas (31), por lo cual se sugiere un aporte diario de 1,2 y 1,5 g/kg de peso, en dosis de 20 a 30 g por tiempo de comida para aumentar su potencial anabólico, con énfasis en proteínas de alto valor biológico y alta digestibilidad (39,40).

Ácidos grasos omega-3

Los principales beneficios para la salud del consumo de los ácidos grasos omega 3 se relacionan con sus

Tabla 1. Puntos clave en el proceso de cuidado nutricional de personas que se recuperan de COVID-19.

Etapa	Puntos clave
Antes del seguimiento	La comunicación eficaz, clara y rápida sobre nutrición, entre el ámbito hospitalario, domiciliario o consulta externa, es esencial para la continuidad de la atención. Cada paciente dado de alta del hospital y recuperándose de COVID-19 debe tener un plan de alta hospitalaria que incluya: Una puntuación de riesgo de desnutrición, utilizando una herramienta validada como "MUST"; Detalles de los planes de atención nutricional, ya que este tratamiento debe continuar después del alta; Detalles de la hospitalización en UCI (si la hubo).
Tamización	Cada persona debe ser evaluada por un profesional de la salud en la primera oportunidad y cuando esté clínicamente indicado, utilizando una herramienta de tamizaje nutricional (p. ej. MUST) con el fin de detectar la presencia de desnutrición. Se puede evaluar el riesgo de desnutrición mediante teleconsulta; si es necesario se puede recurrir a información subjetiva utilizando algunas herramientas de detección, aunque también es adecuada la autoevaluación con una herramienta validada. Todo diagnóstico de desnutrición debe estar vinculado a un plan de atención nutricional apropiado para el riesgo identificado, incluyendo su seguimiento.
Intervención	Se debe considerar realizar intervención nutricional en personas con COVID-19 que no pueden satisfacer sus requerimientos nutricionales y aquellas con desnutrición. Esto incluye asesoramiento dietético, suplementación de la vía oral y alimentación por sonda. Las necesidades de proteínas pueden ser más altas en aquellos que se encuentran en recuperación de la enfermedad y que presentan sarcopenia. Cuando la alimentación, incluida la fortificación de alimentos, no logra satisfacer los requerimientos nutricionales y/o los pacientes tienen un alto riesgo de desnutrición, es necesario el uso de suplementos nutricionales durante un mínimo de 4 semanas. El tipo y su presentación (listo para beber o en polvo) debe considerarse dentro del contexto de las necesidades específicas de cada paciente. La rehabilitación nutricional debe integrarse en las vías de atención y los servicios multidisciplinarios. Todos los planes de intervención nutricional deben incluir una revisión y un seguimiento periódicos.

Fuente: tomado y modificado de la referencia (37).

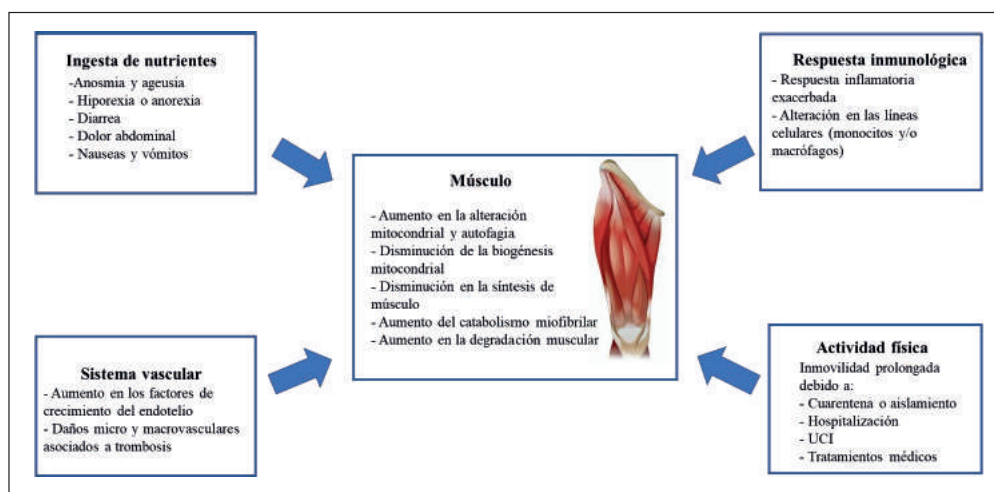


Figura 2. Posibles mecanismos fisiopatológicos que favorecen el desarrollo de la sarcopenia en personas con síndrome poscovid-19. Fuente: adaptado de la referencia (38).

efectos antiinflamatorios y antiplaquetarios, debido a la acción de metabolitos activos, las resolvinas (41) y las protectinas (42). Uno de los ácidos grasos omega 3 es el ácido linolénico (ALA), que se metaboliza en otros ácidos poliinsaturados como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) y a través de diversos mecanismos, inciden favorablemente sobre el sistema inmune (43). Se ha sugerido la ingesta de 2 a 4 g/d en caso de la presencia de infección (44), aunque su uso debe tomarse con cautela ante la falta de estudios clínicos que prueben su efectividad (45).

Micronutrición

Los micronutrientes desempeñan funciones vitales para mejorar la respuesta inmune, algunos de ellos son las vitaminas A, C y D, así como el zinc, el cobre y el hierro; las vitaminas B, E, K, y los minerales como el selenio y el magnesio también juegan un papel fundamental (46,47), por lo que es importante mantener un aporte adecuado a través de la alimentación o si es necesario mediante el uso de la suplementación.

Durante la fase aguda de la enfermedad se ha identificado la deficiencia sérica de algunos micronutrientes como la vitamina A (48), D (49,50), K (51), B₁₂ (52), zinc (53,54), hierro (55), selenio (56), magnesio (57) y cobre (58), y se han asociado con la severidad, el aumento en la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y la mortalidad entre otros desenlaces clínicos (48-51,53-59). Por otro lado, se ha sugerido que la deficiencia de micronutrientes podría favorecer la susceptibilidad a contraer la infección por SARS-CoV-2, debido a la disminución de la capacidad de respuesta del sistema inmunitario, tanto innata como adaptativa (60). Como respuesta a esta situación, varios estudios han evaluado el efecto de diferentes esquemas de suplementación de micronutrientes en pacientes hospitalizados y en unidades de cuidados intensivos con resultados clínicos favorables (61-65).

A la fecha, se desconoce el efecto de la deficiencia de micronutrientes sobre el desarrollo del síndrome poscovid-19, principalmente debido a la ausencia de estudios clínicos y a la limitación del sistema de salud para realizar la medición de estos nutrientes de manera masificada, todo esto enmarcado en la prevalencia de depleción de varios micronutrientes descrita en las encuestas poblacionales, tal y como lo reporta el Sistema de Información de Vitaminas y Minerales de la Organización Mundial de la salud (VMNIS por su sigla en inglés) (66). Ante la ausencia de información sobre la deficiencia de micronutrientes, es necesaria una apropiada evaluación nutricional que indague el consumo de fuentes alimentarias, así como un examen físico enfocado en nutrición (67) para identificar posibles signos de deficiencia. Actualmente no se dispone de información acerca de las dosis adecuadas para realizar suplementación de micronutrientes en el síndrome poscovid-19, por tal motivo se ha sugerido hacer uso de las cantidades utilizadas en el manejo de otras condiciones similares, principalmente infecciosas (tabla 2) (44,68).

Probióticos

La microbiota intestinal cumple una amplia serie de funciones vitales para el adecuado funcionamiento del organismo, dentro de las cuales se encuentran la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), vitaminas y aminoácidos, así como la modulación del sistema inmunológico, y la síntesis de proteínas antimicrobianas que previenen la adhesión de patógenos y promueven la integridad de la barrera intestinal (57). Dependiendo de su composición y actividad, la microbiota intestinal puede promover o prevenir infecciones virales al regular la respuesta inmune (57). Se han descrito modificaciones en las poblaciones de bacterias durante la fase aguda de la enfermedad que se relacionan con la carga viral (69), por lo que se ha propuesto que la implementación de una terapia con probióticos, prebióticos, sinbióticos o posbióticos pueden servir

Tabla 2. Dosis de suplementación sugerida para el tratamiento de deficiencias de micronutrientes o el tratamiento de infecciones respiratorias.

Micronutriente	Dosis sugerida
Vitamina C	200 mg/d dosis profiláctica 1000 a 2000 mg/d para el manejo de infecciones respiratorias
Vitamina A	900–700 µg/d para el manejo de infecciones
Vitamina D	2000 IU/d (50 µg/d) 1600 a 4000 IU para adultos obesos 1200 a 2000 IU en niños o adolescentes obesos 20,000 a 50,000 IU para el tratamiento de infecciones respiratorias
Vitamina E	10 mg de α-tocoferol equivalentes/persona/d en hombres 8 a 11mg de α-tocoferol equivalentes/persona/d mg en mujeres
Zinc	8 a 11 mg/d como dosis profiláctica 30 a 50 mg/d para el manejo de infecciones respiratorias
Selenio	100 mcg/d como dosis para tratar infecciones virales

Fuente: elaboración a partir de la referencia (44,68).

para la prevención y tratamiento de la enfermedad (70), aunque la mayoría de los estudios clínicos realizados hasta la fecha se han enfocado en el tratamiento de pacientes con enfermedad aguda. Algunos de estos estudios han utilizado diferentes tipos de cepas como *Lactocaseibacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum subsp. infantis* PDV 1911, y *Bifidobacterium longum subsp. longum* PDV 2301, con un efecto positivo para la disminución de la diarrea asociada con el COVID-19 (71) controlled, single-center, open-label trial (NCT04854941, y el uso de *Lactiplantibacillus plantarum* KABP022, KABP023, y KABP033, más *Pediococcus acidilactici* KABP021, que contribuyeron a incrementar las inmunoglobulinas M y G contra el virus SARS-CoV-2 (72).

Como se mencionó anteriormente, las alteraciones gastrointestinales en el síndrome poscovid-19 como el dolor abdominal y la diarrea, probablemente se asocian con la disbiosis observada durante la infección (73), sin embargo, el tratamiento con probióticos se ha utilizado para reducir la incidencia de fatiga crónica asociada al COVID prolongado, utilizando dosis

de 5000 millones de unidades formadoras de colonia (UFC) de *Streptococcus thermophilus* DSM 32245®, *Bifidobacterium lactis* DSM 32246®, *Bifidobacterium lactis* DSM 32247®, *Lactobacillus acidophilus* DSM 32241®, *Lactobacillus helveticus* DSM 32242®, *Lactobacillus paracasei* DSM 32243®, *Lactobacillus plantarum* DSM 32244®, y *Lactobacillus brevis* DSM 27961® (74). Adicionalmente, se han observado efectos favorables sobre la resolución de la fatiga, el estado funcional y la calidad de vida cuando se ha utilizado una mezcla de probióticos (2500 millones de UFC) y un sistema enzimático durante 14 días en este tipo de pacientes (75).

Suplementación por vía oral

Esta debe considerarse en aquellas situaciones en las que se identifica en el paciente un riesgo nutricional o presenta desnutrición que se manifiesta por la disminución prolongada de la ingesta nutricional y se acompaña con frecuencia de pérdida de peso moderada o severa equivalente a $\geq 10\%$ entre los 3 y 6 meses anteriores con reducción de ingesta por pérdida o disminución de apetito (76).

La suplementación por vía oral debe usarse además de una dieta fortificada y no como un reemplazo de comida. El consenso para el manejo nutricional de personas infectadas con SARS-CoV-2 de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) sugirió que el tratamiento nutricional con suplementación de la vía oral debe continuar una vez el paciente egresa de la institución, a fin de satisfacer sus necesidades nutricionales cuando el asesoramiento nutricional y la fortificación de alimentos no son suficientes para aumentar la ingesta y alcanzar metas nutricionales, siempre y cuando exista un riesgo o se presente desnutrición (77).

Conclusiones

La optimización de la terapia médica nutricional durante el seguimiento evitará la aparición o disminuirá el compromiso de las complicaciones de salud a largo plazo derivadas del COVID-19 y relacionadas con el estado nutricional. Los pacientes que presentan síndrome poscovid-19 se beneficiarán de la implementación de una terapia multimodal, la cual emplea diferentes recursos por parte del equipo multidisciplinario para ayudar a reducir el efecto de los síntomas y el impacto sobre el estado nutricional de la enfermedad. Esta terapia consiste en una combinación de una serie de intervenciones que incluyen la evaluación, el diagnóstico y la asesoría nutricional, con la fortificación o modificación de la textura de los alimentos, uso de suplementación de la vía oral e inicio de soporte nutricional, si se es requerido, así como la ejecución de un programa de actividad física para lograr restablecer la masa muscular y la funcionalidad del individuo.

Referencias

1. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [consultado 24 febrero 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Barber MS, Barrett R, Bradley RD, Walker E. A naturopathic treatment approach for mild and moderate COVID-19: A retrospective chart review. *Complement Ther Med*. 2021; 63:102788.
3. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021 [consultado 24 febrero 2022]; Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-021-08848-3>
4. Maamar M, Artime A, Pariente E, Fierro P, Ruiz Y, Gutiérrez S, et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2022; 1-9.
5. Cereda E, Clavé P, Collins PF, Holdoway A, Wischmeyer PE. Recovery Focused Nutritional Therapy across the Continuum of Care: Learning from COVID-19. *Nutrients*. 2021; 13(9):3293.
6. Vaillant M-F, Agier L, Martineau C, Philipponneau M, Romand D, Masdoua V, et al. Food intake and weight loss of surviving inpatients in the course of COVID-19 infection: A longitudinal study of the multicenter NutriCovid30 cohort. *Nutrition*. 2022; 93:111433.
7. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. London, United Kingdom: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Report No.: NICE guideline [NG188].
8. Saavedra CH, Grupo de expertos participantes en el desarrollo del consenso. IX. Síndrome Post COVID-19: complicaciones tardías y rehabilitación. *Infectio*. 2021; 25 (4 Supl 1):289-344.
9. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27(4):601-15.
10. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J Clin Med*. 2021; 10(24):5913.
11. Knight DRT, Munipalli B, Logvinov II, Halkar MG, Mitri G, Dabrh AMA, et al. Perception, Prevalence, and Prediction of Severe Infection and Post-acute Sequelae of COVID-19. *Am J Med Sci*. 2022; S0002-9629(22):00002-7.
12. Hossain MA, Hossain KMA, Saunders K, Uddin Z, Walton LM, Raigangar V, et al. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(12):e006838.
13. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Kaya G, Kaplan B, Kacar D, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. *J Med Virol*. 2021; 93(12):6566-74.
14. Fernández-de-Las-Peñas C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo E, Palacios-Ceña D, Florencio LL, Guíjarro

- C, et al. Symptoms Experienced at the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection as Risk Factor of Long-term Post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2022; S1201-9712(22):00007-8.
15. Fang X, Ming C, Cen Y, Lin H, Zhan K, Yang S, et al. Post-sequelae one year after hospital discharge among older COVID-19 patients: A multi-center prospective cohort study. *J Infect*. 2021; S0163-4453(21):00596-X.
16. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021; 27(10):1507-13.
17. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, Le Turnier P, Mentré F, Bachelet D, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;27(7):1041.e1-1041.e4.
18. Martin-Loeches I, Motos A, Menéndez R, Gabarrús A, González J, Fernández-Barat L, et al. ICU-Acquired Pneumonia Is Associated with Poor Health Post-COVID-19 Syndrome. *J Clin Med*. 2021; 11(1):224.
19. Tosato M, Carfi A, Martis I, Pais C, Ciciarello F, Rota E, et al. Prevalence and Predictors of Persistence of COVID-19 Symptoms in Older Adults: A Single-Center Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22(9):1840-4.
20. Tleyjeh IM, Saddik B, AISwaidan N, AlAnazi A, Ramakrishnan RK, Alhazmi D, et al. Prevalence and predictors of Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) after hospital discharge: A cohort study with 4 months median follow-up. *PLoS One*. 2021; 16(12):e0260568.
21. Fernández-de-Las-Peñas C, Torres-Macho J, Elvira-Martínez CM, Molina-Trigueros LJ, Sebastián-Viana T, Hernández-Barrera V. Obesity is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: A multicentre case-control study. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(12):e14917.
22. Liu Q, Mak JWY, Su Q, Yeoh YK, Lui GC-Y, Ng SSS, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut*. 2022; 71(3):544-552.
23. Cha C, Baek G. Symptoms and management of long COVID: A scoping review. *J Clin Nurs*. 2021.
24. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021; 52(6):575-81.
25. Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Front Med*. 2021; 8:750378.
26. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021; 11(3):e048391.
27. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(9):e005427.
28. Gérard M, Mahmutovic M, Malgras A, Michot N, Scheyer N, Jaussaud R, et al. Long-Term Evolution of Malnutrition and Loss of Muscle Strength after COVID-19: A Major and Neglected Component of Long COVID-19. *Nutrients*. 2021;13(11):3964.
29. Pinzón-Espitia OL, Pardo-Oviedo JM, Murcia Soriano LF. Nutritional risk and clinical outcomes in patients diagnosed with COVID-19 in a high-complexity hospital network. *Nutr Hosp*. 2022;39(1):93-100.
30. Tsoukalas D, Sarandi E, Georgaki S. The snapshot of metabolic health in evaluating micronutrient status, the risk of infection and clinical outcome of COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*. 2021; 44:173-87.
31. Holdoway A. Nutritional management of patients during and after COVID-19 illness. *Br J Community Nurs*. 2020;25(Sup8):S6-10.
32. Mechanick JI, Carbone S, Dickerson RN, Hernandez BJD, Hurt RT, Irving SY, et al. Clinical Nutrition Research and the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review of the ASPEN COVID-19 Task Force on Nutrition Research. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(1):13-31.
33. Quilliot D, Gérard M, Bonsack O, Malgras A, Vaillant M-F, Di Patrizio P, et al. Impact of severe SARS-CoV-2 infection on nutritional status and subjective functional loss in a prospective cohort of COVID-19 survivors. *BMJ Open*. 2021; 11(7):e048948.
34. Bedock D, Couffignal J, Bel Lassen P, Soares L, Mathian A, Fadlallah JP, et al. Evolution of Nutritional Status after Early Nutritional Management in COVID-19 Hospitalized Patients. *Nutrients*. 2021; 13(7):2276.
35. Critical Care Dietitians Specialist Group (CCSG) of the British Dietetic Association. Guidance on management of nutrition and dietetic services during the COVID-19 pandemic [Internet]. British Dietetic Association; 2020 p. 15. Report No.: Version 2.1. Disponible en: <https://www.bda.uk.com/resource/critical-care-dietetics-guidance-covid-19.html>
36. Latif J, Elizabeth Weekes C, Julian A, Frost G, Murphy J, Abigail Tronco-Hernandez Y, et al. Strategies to ensure continuity of nutritional care in patients with COVID-19 infection on discharge from hospital: A rapid review. *Clin Nutr ESPEN*. 2022; 47:106-16.
37. Cawood A, Walters E, Smith T, Sipaul R, Stratton R. A review of nutrition support guidelines for individuals with

- or recovering from COVID-19 in the Community. 2020; 12(11):3230.
38. Piotrowicz K, Gąsowski J, Michel J-P, Veronese N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. *Aging Clin Exp Res.* 2021; 33(10):2887-98.
39. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; 12(1):86-90.
40. Wang P-Y, Li Y, Wang Q. Sarcopenia: An underlying treatment target during the COVID-19 pandemic. *Nutrition.* 2021;84:111104.
41. Moro K, Nagahashi M, Ramanathan R, Takabe K, Wakai T. Resolvins and omega three polyunsaturated fatty acids: Clinical implications in inflammatory diseases and cancer. *World J Clin Cases.* 2016; 4(7):155-64.
42. Weylandt KH, Chiu C-Y, Gomolka B, Waechter SF, Wiedenmann B. Omega-3 fatty acids and their lipid mediators: towards an understanding of resolvins and prostaglandin formation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2012; 97(3-4):73-82.
43. Fenton JI, Hord NG, Ghosh S, Gurtzell EA. Immunomodulation by dietary long chain omega-3 fatty acids and the potential for adverse health outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2013; 89(6):379-90.
44. Hawryłkiewicz V, Lietz-Kijak D, Kaźmierczak-Siedlecka K, Solec-Pastuszka J, Stachowska L, Folwarski M, et al. Patient Nutrition and Probiotic Therapy in COVID-19: What Do We Know in 2021? *Nutrients.* 2021; 13(10):3385.
45. Rogero MM, Leão M de C, Santana TM, Pimentel MV de MB, Carlini GCG, da Silveira TFF, et al. Potential benefits and risks of omega-3 fatty acids supplementation to patients with COVID-19. *Free Radic Biol Med.* 2020; 156:190-9.
46. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FLFZ, Prado CMM, Laviano A, Mota JF. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev.* 2021; 79(4):382-93.
47. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Nutr Diabetes.* 2021; 11(1):19.
48. Tepasse P-R, Vollenberg R, Fobker M, Kabar I, Schmidt H, Meier JA, et al. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Nutrients.* 2021; 13(7):2173.
49. Cereda E, Bogliolo L, Klersy C, Lobascio F, Masi S, Crotti S, et al. Vitamin D 25OH deficiency in COVID-19 patients admitted to a tertiary referral hospital. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2021; 40(4):2469-72.
50. Afaghi S, Esmaeili Tarki F, Sadat Rahimi F, Besharat S, Mirhaidari S, Karimi A, et al. Prevalence and Clinical Outcomes of Vitamin D Deficiency in COVID-19 Hospitalized Patients: A Retrospective Single-Center Analysis. *Tohoku J Exp Med.* 2021; 255(2):127-34.
51. Anastasi E, Ialongo C, Labriola R, Ferraguti G, Lucarelli M, Angeloni A. Vitamin K deficiency and covid-19. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020; 80(7):525-7.
52. Shakeri H, Azimian A, Ghasemzadeh-Moghaddam H, Safdari M, Haresabadi M, Daneshmand T, et al. Evaluation of the relationship between serum levels of zinc, vitamin B12, vitamin D, and clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2022; 94(1):141-6.
53. Jothamani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2020; 100:343-9.
54. Talha KA, Patwary MI, Alam ZN, Ali SM, Ahmed S, Nafee A, et al. Case-Control Study to Evaluate Zinc Deficiency as a Risk Factor for Oxygen Requirement in Patients with COVID-19. *Mymensingh Med J MMJ.* 2022; 31(1):216-22.
55. Kilercik M, Ucal Y, Serdar M, Serteser M, Ozpinar A, Schweigert FJ. Zinc protoporphyrin levels in COVID-19 are indicative of iron deficiency and potential predictor of disease severity. *PloS One.* 2022; 17(2):e0262487.
56. Fakhrolmobasheri M, Mazaheri-Tehrani S, Kieliszek M, Zeinalian M, Abbasi M, Karimi F, et al. COVID-19 and Selenium Deficiency: a Systematic Review. *Biol Trace Elem Res.* 2021.
57. Beigmohammadi MT, Bitarafan S, Abdollahi A, Amoozadeh L, Salahshour F, Mahmoodi Ali Abadi M, et al. The association between serum levels of micronutrients and the severity of disease in patients with COVID-19. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2021; 91-92:111400.
58. Hackler J, Heller RA, Sun Q, Schwarzer M, Diegmann J, Bachmann M, et al. Relation of Serum Copper Status to Survival in COVID-19. *Nutrients.* 2021; 13(6):1898.
59. Fedele D, De Francesco A, Riso S, Collo A. Obesity, malnutrition, and trace element deficiency in the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: An overview. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2021; 81:111016.
60. Gorji A, Khaleghi Ghadiri M. Potential roles of micronutrient deficiency and immune system dysfunction in the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2021; 82:111047.
61. Muthuvattur Pallath M, Ahirwar AK, Chandra Tripathi S, Asia P, Sakarde A, Gopal N. COVID-19 and nutritional deficiency: a review of existing knowledge. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2021; 42(1):77-85.
62. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2020; 79-80:111017.
63. Majidi N, Rabbani F, Gholami S, Gholamalizadeh M, BourBour F, Rastgoo S, et al. The Effect of Vitamin C

- on Pathological Parameters and Survival Duration of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Front Immunol.* 2021; 12:717816.
64. Loucera C, Peña-Chilet M, Esteban-Medina M, Muñoz-yerro-Muñiz D, Villegas R, Lopez-Miranda J, et al. Real world evidence of calcifediol or vitamin D prescription and mortality rate of COVID-19 in a retrospective cohort of hospitalized Andalusian patients. *Sci Rep.* 2021; 11(1):23380.
 65. Beigmohammadi MT, Bitarafan S, Hoseindokht A, Abdollahi A, Amoozadeh L, Soltani D. The effect of supplementation with vitamins A, B, C, D, and E on disease severity and inflammatory responses in patients with COVID-19: a randomized clinical trial. *Trials.* 2021; 22(1):802.
 66. Vitamin and Mineral Nutrition Information System (VM-NIS) [Internet]. [citado 10 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/nutrition-and-food-safety/databases/vitamin-and-mineral-nutrition-information-system>
 67. Hummell AC, Cummings M. Role of the nutrition-focused physical examination in identifying malnutrition and its effectiveness. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2022; 37(1):41-9.
 68. El Zakhem A, Chalhoub MA, Bassil M. The Role of Herbal and Nutritional Treatments in the Fight against COVID-19 and Other Respiratory Tract Infections. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(22):12001.
 69. Wu Y, Cheng X, Jiang G, Tang H, Ming S, Tang L, et al. Altered oral and gut microbiota and its association with SARS-CoV-2 viral load in COVID-19 patients during hospitalization. *NPJ Biofilms Microbiomes.* 2021; 7(1):61.
 70. Xavier-Santos D, Padilha M, Fabiano GA, Vinderola G, Gomes Cruz A, Sivieri K, et al. Evidences and perspectives of the use of probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics as adjuvants for prevention and treatment of COVID-19: A bibliometric analysis and systematic review. *Trends Food Sci Technol.* febrero de 2022; 120:174-92.
 71. Ivashkin V, Fomin V, Moiseev S, Brovko M, Maslennikov R, Ulyanin A, et al. Efficacy of a Probiotic Consisting of *Lactobacillus rhamnosus* PDV 1705, *Bifidobacterium bifidum* PDV 0903, *Bifidobacterium longum* subsp. *infantis* PDV 1911, and *Bifidobacterium longum* subsp. *longum* PDV 2301 in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19: a Randomized Controlled Trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2021;
 72. Gutiérrez-Castrellón P, Gandara-Martí T, Abreu Y Abreu AT, Nieto-Rufino CD, López-Orduña E, Jiménez-Escobar I, et al. Probiotic improves symptomatic and viral clearance in Covid19 outpatients: a randomized, quadruple-blinded, placebo-controlled trial. *Gut Microbes.* 2022; 14(1):2018899.
 73. de Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, de Salis LVV, Cardoso CR de B. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol.* 2021; 12:635471.
 74. Santinelli L, Laghi L, Innocenti GP, Pinacchio C, Vassalini P, Celani L, et al. Oral Bacteriotherapy Reduces the Occurrence of Chronic Fatigue in COVID-19 Patients. *Front Nutr.* 2021; 8:756177.
 75. Rath A, Jadhav SB, Shah N. A Randomized Controlled Trial of the Efficacy of Systemic Enzymes and Probiotics in the Resolution of Post-COVID Fatigue. *Med Basel Switz.* 2021; 8(9):47.
 76. Jensen G, Cederholm T, Correia I, Gonzalez M, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the diagnosis of malnutrition: A consensus report from the global clinical nutrition community. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019; 43(1):32-40.
 77. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2020;39(6):1631-8.

Recibido: 28 de febrero de 2022

Aceptado: 15 de marzo de 2022

Correspondencia:

Cristina Posada
cristina.posada@nutricioncelan.com

DEL COVID-19 AL POSCOVID-19: LECCIONES Y DESAFÍOS

Yeny Acosta-Ampudia¹, Carolina Ramírez-Santana¹, Diana M. Monsalve¹, Manuel Rojas¹

Resumen

La enfermedad por el coronavirus (COVID-19) es causada por el nuevo coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Esta enfermedad es asintomática o leve en aproximadamente el 80 % de los casos, y severa o crítica en el 20 % restante. La COVID-19 fue considerada inicialmente una enfermedad pulmonar, pero ahora se reconoce como una enfermedad multiorgánica con un amplio espectro de manifestaciones clínicas.

Algunos pacientes que sufren una infección aguda por SARS-CoV-2 desarrollan una amplia variedad de síntomas persistentes que no se resuelven en el transcurso de muchos meses. Esta condición es conocida como síndrome post-covid-19 (SPC). La respuesta inflamatoria persistente, la desregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, la presencia de autoinmunidad latente y autoinmunidad manifiesta y los reservorios persistentes de SARS-CoV-2 en ciertos tejidos pueden ser responsables de la severidad de la enfermedad en la infección aguda y de las secuelas del SPC.

En este artículo presentamos la interacción del SARS-CoV-2 con el sistema inmune y la posterior contribución de las respuestas inmunes disfuncionales en la progresión de la enfermedad. Finalmente, destacamos las implicaciones de las intervenciones terapéuticas dirigidas para controlar la infección viral y regular la respuesta inmune.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; Síndrome poscovid; autoinmunidad; inflamación.

¹ Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia.

FROM COVID-19 TO POSTCOVID-19: LESSONS AND CHALLENGES

Abstract

Coronavirus disease (COVID-19) is caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2). This disease is asymptomatic or mild in approximately 80% of cases, and severe or critical in the remaining 20%. COVID-19 was initially considered a pulmonary disease; however, it is now recognized as a multi-organ disease with a wide spectrum of manifestations.

Some patients with acute SARS-CoV-2 infection develop a wide variety of persistent symptoms that do not resolve over months. This condition is known as post-COVID syndrome (PCS). The persistent inflammatory response, the dysregulation of the innate and adaptive immune response, the presence of latent and overt autoimmunity, and SARS-CoV-2 reservoirs in certain tissues may be responsible for the severity of acute infection and sequelae of SPC.

In this review, we present the interaction of SARS-CoV-2 with the immune system and the subsequent contribution of dysfunctional immune responses to disease progression. Finally, we highlight the implications of targeted therapeutic interventions to control viral infection and regulate the immune response.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; Post-covid syndrome; autoimmunity; inflammation.

Introducción

La infección por SARS-CoV-2, agente causal de la enfermedad por el coronavirus (COVID-19), se ha propagado causando una alta mortalidad y morbilidad. El origen de la pandemia se remonta a un grupo de casos de neumonía viral relacionados epidemiológicamente con un mercado de mariscos en la ciudad de Wuhan en China (1,2). El 30 de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el nuevo brote de COVID-19 como una emergencia de salud pública de importancia internacional (3). La COVID-19 se ha categorizado por una evolución de fases superpuestas. Primero, hay una fase viral que bien puede ser asintomática o leve en aproximadamente en el 80 % de los

pacientes. En el 20 % restante, la enfermedad puede ser grave o crítica. En la mayoría de los pacientes críticos, existe una fase caracterizada por la hiperreactividad del sistema inmune que desencadena un estado de hipercoagulabilidad y finalmente, una lesión y falla orgánica (4). El SARS-CoV-2 comparte alrededor del 89 % de identidad de secuencia con otros coronavirus (5) y en menor proporción con el genoma del SARS-CoV (79 %) y con MERS-CoV (50 %) (6). El genoma del SARS-CoV-2 está compuesto por seis marcos de lectura abiertos: replicasa (ORF1a/ORF1b), espiga (S), envoltura, membrana y nucleocápside. El gen replicasa codifica una poliproteína que se escinde proteolíticamente en 16 proteínas no estructurales involucradas en la transcripción y replicación del virus (7,8).

En esta revisión describimos el papel de la respuesta inmune y sus aproximaciones terapéuticas en la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 y en el SPC.

COVID-19 agudo

Mecanismo de invasión del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 infecta a las células humanas al unirse a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) a través del dominio de unión al receptor de su proteína S (9). Esta enzima se expresa en células del epitelio ciliado de la nasofaringe y el tracto respiratorio superior, epitelio bronquial, neumocitos tipo II, además de macrófagos o monocitos, mastocitos y células endoteliales vasculares (10). Una vez se da el acople, la proteína S unida a ACE-2 sufre una escisión proteolítica catalizada por la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) para mediar la fusión con la membrana celular. Después de este proceso, las partículas virales internalizadas liberan el ARN para el comienzo de la replicación de nuevos viriones (11) (figura 1). ACE-2 soluble ha sido relacionada con severidad en pacientes con COVID-19 agudo (12). Sin embargo, otros estudios, incluyendo el nuestro, no observaron correlación significativa de los niveles de ACE-2 soluble y los parámetros clínicos en pacientes con COVID-19 (13,14). Adicional a ACE-2, se ha demostrado la participación de otras proteínas como la furina y la neuropilina en el proceso de infección (15). La proteína S es escindida en S1 y S2 por TMPRSS2 para permitir la fusión de las membranas viral y celular (16).

Inmunidad innata y adaptativa

La inmunidad innata es la primera línea de defensa frente al virus, la cual incluye macrófagos, monocitos, células dendríticas, neutrófilos y células asesinas naturales armadas con receptores de reconocimiento de patrones (RRP) como los receptores Toll-like (TLR). Estos receptores ayudan a la activación del

factor nuclear κ B, las proteínas quinasas activadas por mitógeno y los factores reguladores del interferón (IFN) que conllevan a: 1) la producción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina (IL)-6 e IL-1, 2) la producción de quimioquinas que ayudan al reclutamiento de otras células, y 3) la transcripción de genes que codifican otros sensores innatos, como NLRP3 e IFN de tipo I y II, y los genes estimulados por IFN (17) (figura 1). Varios estudios han demostrado que el TLR2 juega un papel importante en la activación de la inflamación tras la infección por SARS-CoV-2 (18). Estudios *in silico* sugieren que la proteína S del SARS-CoV-2 puede unirse a TLR1, TLR4 y TLR6, teniendo mayor afinidad por TLR4 (19). La activación de los RRP por el SARS-CoV-2 puede inducir la liberación desregulada de IL-1 β , IL-6, TNF, IL-12, IFN- β , IFN- γ , IL-17, entre otras, que contribuyen a la tormenta de citoquinas y a la mortalidad en COVID-19 (20).

La activación de la respuesta inmune innata y la evasión del SARS-CoV-2 a esta respuesta conlleva a la activación de la respuesta inmune adaptativa (21). Las células B de los centros germinales pueden proliferar y diferenciarse en células plasmáticas, produciendo y secretando anticuerpos específicos para controlar la replicación del SARS-CoV-2. La mayoría de los estudios serológicos sugieren que los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgM aparecen entre los 8 y 12 días después del inicio de los síntomas y perduran por algunos meses. Mientras, los anticuerpos IgG aparecen en un promedio de 14 días permaneciendo por más tiempo. La durabilidad de estos anticuerpos parece estar directamente relacionada con la severidad de la COVID-19 (22–24) (figura 1). Todavía no es claro el grado y la duración de la protección conferida tras la infección por este virus, no obstante, estudios han mostrado que la inmunidad humoral contra el SARS-CoV-2 puede no ser duradera en pacientes con COVID-19 leve (25,26) (figura 2). Además, la potencia de unión y neutrali-

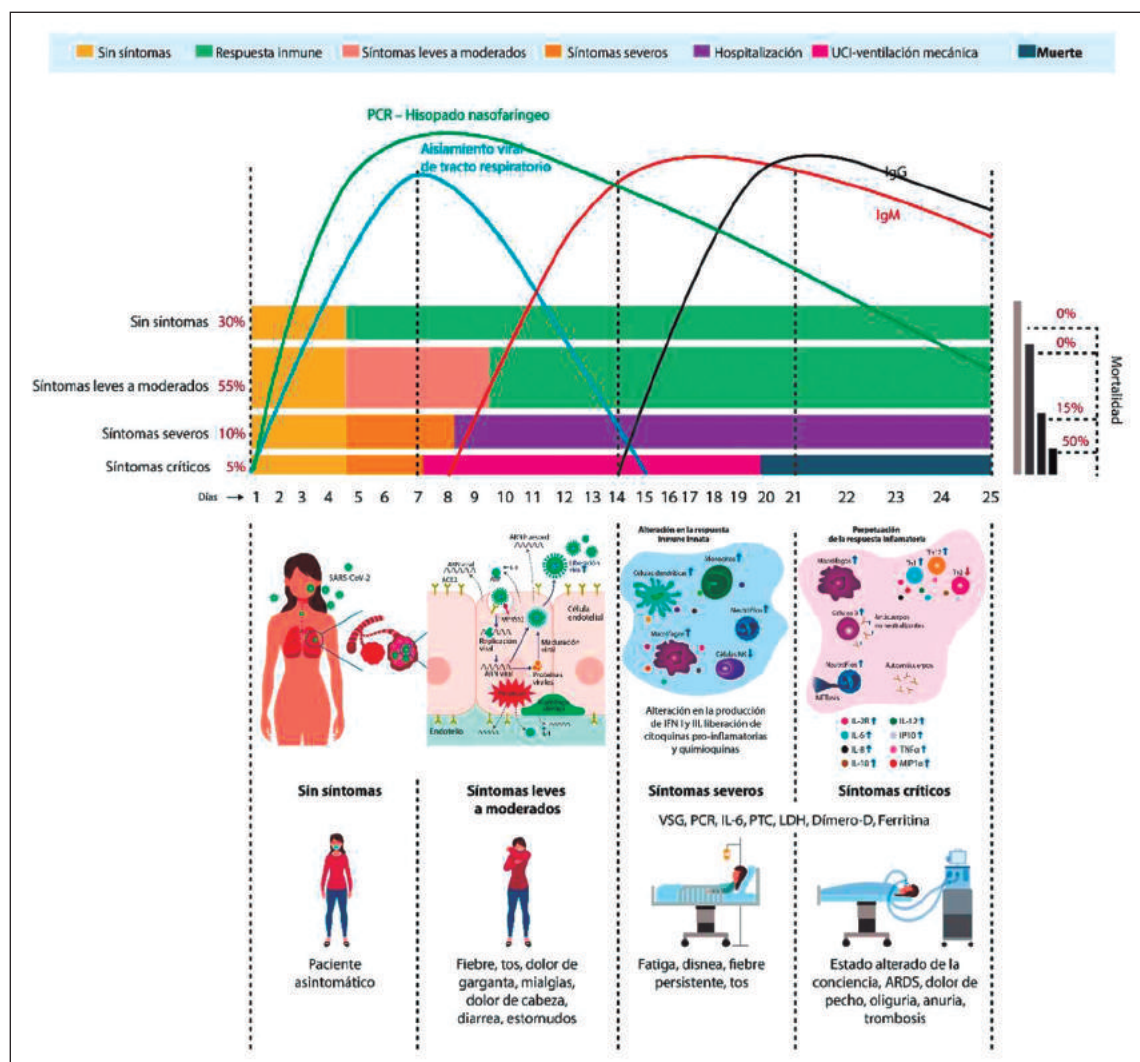


Figura 1. Resumen traslacional de la COVID-19. Se muestra la cinética de seroconversión de los anticuerpos IgM e IgG. La positividad de la PCR para SARS-CoV-2 podría durar más de 25 días después del inicio de la enfermedad. Alrededor del 80 % de los pacientes no desarrollan síntomas o presentan una enfermedad leve a moderada. La infección de SARS-CoV-2 a través del receptor ACE-2 conduce a una alteración de la respuesta inmune que puede conllevar a la perpetuación de la respuesta inflamatoria representada principalmente por migración de células inmunes y liberación de citoquinas proinflamatorias y quimioquinas. La presencia de autoanticuerpos puede estar relacionada con la severidad de la enfermedad y el posible desarrollo de un fenómeno autoinmune. *Todos estos marcadores son factores de riesgo asociados a la progresión de la enfermedad. Adaptado de (4).

Abreviaturas: ACE-2: enzima convertidora de angiotensina-2; ARDS: síndrome de dificultad respiratoria aguda; ARN: ácido ribonucleico; CXCL: ligando de quimioquina; Ig: inmunoglobulina; IFN: interferón; IL: interleuquina; IP-10: proteína 10 inducida por interferón- γ ; LDH: lactato deshidrogenasa; MIP1 α : proteína inflamatoria de macrófagos-1 α ; NK: células asesinas naturales; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo; Th: linfocito T ayudador; TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina 2; TNF: factor de necrosis tumoral; UCI: unidad de cuidados intensivos; VSG: velocidad de sedimentación globular.

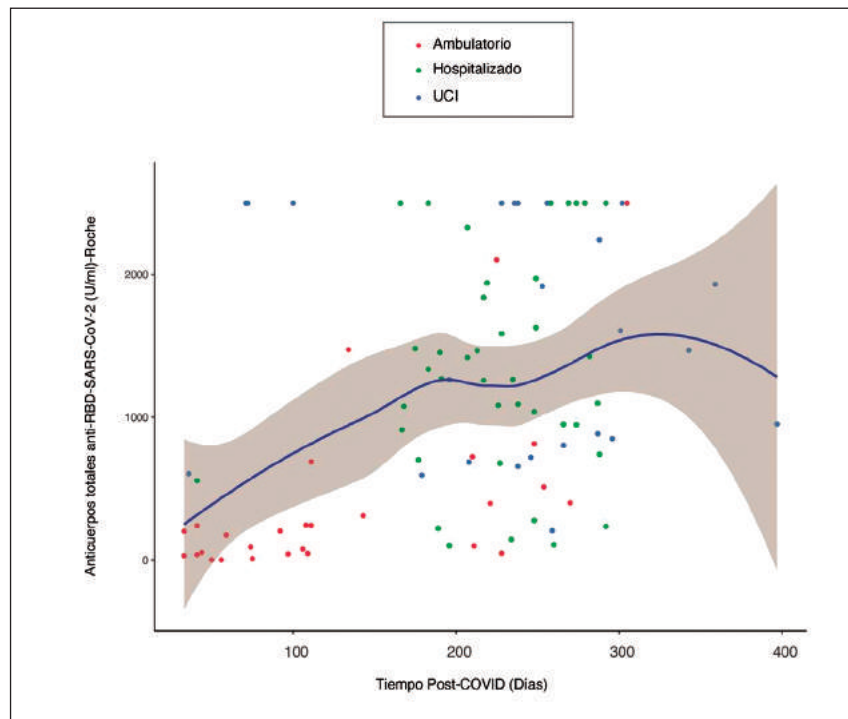


Figura 2. Anticuerpos anti-SARS-CoV-2 totales y tiempo post-COVID. La línea representa el gráfico de dispersión estimado con intervalos de confianza del 95 %. Tomado de (29).

Abreviaturas: RBD: dominio de unión al receptor; SARS-CoV-2: coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo; UCI: unidad de cuidados intensivos.

zación de los anticuerpos generados tras una primera infección puede ser significativamente reducida tras la aparición de nuevas variantes (27). Por otro lado, SARS-CoV-2 provoca respuestas de células T de memoria altamente funcionales. Los individuos que se recuperaron de COVID-19 severo presentan respuestas más fuertes; una respuesta menos intensa en pacientes con enfermedad leve, incluso en ausencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 ha sido descrita. La respuesta celular en la fase aguda muestra un fenotipo citotóxico activado, mientras que en la fase convaleciente un fenotipo de memoria (28).

Autoinmunidad en COVID-19

Varios estudios han demostrado que el SARS-CoV-2 puede actuar como desencadenante de una desregu-

lación autoinmune y/o autoinflamatoria. La producción de un amplio espectro de autoanticuerpos puede contribuir a la fisiopatología de la COVID-19 (30,31). Wang y colaboradores (32) mostraron una alta prevalencia de autoanticuerpos contra citoquinas, quimioquinas, componentes del complemento y proteínas de superficie celular en pacientes hospitalizados con COVID-19; otro estudio evidenció la presencia de autoinmunidad latente reumática, tiroidea y fosfolipídica en pacientes con COVID-19. Los pacientes con alta frecuencia de factor reumatoide, anticuerpos IgM anti- β 2-glicoproteína I y anticuerpos antinucleares (ANAs) tenían una estancia hospitalaria prolongada, requerían más vasopresores durante la hospitalización y tenían más probabilidades de desarrollar una enfermedad crítica, indicando que esta autoinmunidad latente influye en la gravedad de la COVID-19 (33). Pascolini y cola-

boradores (34) también demostraron la positividad de autoanticuerpos incluyendo ANAs en el 45 % de los pacientes con COVID-19. En otro estudio se evidenció que aproximadamente el 10 % de los pacientes con COVID-19 severo potencialmente mortal tienen anticuerpos neutralizantes contra los IFN de tipo-I (35). Además, se observó que estos autoanticuerpos tienen una mayor prevalencia después de los 60 años (36). Por tanto, la presencia de estos autoanticuerpos incrementa el riesgo de muerte por COVID-19 de manera dependiente de la edad (37). También se ha demostrado la relación de una alta mortalidad con niveles altos de anticuerpos antianexina A2 en pacientes con COVID-19 (38) y adicionalmente, el diagnóstico de diversas enfermedades autoinmunes como el síndrome de Guillain-barré (39), enfermedad de Kawasaki (4), lupus eritematoso sistémico (40), artritis reumatoide (41), enfermedad autoinmune tiroidea (42,43), síndrome antifosfolípido (44) y púrpura trombocitopénica (45) en un subgrupo de pacientes infectados con SARS-CoV-2, lo cual indica el efecto crítico y fundamental de SARS-CoV-2 sobre la inmunidad y su capacidad para desencadenar trastornos autoinmunes en sujetos genéticamente predispuestos.

Síndrome poscovid-19

Concepto y características clínicas

Aunque la mayoría de los pacientes con COVID-19 se recuperan completamente, muchos experimentan síntomas de COVID-19 después de la recuperación de la infección y otros incluso pueden desarrollar nuevos síntomas (46). Este espectro clínico que ocurre después de una infección aguda se denomina SPC, COVID-19 persistente o COVID-19 prologando (47). En octubre de 2021, la OMS publicó una definición clínica del SPC: “Enfermedad que ocurre en personas que tienen antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2; generalmente dentro de los tres meses desde el inicio de COVID-19, con síntomas y

efectos que duran al menos dos meses” (48). Una amplia variedad de síntomas crónicos/tardíos después de la infección por SARS-CoV-2 han sido descritos: pulmonares (disnea, tos, fibrosis pulmonar), cardiovasculares (dolor torácico, palpitaciones, miocardiopatía por estrés, miocarditis), hematológicos (eventos tromboembólicos), neuropsiquiátricos (dolor de cabeza, dolor crónico, fatiga, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, desequilibrio cognitivo, anosmia, paranestesia), renales (insuficiencia renal), dermatológicas y endocrinas (cetoacidosis diabética, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves) (49).

En nuestro grupo evaluamos sistemáticamente 100 pacientes con infección previa por SARS-CoV-2 (29). Los síntomas musculoesqueléticos, digestivos y neurológicos, incluida la depresión, fueron los más frecuentes en los pacientes con SPC. Un tercio de los pacientes presentaron al menos un síntoma musculoesquelético, respiratorio, gastrointestinal y neurológico simultáneamente. La artralgia y la diarrea persistieron en más del 40 % de los pacientes con el síndrome. Es importante resaltar que una hospitalización durante la fase aguda no se asoció con ninguna manifestación clínica del SPC. Además, una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis demostró que más del 20 % de los pacientes tienen fatiga/debilidad muscular, disnea, dolor y malestar, ansiedad/depresión y problemas de concentración (figura 3).

Mecanismos inmunopatológicos del síndrome poscovid

Las vías inmunopatológicas que permiten el desarrollo del SPC no son del todo conocidas. Sin embargo, diferentes mecanismos han sido propuestos (figura 4): i) daño tisular a largo plazo, ii) persistencia viral, iii) autoinmunidad, iv) inflamación patológica, y v) desregulación celular.

Anomalías radiológicas pulmonares y deficiencias funcionales han sido observadas en el SPC tres meses

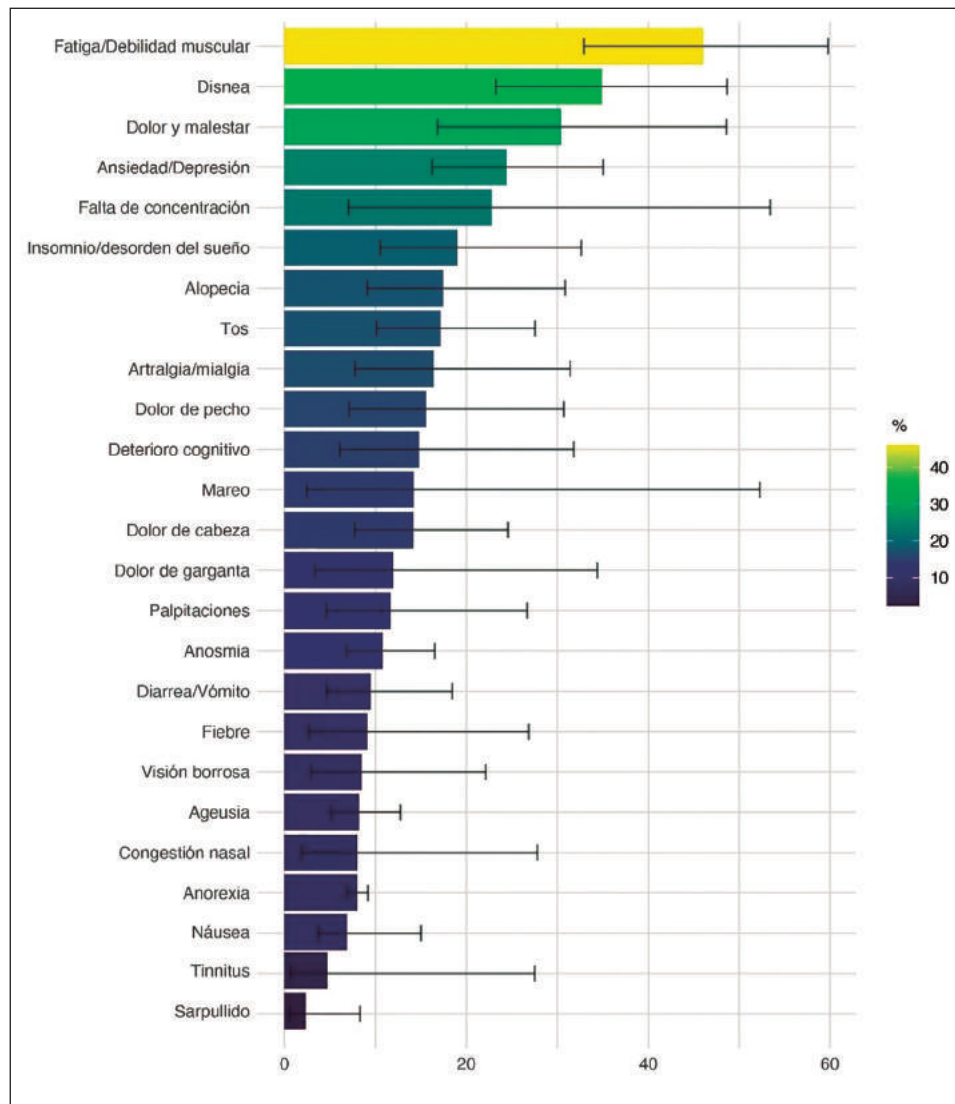


Figura 3. Manifestaciones clínicas del SPC. La barra de error representa el intervalo de confianza del 95 % estimado. Adaptado de (29).

después del alta hospitalaria, independientemente de la gravedad inicial de la enfermedad (50). Incluso seis meses después del inicio de los síntomas, las anomalías radiológicas pulmonares persisten en la mitad de los sobrevivientes de COVID-19 (51). También existe evidencia de lesión cardíaca en COVID prolongado. Tres meses después del alta hospitalaria, las anomalías

radiológicas del remodelado ventricular son evidentes en el 29 % de sobrevivientes de COVID-19 (52).

Una infección viral persistente por SARS-CoV-2 implicaría una exposición persistente al superantígeno en el huésped. El superantígeno del virus podría sobreestimular las respuestas inmunitarias e inducir bucles de

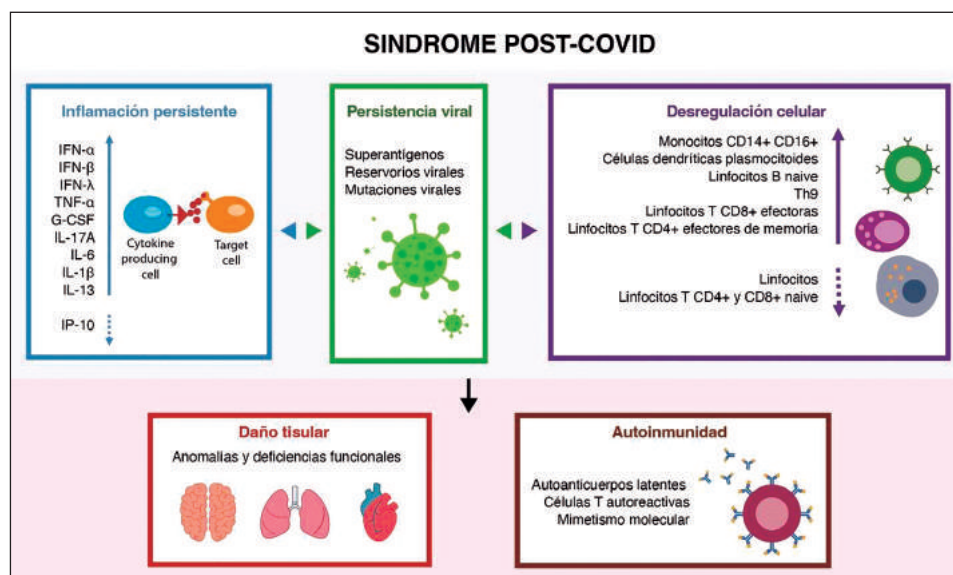


Figura 4. Mecanismos descritos en el SPC. La inflamación persistente, la persistencia viral y la desregulación inmune inducen daño tisular y autoinmunidad después de la infección por SARS-CoV-2.

Abreviaturas: CD: cluster de diferenciación; IL: interleucina; IP-10: proteína 10 inducida por interferón- γ ; IFN: interferón; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; Th: linfocito T ayudador; TNF: factor de necrosis tumoral.

retroalimentación negativa que permitan la persistencia viral (53). Vibholm y Col. (54) encontraron que el 5,3 % de los individuos seguían siendo positivos para el SARS-CoV-2 incluso 90 días después de la infección. Gaebler y colaboradores (55) detectaron ARN viral en biopsias intestinales de pacientes asintomáticos 4 meses después de la infección aguda. Adicionalmente, ARN y antígenos virales han sido detectados en muestras de la mucosa olfativa de pacientes con pérdida continua del olfato entre 110 y 196 días después de la enfermedad aguda (56).

Los principales mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de la autoinmunidad en COVID-19 son los siguientes: a) hiperactivación del sistema inmune, b) formación excesiva de trampas extracelulares de neutrófilos, y c) reactividad cruzada entre SARS-CoV-2 y componentes propios del huésped. SARS-CoV-2 presenta reactividad cruzada con antígenos intestinales, renales, pulmonares, cardíacos y cerebrales (57).

Nuestro grupo realizó un análisis longitudinal de pacientes con COVID-19 para evaluar el estado autoinmune e inmunológico asociado con el SPC (58). Los pacientes fueron seguidos durante 7 y 11 meses después de la fase aguda de COVID-19, y sus características clínicas se describen en la figura 5A. Nuestros hallazgos demostraron autoinmunidad latente y autoinmunidad manifiesta persistente en el SPC. Durante la fase aguda de la enfermedad, el 57,6 % de los pacientes presentaron al menos un autoanticuerpo (es decir, autoinmunidad latente) y el 33,3 % de los pacientes presentaron 2 o más autoanticuerpos (es decir, poliautoinmunidad latente). En el SPC, el 63,6 % de los pacientes presentaron autoinmunidad latente y el 48,5 % presentaron poliautoinmunidad latente.

En nuestro estudio el análisis de componentes principales de citoquinas y linfocitos mostró que los pacientes con SPC fueron segregados de manera independiente de los controles prepandémicos y los pacientes

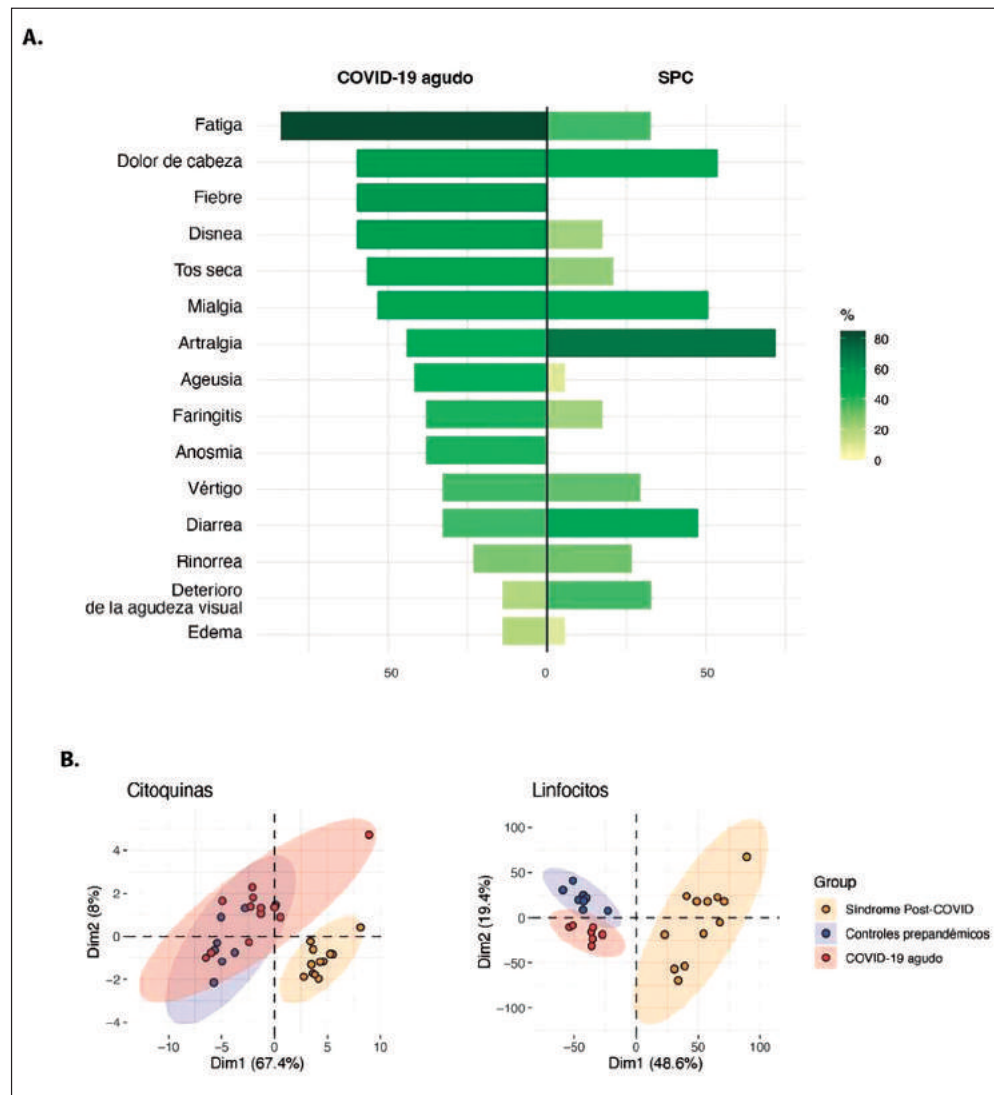


Figura 5. Características clínicas y perfil inmune del SPC. A. Síntomas del COVID-19 agudo y síndrome poscovid (SPC). B. Análisis de componentes principales de citoquinas y poblaciones celulares en controles pre pandémicos, COVID-19 agudo y SPC. Tomado de (58).

con COVID-19 agudo (figura 5B). El SPC se definió como un estado proinflamatorio caracterizado por un aumento de IFN- α , TNF- α , G-CSF, IL-17A, IL-6, IL-1 β e IL-13 y una disminución de IP-10. Con respecto a los linfocitos, las células T CD8+ efectoras, células T CD4+ efectoras de memoria, Th9 y células B naive aumentaron en el SPC, mientras que las células T

CD4+ y CD8+ naive y los linfocitos totales disminuyeron (58). Phetsouphanh y Col. (59) demostraron que pacientes con SPC tienen un aumento persistente en la frecuencia de monocitos CD14+ CD16+ y células dendríticas plasmocitoides, así como una elevación persistente en los niveles de interferón tipo I (IFN- β) y tipo III (IFN- λ) 8 meses después de la infección.

La elevación persistente de citoquinas proinflamatorias puede tener efectos sistémicos y específicos de órganos asociados con manifestaciones del SPC. Estos incluyen remodelación cardíaca alterada, arritmias cardíacas, neuroinflamación, neurodegeneración, lesión renal, resistencia periférica a la insulina y reabsorción ósea (60).

Visvabharathy y colaboradores (61) demostraron que la gravedad de los déficits cognitivos o los marcadores de calidad de vida en pacientes con Neuro-SPC están asociados con una expresión reducida de moléculas efectoras en las células T de memoria. Otros estudios han revelado diferencias significativas en múltiples poblaciones celulares de la inmunidad innata (células NK, neutrófilos y monocitos CXCR3+) y adaptativa (células T foliculares y reguladoras), perturbaciones significativas en la expresión génica y en el transcritoma de pacientes con SPC (62).

Tratamiento de COVID-19

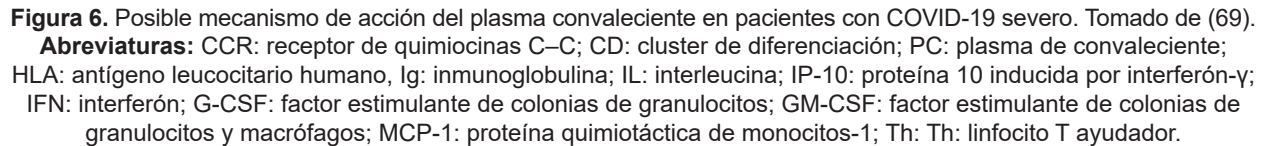
Desde la aparición de los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 en Wuhan, se inició una carrera para desarrollar tratamientos contra la COVID-19. Existen múltiples factores que determinan la selección de tratamientos para la COVID-19 como: tiempo de inicio de síntomas, manifestaciones clínicas, comorbilidades, eficacia clínica del tratamiento, disponibilidad de la opción de tratamiento, factibilidad de administrar medicamentos parenterales y prevalencia regional de las variantes de SARS-CoV-2 (63).

La COVID-19 se ha asociado con inflamación y un estado protrombótico acompañado de incremento en los valores de fibrinógeno y Dímero D (64). Los pacientes hospitalizados con COVID-19 tienen un alto riesgo de tromboembolismo (65), por lo que deben recibir tratamiento profiláctico de anticoagulantes, como heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada durante todo el tiempo de hospitalización (66).

En el primer año de la pandemia, en ausencia de otras opciones terapéuticas, el plasma de convaleciente (PC) se utilizó ampliamente. La transferencia de plasma de un paciente que se recuperó y está convaleciente de COVID-19 a una persona que actualmente padece la enfermedad tiene como objetivo crear inmunidad pasiva transitoria para combatir la infección activa (67).

La transfusión de PC proporciona actividad antiviral a través de la transferencia de anticuerpos neutralizantes y de otros componentes inmunes tales como citoquinas (68). El PC disminuye la IL-6 y aumenta el IFN- γ y la IL-10, y aumenta las células T CD4+ de memoria central, que pueden localizarse en los tejidos linfoides secundarios, para ser reactivadas por la exposición al antígeno. El PC también aumenta las células B de memoria, que pueden diferenciarse en células plasmáticas de larga vida para mantener la producción de anticuerpos a largo plazo (69) (figura 6). Las primeras experiencias de estudios observacionales no controlados sugirieron eficacia del PC, determinada por mayor supervivencia, disminución de la carga viral y mejoría radiológica (70,71). La plausibilidad de la eficacia clínica del PC estuvo dada en gran parte por la relación dosis-respuesta en un estudio de gran tamaño, con una reducción de la mortalidad a los 30 días entre los pacientes que recibieron PC con altos títulos IgG anti-SARS-CoV-2 en comparación con aquellos que recibieron PC con títulos más bajos (72). Por el contrario, el ensayo RECOVERY, un ensayo clínico aleatorizado con criterios de valoración clínicos, se detuvo prematuramente porque los títulos altos de PC no mejoraron la supervivencia en pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Reino Unido (73).

Aunque la vacunación sigue siendo la forma más efectiva de prevenir la infección por SARS-CoV-2, y debe considerarse como la primera línea de prevención, ensayos clínicos controlados aleatorizados (por ejemplo con anticuerpos monoclonales como tixagevimab y cilgavimab) siguen siendo autorizados por la FDA



Las terapias dirigidas al huésped que incluyen dexametasona (76), tocilizumab (77) y baricitinib (78) y

109

Tras sufrir una infección de COVID-19 muchas personas presentan secuelas importantes después de tres semanas del inicio de los síntomas hasta más allá de las 12 semanas. Los tratamientos varían de acuerdo con las afecciones, ya sea a nivel físico, cognitivo o neurológico. Se ha descrito el uso de oxígeno, AINES, antibióticos para la infección secundaria, entre otros (82).

Conclusiones

La respuesta inmune innata y adaptativa del huésped es un factor crítico en la conducción de la COVID-19. Los cambios en el sistema inmune podrían tener implicaciones en la recuperación a la infección por SARS-CoV-2, en la respuesta a otras infecciones y en la exacerbación de otras afecciones crónicas. Estrategias inmunoterapéuticas dirigidas tanto al virus como al control de la respuesta inmune disfuncional serán de gran utilidad para el manejo de la enfermedad aguda y del SPC.

Financiación

Este trabajo fue financiado por la Universidad del Rosario (ABN011).

Agradecimientos

Los autores agradecen a todos los miembros del CREA por sus contribuciones y fructíferos debates durante la preparación del manuscrito.

Referencias

1. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet*. 2020;395(10225):689–97.
2. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International journal of infectious diseases*. 2020;91: 264–6.
3. Team EE. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-CoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill*. 2020;25(5):200131e.
4. Rodríguez Y, Novelli L, Rojas M, De Santis M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020 ;114:102506.
5. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(10):165878.
6. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565–74.
7. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221–36.
8. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141–54.
9. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020;581(7807):215–20.
10. Li M-Y, Li L, Zhang Y, Wang X-S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis poverty*. 2020;9(1):45.
11. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJ V, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653–9.
12. van Lier D, Kox M, Santos K, van der Hoeven H, Pillay J, Pickkers P. Increased blood angiotensin converting enzyme 2 activity in critically ill COVID-19 patients. *ERJ open Res*. 2021;7(1):00848-2020.
13. Rojas M, Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Ramírez-Santana C, Anaya J-M. How Important Is the Assessment of Soluble ACE-2 in COVID-19? *Am J Hypertens*. 2021;34(3):296–7.
14. Rieder M, Wirth L, Pollmeier L, Jeserich M, Goller I, Baldus N, et al. Serum ACE2, Angiotensin II, and Aldosterone Levels Are Unchanged in Patients With COVID-19. *Am J Hypertens*. 2021;34(3):278–81.
15. Kyrou I, Randeva HS, Spandidos DA, Karteris E. Not only ACE2-the quest for additional host cell mediators of SARS-CoV-2 infection: Neuropilin-1 (NRP1) as a novel SARS-CoV-2 host cell entry mediator implicated in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):21.

16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
17. Diamond MS, Kanneganti T-D. Innate immunity: the first line of defense against SARS-CoV-2. *Nat Immunol*. 2022;23(2):165–76.
18. Zheng M, Karki R, Williams EP, Yang D, Fitzpatrick E, Vogel P, et al. TLR2 senses the SARS-CoV-2 envelope protein to produce inflammatory cytokines. *Nat Immunol*. 2021;22(7):829–38.
19. Choudhury A, Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol*. 2020;92(10):2105–13.
20. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, Williams EP, Zalduendo L, Samir P, et al. Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*. 2021;184(1):149-168.e17.
21. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021;184(4):861–80.
22. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027–34.
23. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):778–85.
24. Yan X, Chen G, Jin Z, Zhang Z, Zhang B, He J, et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG levels in relation to disease severity of COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94(1):380–3.
25. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, et al. Rapid Decay of Anti-SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1085–7.
26. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020;26(8):1200–4.
27. Tea F, Ospina Stella A, Aggarwal A, Ross Darley D, Pilli D, Vitale D, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies: Longevity, breadth, and evasion by emerging viral variants. *PLoS Med*. 2021;18(7):e1003656.
28. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell*. 2020;183(1):158-168.e14.
29. Anaya J-M, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(11):102947.
30. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the autoimmune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695.
31. Trahtemberg U, Fritzler MJ. COVID-19-associated autoimmunity as a feature of acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2021;47(7):801–4.
32. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*. 2021;595(7866):283–8.
33. Anaya J-M, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Montoya-García N, Mancera-Navarro LM, et al. Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in hospitalized patients with COVID-19. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100091.
34. Pascolini S, Vannini A, Deleonardi G, Ciordinik M, Sensoli A, Carletti I, et al. COVID-19 and Immunological Dysregulation: Can Autoantibodies be Useful? *Clin Transl Sci*. 2021;14(2):502–8.
35. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):abd4585.
36. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021;6(62):eabl4340.
37. Manry J, Bastard P, Gervais A, Voyer T Le, Rosain J, Philippot Q, et al. The risk of COVID-19 death is much greater and age-dependent with type I IFN autoantibodies. *Research Square*. 2022;rs.3rs-122906.
38. Zuniga M, Gomes C, Carsons SE, Bender MT, Cotzia P, Miao QR, et al. Autoimmunity to annexin A2 predicts mortality among hospitalised COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2100918.
39. Sansone P, Giaccari LG, Aurilio C, Coppolino F, Esposito V, Fiore M, et al. Post-Infectious Guillain-Barré Syndrome Related to SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *Life*. 2021;11(2):167.
40. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev*. 2021;20(9):102883.
41. Baimukhamedov C, Barskova T, Matucci-Cerinic M. Arthritis after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(5):e324–5.
42. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e926–35.
43. Duntas LH, Jonklaas J. COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact. *J Endocr Soc*. 2021;5(8):bvab076.

44. Tang K-T, Hsu B-C, Chen D-Y. Autoimmune and Rheumatic Manifestations Associated With COVID-19 in Adults: An Updated Systematic Review. *Front Immunol.* 2021;12:645013.
45. Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrés E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(18):e43.
46. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626–31.
47. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6.
48. Flatby AV, Himmels JPW, Brurberg KG, Gravningen KM. COVID-19: Post COVID-19 condition.[Internet]. Oslo: Noruega: Institute of Public Health; 2022 [consultado 2 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/covid-19-post-covid-19-condition-rapid-review-report-2022.pdf>
49. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144.
50. Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100463.
51. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–32.
52. Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elseyed HM, Senior J, Lalla SS, Khan-Kheil AM, et al. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2021;34(5):562–6.
53. Jacobs JLL. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19. *Med Hypotheses.* 2021;149:110538. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33621843>
54. Vibholm LK, Nielsen SSF, Pahus MH, Frattari GS, Olsen R, Andersen R, et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine.* 2021;64:103230.
55. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;591(7851):639–44.
56. de Melo GD, Lazarini F, Levallois S, Hautefort C, Michel V, Larrous F, et al. COVID-19-related anosmia is associated with viral persistence and inflammation in human olfactory epithelium and brain infection in hamsters. *Sci Transl Med.* 2021;13(596).
57. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;20(4):102792.
58. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Zapata E, Ramírez- Santana C, et al. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-COVID Syndrome. *J Infect Dis.* 2022;jiac017.
59. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022;23(2):210–6.
60. Mehndru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194–202.
61. Visvabharathy L, Hanson B, Orban Z, Lim PH, Palacio NM, Jain R, et al. Neuro-COVID long-hauler exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. *medRxiv.* 2021;2021.08.08.21261763.
62. Ryan FJ, Hope CM, Masavuli MG, Lynn MA, Mekonnen ZA, Yeow AEL, et al. Long-term perturbation of the peripheral immune system months after SARS-CoV-2 infection. *BMC Med.* 2022;20(1):26.
63. Coronavirus Disease 2019(COVID-19) Treatment Guidelines [Internet]. Natl Institutes Health. 2020 [consultado 6 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.covid-19treatmentguidelines.nih.gov/>
64. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K-L, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1116–20.
65. Nopp S, Moik F, Jilma B, Pabinger I, Ay C. Risk of venous thromboembolism in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4(7):1178–91.
66. Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, AlHamzah M, Kreuziger LB,   nle FN, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ.* 2021;375:n2400.
67. Axfors C, Janiaud P, Schmitt AM, Van't Hooft J, Smith ER, Haber NA, et al. Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: a collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1170.
68. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev.* 2020;19(7):102554.
69. Acosta-Ampudia Y, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Gallo JE, Salazar-Urbe JC, et al. COVID-19 convalescent plasma composition and immunological effects in severe patients. *J Autoimmun.* 2021;118:102598.

70. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(17):9490–6.
71. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582–9.
72. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(11):1015–27.
73. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10289):2049–59.
74. Administration USF and D. Fact sheet for healthcare providers: Emergency Use Authorization for Evusheld [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2022 [consultado 6 febrero 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/156674/download>
75. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JEJ, Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022;1–6.
76. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
77. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–45.
78. Marconi VC, Ramanan A V, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1407–18.
79. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10325):665–76.
80. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med*. 2021;27(10):1752–60.
81. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 -Preliminary Report. *Reply. N Engl J Med*. 2020;383(10): 994.
82. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026..

Recibido: 3 de marzo de 2022

Aceptado: 9 de marzo de 2022

Correspondencia:

Yeny Acosta-Ampudia.
yeny.acosta@urosario.edu.co

EL HEMOGRAMA COMO PREDICTOR EN LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Germán Campuzano Maya¹

“Sangre, pura y elocuente” (Maxwell Myer Wintrobe)

Resumen

La pandemia del nuevo coronavirus, iniciada a finales de diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, como una neumonía causada por un nuevo virus, ha creado un pandemónium en la atención médica y tiene los sistemas de salud desbordados en todo el mundo. El hemograma, una de las pruebas más solicitadas al laboratorio clínico, imprescindible en la práctica médica del día a día, en el contexto del paciente infectado por SARS-CoV-2 suministra predictores o biomarcadores que han demostrado ser eficientes como la neutrofilia, la linfopenia, la trombocitopenia, el índice neutrófilos/linfocitos, el ancho de distribución de los eritrocitos y el ancho de distribución de los monocitos para predecir la evolución del COVID-19. Además de los predictores, el hemograma provee parámetros de utilidad clínica como la hemoglobina reticulocitaria, el índice de plaquetas inmaduras y la morfología en los extendidos de sangre periférica que permiten un manejo más eficiente de la enfermedad. Se presenta una revisión de la literatura médica indexada, orientada a identificar en el hemograma predictores y herramientas de diagnóstico de utilidad en el curso de la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; hematología; hemograma; predictores.

¹ MD. Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Profesor, Ad honorem, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Expresidente y Miembro Honorario Academia de Medicina de Medellín.

BLOOD COUNT AS A PREDICTOR IN SARS-CoV-2 INFECTION

Abstract

The new coronavirus pandemic, which began in late December 2019 in Wuhan, Hubei province, China, as a pneumonia caused by a new virus, has created a pandemonium in medical care and has overwhelmed health systems around the world. The complete blood count, one of the most requested tests in the clinical laboratory, essential in day-to-day medical practice, in the context of the patient infected with SARS-CoV-2, provides predictors or biomarkers that have proven to be efficient, such as neutrophilia, lymphopenia, thrombocytopenia, the neutrophil/lymphocyte ratio, the erythrocyte distribution width, and the monocyte distribution width have been shown to be efficient in predicting the evolution of COVID-19. In addition to the predictors, the complete blood count provides clinically useful parameters such as reticulocyte hemoglobin, the immature platelet index, and morphology in peripheral blood smears that allow for more efficient management of the disease. A review of the indexed medical literature is presented, aimed at identifying useful predictors and diagnostic tools in the blood count in the course of SARS-CoV-2 infection.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; hematology; complete blood count; predictors.

Introducción

La pandemia del nuevo coronavirus, iniciada a finales de diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, como una neumonía causada por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (por su siglas en inglés Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2) (1), ha creado un pandemónium global en la atención médica. Desde su aparición a finales de diciembre 2019 hasta el 31 de enero de 2022, se han informado 373.3 millones de casos, 5.7 millones de muertes a nivel mundial (2), 5.9 millones de casos y 134 mil muertes en Colombia (3), cifras que están por debajo de la realidad debido al subregistro que se presenta en todo el mundo, ya que se estiman tres a cuatro veces las cifras reales y que continúan en aumento, muy lejos de la solución definitiva.

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de América (NIH por su sigla en inglés National Institute of Health), la infección por SARS-CoV-2, que se expresa como COVID-19, según los síntomas y signos puede ser clasificada en cinco categorías a saber: (1) Infección asintomática o presintomática: pacientes con COVID-19 confirmados con una prueba virológica que puede ser una prueba de amplificación de ácido nucleico PCR o una prueba de antígeno en personas que no presentan síntomas; (2) Enfermedad leve: pacientes con signos y síntomas de COVID-19 como fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas, vómito, diarrea y pérdida del gusto y del olfato; sin dificultad para respirar, disnea o imágenes de tórax anormales; (3) Enfermedad moderada: pacientes con afectación de las vías respiratorias bajas, evidenciada

clínica o radiológicamente, pero saturación de oxígeno ($\text{SpO}_2 \geq 94\%$ a nivel del mar; (4) Enfermedad grave: pacientes con frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones/minuto, $\text{SpO}_2 < 94\%$ a nivel del mar, una relación presión arterial parcial de oxígeno a fracción de oxígeno inspirado ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) < 300 mmHg a o compromiso pulmonar de más del 50 %; y, (5) Enfermedad crítica: pacientes con insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción multiorgánica (4), clasificación que será utilizada en el curso de la presente revisión bibliográfica.

En el mundo entero, con sistemas de salud desbordados por la pandemia por SARS-CoV-2, hay una necesidad apremiante de identificar predictores o biomarcadores clínicos y de laboratorio para la estratificación temprana del riesgo de formas graves, críticas e incluso letales de la enfermedad. En el caso del SARS-CoV-2, los predictores pueden ser clínicos o paraclínicos. Dentro de los predictores clínicos de mal pronóstico se incluyen la edad avanzada, el género masculino y las comorbilidades como hipertensión, diabetes *mellitus*, enfermedades cardiovasculares, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, nefropatías, cáncer y la inmunosupresión. Dentro de los predictores paraclínicos, además del hemograma que será analizado en esta revisión, se dispone de la proteína C reactiva, la ferritina sérica, la procalcitonina, la interleucina 6, el dímero D, el péptido natriurético de tipo cerebral (proBNP), la troponina I, la deshidrogenasa láctica y la creatinina, entre otros referenciados en la literatura médica indexada.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar los cambios que se presentan en el hemograma, una de las pruebas más solicitadas al laboratorio clínico en el curso de la infección por SARS-CoV-2, identificando los parámetros o variables analíticas que puedan utilizarse como predictores de la enfermedad y que permitan tomar decisiones oportunas orientadas a prevenir la progresión hacia formas severas de la enfermedad,

para guiar el tratamiento adecuado y el uso óptimo de los recursos médicos.

Alteraciones en el hemograma

El hemograma, con más de 375 publicaciones de análisis de su uso en COVID-19 en la literatura médica indexada, se constituye en un excelente predictor en la infección por SARS-CoV-2. Para desarrollar el tema, y por conveniencia didáctica, las alteraciones se analizarán subdividiendo arbitrariamente el hemograma de acuerdo con los parámetros relacionados con sus tres componentes básicos: los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas como el eritrograma, el leucograma y el trombograma (5). Además, se analizarán los cambios de la morfología en los extendidos de sangre periférica y los índices hematológicos de los pacientes con COVID-19.

Alteraciones en el eritrograma

Desde el punto de vista de su valor como predictor, la mayoría de los autores que han explorado los cambios en el eritrograma en pacientes con COVID-19 coinciden en que este grupo de parámetros, en particular la hemoglobina, el recuento de eritrocitos y el hematocrito no muestran cambios significativos que desplacen los valores de los diferentes parámetros más allá de los valores de referencia, y por lo tanto, no son buenos candidatos a predictores del curso de la enfermedad (6).

La infección por SARS-CoV-2 *per se*, no alcanza a desarrollar anemia (6), y cuando esta se presenta puede asociarse con una ferropenia funcional por infección crónica, por pérdida crónica de sangre (7), incluida la que se puede presentar por las múltiples flebotomías que con destino al laboratorio clínico se le practican regularmente a estos pacientes (8), porque el paciente desarrolle una anemia hemolítica mediada por anticuerpos (9,10) o por medicamentos como la cloroquina en pacientes con una enzimopatía como la deficiencia de la glucosa-6-fosfato (11) o que el paciente

tenga una anemia microangiopática (12) o una púrpura trombótica trombocitopénica (13).

De igual manera, los volúmenes corpusculares, también conocidos como los promedios de Wintrobe, como el volumen corpuscular medio, la hemoglobina corpuscular media y la concentración de la hemoglobina corpuscular media, en el caso de los pacientes con COVID-19 no tienen cambios significativos que puedan ser utilizados como trazadores de la infección.

De los nuevos parámetros eritrocitarios desarrollados en los autoanalizadores de hematología, disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos, el que más llama la atención con carácter de predictor es el ancho de distribución de los eritrocitos, (RDW por su sigla en inglés *Red blood cell Distribution Width*) que en la práctica expresa el grado de anisocitosis (tamaños diferentes) de los glóbulos rojos (5). Desde hace años se ha demostrado que el aumento del RDW está asociado con mayor morbilidad y mortalidad en enfermedad cardiovascular, tromboembolismo venoso, cáncer, diabetes, neumonía adquirida en la comunidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia hepática e insuficiencia renal, entre otras muchas situaciones médicas (14) y en la población general adulta como posible indicador de enfermedad oculta (15). Con relación al RDW como predictor en la infección por SARS-CoV-2, la mayoría de los estudios que han abordado el tema coinciden en que este se encuentra aumentado significativamente en pacientes con COVID-19 en estado grave o crítico, con los pacientes usualmente en unidad de cuidados intensivos, en comparación con los pacientes ambulatorios o con enfermedad en estados asintomáticos, leves o moderados, constituyéndose en un predictor de mal pronóstico (16), íntimamente relacionado con la gravedad de la enfermedad (17) y con la posibilidad de un desenlace mortal (18).

Otros parámetros eritrocitocitarios incorporados a los nuevos autoanalizadores de hematología, en particu-

lar los reticulocitos y la hemoglobina reticulocitaria, han sido poco estudiados en pacientes infectados por SARS-CoV-2, y los datos hasta el momento no permiten evaluarlos como predictores de la infección, pero son de utilidad clínica en el manejo de algunas de sus complicaciones. En el caso de los reticulocitos, su utilidad clínica se limita a una pocas indicaciones que podrían presentarse en pacientes en estado grave o crítico con manifestaciones de hemólisis de origen autoinmune (19), incluida la que se pueda presentar por cloroquina -cuando esta hace parte del tratamiento- (20), en donde los reticulocitos estarían característicamente elevados. Con relación a la hemoglobina reticulocitaria, un marcador de deficiencia de hierro (21), ya sea funcional por enfermedad crónica como sucede en las infecciones (22) y la SARS-CoV-2 es una de ellas, y la deficiencia de hierro clásica, por sangrado crónico como se puede presentar en estos paciente (23), incluidas las múltiples flebotomías que se les practican particularmente a pacientes con largas hospitalizaciones (8), en quienes la hemoglobina reticulocitaria estaría característicamente reducida (< 19 pg) (21).

Alteraciones en el leucograma

A lo largo de la infección por SARS-CoV-2 los leucocitos presentan alteraciones en número, distribución y morfología que puede variar con el curso y la gravedad de la infección. Las alteraciones en el leucograma del paciente con COVID-19 pueden estar relacionadas con el recuento total o diferencial de leucocitos como se analizará a continuación.

Recuento total de leucocitos

En las etapas iniciales de la infección por SARS-CoV-2 el recuento total de leucocitos (VR 4.500 a 11.000 por μL) (5) usualmente es normal o presenta cambios mínimos e inespecíficos, y las variaciones cuantitativas solo aparecen en la medida en que la enfermedad progresa a estados más avanzados o críticos (24). Con relación

al recuento de leucocitos en la infección por SARS-CoV-2 se presentan dos patrones: el patrón del paciente, en donde la infección cursa como una enfermedad viral típica con resolución después de unos días, y el patrón del paciente que no resuelve la enfermedad y esta avanza a estados graves o críticos.

La leucocitosis se presenta como resultado de la neutrofilia que sucede a la tormenta de citoquinas en las etapas iniciales cuando el virus invade el organismo y depende del inóculo, de la cepa infectante y de la respuesta inmunológica de cada individuo infectado (25). La prevalencia de los cambios en el leucograma en las etapas tempranas de los pacientes asintomáticos y manifestaciones de enfermedad no grave son escasas en la literatura médica porque simplemente más allá de las pruebas de diagnóstico no se han establecido protocolos de estudios para estos pacientes, de tal manera que se detecten las poblaciones de pacientes con mayor riesgo de cursar a una enfermedad más grave que requiera hospitalización y ponga en riesgo la vida del paciente (26).

Desde el punto de vista de la leucocitosis como predictor de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en estado grave o crítico y de acuerdo con el metaanálisis de Yamada y colaboradores, que incluyó 3.278 pacientes con COVID-19 en estado crítico, la leucocitosis asociada con elevación de la proteína C reactiva y fiebre es un predictor de mal pronóstico y de desenlace fatal (27).

Recuento diferencial de leucocitos

El recuento diferencial de leucocitos expresa en valores absolutos los cinco componentes del leucograma: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos; (5) y en el caso de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, pueden ser utilizados como predictores de gravedad de la enfermedad y de mortalidad, como se analizará en los siguientes subtítulos. Para mejor

comprensión se analizarán en forma independiente, célula por célula.

Neutrófilos

Dependiendo de la carga del inóculo, de la virulencia de la cepa y de la respuesta inmunológica del paciente, una vez que se inicia la colonización de los órganos blanco se liberan sustancias tóxicas o se destruyen las células relacionadas y causa inflamación, lo que estimula químicamente la agregación de neutrófilos y liberación de una gran cantidad de mediadores inflamatorios y citocinas (28-30), situación que lleva a una neutrofilia.

Desde el punto de vista de la neutrofilia como predictor en pacientes infectados por SARS-CoV-2, múltiples estudios han demostrado que la elevación del recuento absoluto de neutrófilos se correlaciona positivamente con la gravedad de la enfermedad y la duración de la estancia en el hospital significativamente mayor tanto en adultos (31) como en niños (32). Cuando se compara con los diferentes grupos de la INH, la neutrofilia, *per se*, en pacientes con enfermedad grave y crítica es un predictor de mal pronóstico (33), riesgo que se potencia cuando concomitantemente el paciente desarrolla linfopenia, como se analizará más adelante. Finalmente, al momento de evaluar la neutrofilia en un paciente con COVID-19, hay que recordar la posibilidad de estar frente a un paciente con una infección bacteriana superpuesta (34), situación que se puede presentar en pacientes con estancias prolongadas en la unidad de cuidados intensivos y que agrega un factor más de mal pronóstico (24). Durante este período y en el curso de la enfermedad también se presentan alteraciones morfológicas de los neutrófilos, alteraciones que serán analizadas más adelante.

Además de la neutrofilia en algunos pacientes, usualmente en aquellos críticamente enfermos, íntimamente relacionados con la tormenta de citocinas o la sobrein-

fección concomitante, se puede encontrar desviación a la izquierda o reacción leucoeritroblástica con la presencia de bandas, metamielocitos y eritroblastos (35) y elevación del ancho de distribución de los neutrófilos (NDW por su sigla en inglés de *Neutrophil volume Distribution Width*), un nuevo parámetro derivado de los autoanalizadores de hematología, de utilidad en el estudio de los procesos infecciosos agudos (36) y, que en el caso de la infección por SARS-CoV-2 -aunque hasta el momento no hay informes en la literatura médica indexada- podría estar presente en pacientes críticamente enfermos, particularmente en aquellos con sepsis asociada.

Solo para enunciarlo, como un hallazgo hematológico descrito en la infección por SARS-CoV-2 relacionado con el recuento de los neutrófilos es el desarrollo de agranulocitosis (< 1.000 neutrófilos por μL) en la etapa de recuperación en un paciente que estuvo en estado crítico (37).

Eosinófilos

Con los eosinófilos como predictores de la infección por SARS-CoV-2 se presentan dos posibilidades: la eosinofilia y la eosinopenia. La eosinofilia (> 500 eosinófilos por μL) representa un factor de buen pronóstico, con un curso clínico más leve y mejores resultados de la enfermedad en comparación con aquellos sin eosinofilia (38). Contario a la eosinofilia, la mayoría de los pacientes con enfermedad grave o crítica tiene eosinopenia (< 100 eosinófilos por μL) de acuerdo con el metaanálisis de Zhang y colaboradores que incluyó 4.663 pacientes gravemente enfermos. El 58,4 % de los pacientes presenta eosinopenia profunda (39). La eosinopenia como predictor de la infección por SARS-CoV-2 es un importante indicador de severidad de la enfermedad (40) y un predictor de muerte en pacientes de la unidad de cuidados intensivos más que una causa de ingreso a la misma (41). De otro lado, el recuento de eosinófilos se normaliza en la medida en que el pa-

ciente se va recuperando, por lo que puede ser considerado como un predictor de mejoría y recuperación en pacientes con COVID-19 (42).

Basófilos

Revisada la literatura médica indexada hay poca información sobre los basófilos en pacientes con COVID-19. De acuerdo con Tong y colaboradores, los basófilos en pacientes con COVID-19 en pacientes no sobrevivientes comparados con sobrevivientes, disminuyen significativamente, llegando a desaparecer del recuento diferencial del hemograma (43). Solo un grupo de investigadores, Murdaca y colaboradores, considera que la desaparición de los basófilos en el recuento diferencial de leucocitos en pacientes con COVID-19 podría ser un predictor de mal pronóstico (44).

Linfocitos

El papel de los linfocitos es vital en los pacientes con COVID-19 y las variaciones en sangre periférica han demostrado en múltiples estudios su potencial como predictor en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (45-48).

La linfopenia en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 se produce al menos por dos vías: por invasión directa de linfocitos por SARS-CoV-2, posible gracias a la presencia de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en estas células y posterior lisis celular, y por la atrofia de los órganos linfáticos secundarios a través de la intensa actividad de las citocinas, como la interleucina-4, la interleucina-6 y la interleucina-10 que interrumpen el recambio linfocitario, y aumenta la apoptosis de estas células (49). Es claro que la disminución de linfocitos está inversamente relacionada con la carga de ARN del SARS-CoV-2, por lo que la linfopenia es más acusada en las formas graves, con las subpoblaciones de linfocitos T CD4+ y T CD8+ reducidas significativamente en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos (49-52).

Los linfocitos son indispensables en el aclaramiento viral. La linfopenia se entiende como un factor pronóstico negativo dado que los pacientes que no sobreviven tienen un descenso profundo de linfocitos T CD4+ (49). Además, la linfopenia aumenta el riesgo de muerte durante la hospitalización y, según un metaanálisis de Zhao y colaboradores, que incluyó 2.282 pacientes, se estima que la linfopenia al momento del diagnóstico triplica el riesgo de progresión hacia enfermedad grave, denotando así su carácter predictivo (45).

Monocitos

En relación con los monocitos en pacientes con SARS-CoV-2, los informes son conflictivos, cuando para algunos autores hay monocitosis (> 900 monocitos por μL) (53,54) otros no encuentran variaciones significativas en el recuento (55), y unos pocos informan monocitopenia (< 300 monocitos por μL) (56), por lo que no son un buen candidato como predictor en la infección por SARS-CoV-2, esto no significa que no tengan un papel importante en la infección en relación con los cambios morfológicos de los monocitos.

Como se anticipó, dentro de los nuevos parámetros de los autoanalizadores de hematología relacionados con los monocitos está el ancho de distribución de monocitos (MDR por su sigla en inglés *Monocyte Distribution Width*) que representa los cambios en la distribución del tamaño de los monocitos (5), describe los cambios en el tamaño de los monocitos y puede indicar la progresión de una infección localizada a una infección sistémica (57), superior a la proteína C reactiva, la interleuquina-6 y el recuento de leucocitos para predecir la sepsis (58). En el caso de la infección por SARS-CoV-2, un estudio reciente ha demostrado que la combinación del MDW elevado (≥ 20) y el índice de neutrófilos/linfocitos (NLR) reducida ($< 3,2$) es más eficiente para identificar COVID-19 y puede usarse para distinguir la infección por SARS-CoV-2 de la infección por influenza y otras infecciones de las vías respiratorias superiores (59).

Alteraciones en el trombograma

En el trombograma derivado de los nuevos autoanalizadores de hematología no solo se informa el recuento de las plaquetas, sino que se incluyen nuevos parámetros que, como el volumen medio plaquetario (VMP por la sigla en inglés *Mean Platelet Volume*), el ancho de distribución de las plaquetas (PDW por la sigla en inglés *Platelet Distribution Width*) y el índice de plaquetas inmaduras (5) han demostrado ser de utilidad en el manejo de los pacientes con COVID-19.

Después de la neutrofilia y de la linfopenia, la trombocitopenia es el hallazgo más importante en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 (60-64).

Se han propuesto algunos posibles mecanismos para el desarrollo de la trombocitopenia en el curso de la infección por SARS-CoV-2 (65). El virus puede infectar directamente las células hematopoyéticas y estromales de la médula ósea, inhibiendo su crecimiento e induciendo la apoptosis (66,67), las plaquetas pueden ser activadas por complejos antígeno-anticuerpo virales o por respuesta inflamatoria del huésped y estas plaquetas activadas son removidas de la circulación por el sistema reticuloendotelial con reducción del número de plaquetas circulantes. (68) Los pacientes que desarrollan coagulación intravascular diseminada, usualmente con enfermedad crítica, pueden consumir plaquetas y reducir su concentración en la circulación sanguínea (66). Además de los mecanismos citados, es pertinente recordar que normalmente los megacariocitos migran a los pulmones desde donde producen hasta el 50 % de las plaquetas circulantes (69) y que en el caso de la infección por SARS-CoV-2, estos pueden ser destruidos allí (62).

La mayoría de los pacientes en sus estados iniciales tienen recuento de plaquetas dentro de los valores de referencia (150.000 a 450.000 por μL). En uno de los estudios de Wuhan se encontró que la trombocitope-

nia (< 150.000 por μL) al ingreso se asoció con un riesgo 4,24 veces mayor de mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (70). En la medida en que el paciente avanza hacia estados más graves, las plaquetas continúan descendiendo en proporción con la gravedad y en estos casos se relaciona con un mayor riesgo de desenlaces mortales (62). Por el contrario, la recuperación de la trombocitopenia en pacientes con COVID-19 puede significar una mejora clínica inminente (70).

Frente a un paciente con COVID-19 con trombocitopenia hay que considerar otras causas diferentes a la infección por SARS-CoV-2 como son la trombocitopenia por heparina, especialmente en pacientes críticos o con tratamiento ECMO (por su sigla en inglés *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*), en donde el paciente debe estar heparinizado (71). Además, aunque solo se han descrito unos pocos casos, es importante reconocer la pseudotrombocitopenia por satelitismo plaquetario relacionado con el anticoagulante EDTA, utilizado para la muestra del hemograma, fenómeno que se ha informado en pacientes con COVID-19 (72).

Contrario a la trombocitopenia, algunos pacientes con COVID-19 presentan trombocitosis (> 450.000 por μL) moderada (plaquetas > 450.000 y $< 1.000.000$ por μL) como un fenómeno de rebote una vez que se ha resuelto la enfermedad, similar a lo que sucede con otras enfermedades virales (73). De acuerdo con Lucijanic y colaboradores, la trombocitosis reactiva se presenta en 4,6 % con recuentos entre 450.000 y 6.000.000 por μL y 1,1 % con recuentos superiores a 600.000 plaquetas por μL (74). También se ha descrito trombocitosis por el uso del biológico ruxolitinib en el manejo de pacientes con COVID-19 (75).

Respecto a los otros parámetros plaquetarios derivados de los autoanalizadores de hematología y la infección por SARS-CoV-2, con relación al volumen medio plaquetario (VMP por la sigla en inglés *Mean Platelet*

Volume) y el ancho de distribución de las plaquetas (PDW por la sigla en inglés *Platelet Distribution Width*) no hay información suficiente para postularlos como predictores en la infección por SARS-CoV-2. Las plaquetas reticuladas, también conocidas como fracción de plaquetas inmaduras o reticuloplaquetas, son plaquetas jóvenes, de 1 a 2 días, que se caracterizan por una alto contenido de ARN (76), lo que en la práctica refleja un aumento de la trombopoyesis y en la clínica se correlaciona con condiciones inflamatorias activas y severas (77) y puede servir como un predictor de progresión a un estado severo de la enfermedad y desenlaces fatales en pacientes críticos con COVID-19 (78-81), íntimamente relacionadas con aumento del riesgo cardiovascular (79) y desenlace fatal cuando el paciente tiene una sepsis sobreagregada (81).

En la figura 1 a manera de resumen, se presenta el perfil dinámico de cinco parámetros hematológicos (recuento de leucocitos, recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, índice neutrófilos/linfocitos y recuento de plaquetas en enfermedad no severa *versus* enfermedad severa (82).

Alteraciones en el extendido de sangre periférica

El examen del extendido de sangre periférica sigue siendo una parte crucial en la evaluación hematológica; a menudo puede ayudar al diagnóstico de muchas afecciones y en el caso de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 este estudio es muy rico en hallazgos.

La morfología de los eritrocitos en pacientes con COVID-19 en etapas tempranas usualmente se conserva, solo en pacientes con enfermedad grave o crítica puede haber cambios morfológicos, generalmente relacionados con complicaciones de la enfermedad. Dentro de estas podría verse hipocromía cuando se desarrolla deficiencia de hierro, policromatofilia cuando hay un componente hemolítico mediado inmunológicamente

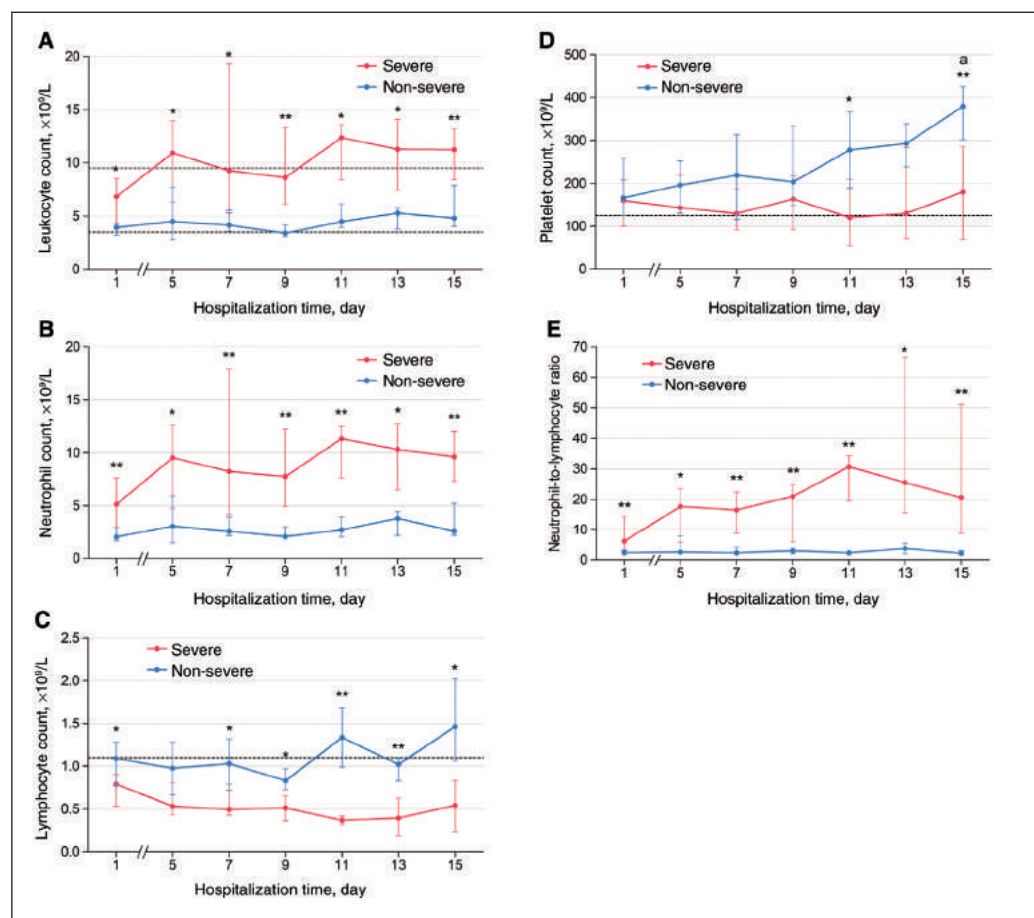


Figura 1. Cambios dinámicos en parámetros hematológicos vitales en pacientes con COVID-19. Los gráficos de línea de tiempo muestran el perfil dinámico de cinco parámetros hematológicos (recuento de leucocitos, recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, índice neutrófilos/linfocitos y recuento de plaquetas) en 31 pacientes hospitalizados con COVID-19 (14 casos graves y 17 casos no graves). Las líneas discontinuas indican el límite normal superior o inferior de cada parámetro. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ para severa versus. pacientes no graves en el mismo punto de tiempo $p < 0,01$ para el día 15 vs. día 1 después del ingreso en pacientes no graves. Tomado de Ding X, Yu Y, Lu B, *et al.* Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med 2020; 58:1365-1371. 10.1515/cclm-2020-0411 [82].

(9,10) o en pacientes que, teniendo una enzimopatía, por ejemplo una deficiencia de glucosa-6-fosfato, reciben cloroquina como parte de tratamiento (11). Los esquistocitos se presentan en pacientes con coagulación intravascular diseminada (83), en pacientes con anemia microangiopática (12) y en pacientes con purpura trombótica trombocitopénica (13). Así como los parámetros eritrocitarios no tienen carácter de pre-

dicator, el papel de los cambios en la morfología de los eritrocitos no va más allá de su relación con las complicaciones previamente citadas y su reconocimiento en el proceso del diagnóstico.

Los cambios morfológicos de neutrófilos en la infección por SARS-CoV-2 son proporcionales a las respuestas a las citocinas y al grado de la inflamación y

al curso de la enfermedad. En los primeros días se observan neutrófilos hipergranulares con la presencia de granulaciones tóxicas como las que se presentan en los casos de neutrofilia por infección. En los caso graves o críticos de COVID-19 los neutrófilos tiene grandes cambios morfológicos en donde se incluyen alteraciones en el tamaño, que aumenta coincidiendo con la anisocitosis (diferentes tamaños) que el autoanalizador de hematología informa como el ancho de distribución de los neutrófilos, previamente analizado; el citoplasma de los neutrófilos pierde los gránulos propios de la célula y se observan neutrófilos agranulares y vacuolados en el citoplasma y en el núcleo picnocitosis, retracción del núcleo con condensación de la cromatina, cariólisis, disolución del núcleo y cariorexis, frag-

mentación del núcleo que producen neutrófilos bizarros con formación de pseudo-Pelger-Hüet, neutrófilos en anillo, neutrófilos en U, neutrófilos monolobulados y restos de neutrófilos en disolución, entre otras formas que se presentan como efecto citopático del virus (84). También es posible observar precursores mieloides, como mielocitos y metamielocitos, y eritroblastos, dentro de una reacción leucoeritroblástica (35).

En la figura 2 se muestran algunas de las alteraciones morfológicas que se presentan en los neutrófilos de pacientes con COVID-19 (84).

Los cambios morfológicos en los linfocitos son menos llamativos que los que se observan en los neutrófilos,

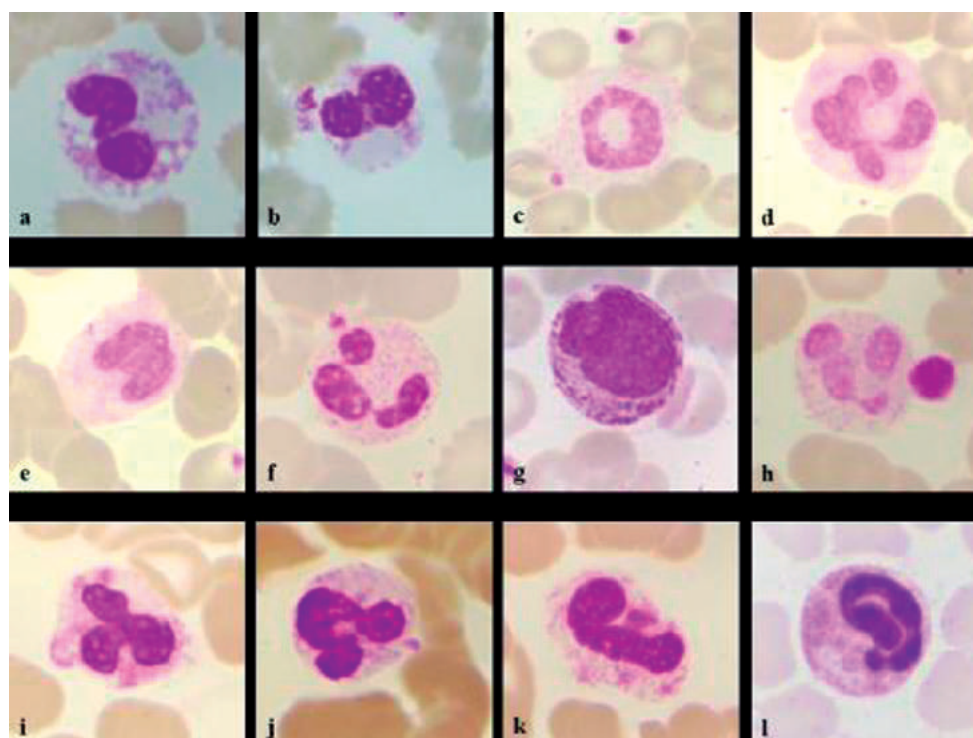


Figura 2: Cambios en los neutrófilos. Neutrófilo con vacuolas intracitoplasmáticas (a), neutrófilo con núcleos de pseudo-Pelger-Hüet (b), neutrófilo con núcleos en anillo (c), maza (d), neutrófilo monolobulado (e), neutrófilo en palillo de tambor con satelitismo plaquetario (f), precursor mieloide (g), neutrófilo hipogranulado con plaqueta gigante (h), neutrófilo tripolar (i), neutrófilo en forma de "U" (j), neutrófilo similar a un feto (k), neutrófilo con nucleoplasma alargado (l). (Coloración de Leishman, 100X). Tomado de Santosh T, Shankaralingappa A. Peripheral smear in COVID 19: a case report. Hematol Transfus Cell Ther 2021. 10.1016/j.htct.2021.02.011 [84].

pero no menos importantes. Lo primero que se presenta, unos días después del contacto viral, es la presencia de “linfocitos atípicos”, caracterizados por mayor tamaño con relación a los linfocitos normales, aumento de la basofilia citoplasmática y cambios en el núcleo, que en los casos de enfermedad grave o crítica puede tener formas plasmocitoides, linfocitos con vacuolas citoplasmáticas, evaginación y plegamiento del del núcleo, linfocitos con lobulaciones nucleares y linfocitos grandes con granularidad aumentada, conocido como “aspecto monocitoides” por su gran parecido con un monocito (84).

En la figura 3 se muestran algunas de las alteraciones morfológicas que se presentan en los linfocitos de pacientes con COVID-19 (84).

Las manifestaciones de los monocitos, que como los otros cambios en el extendido de sangre periférica no son patognomónicos de la infección por SARS-CoV-2, son muy llamativas y expresan la gravedad de la enfermedad. Como las demás células, uno de los hallazgos más llamativos en los monocitos es la anisocitosis con la presencia de monocitos grandes alternando con otros más pequeños o de tamaño normal que el autoanalizador de hematología informa como el ancho de distribución de los monocitos, previamente analizado. Aparte de ser más grandes que los monocitos normales, se observa que muestran un contorno de citoplasma irregular con vacuolización citoplasmática e intranuclear, núcleos prominentes en herradura o en forma de anillos (84).

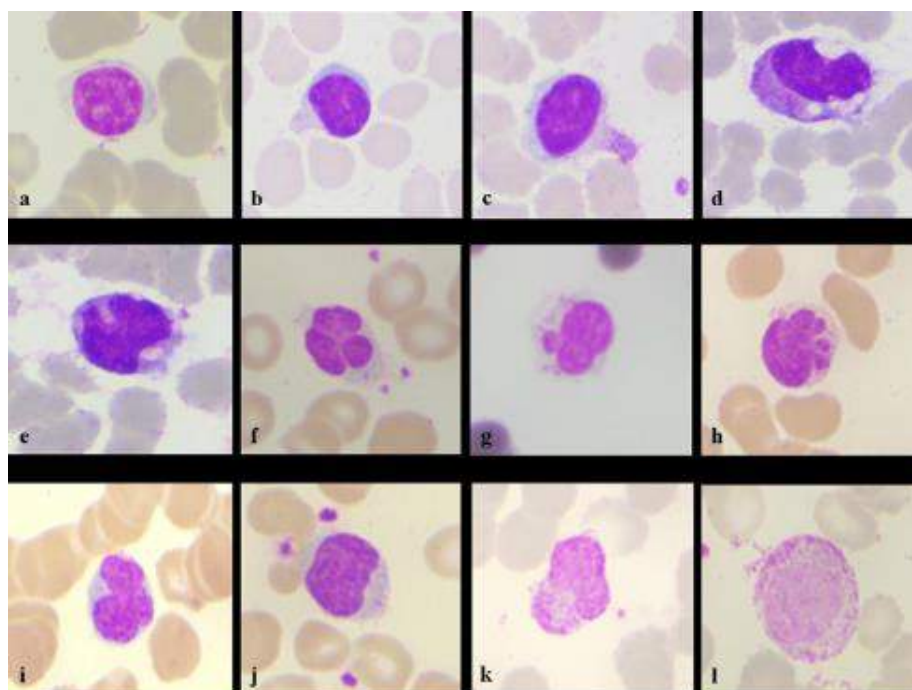


Figura 3. Cambios en los linfocitos. Linfocitos pequeños normales (a), linfocito con evaginación citoplasmática (b), linfocito con vaina citoplasmática (c), linfocitos plasmocitoides con vacuolas citoplasmáticas (d), linfocito con pliegue interno del núcleo (e), linfocito con ampollas nucleares y satelitismo de plaquetas (f,g), linfocito con ampollas múltiples t (h), linfocito con lobulaciones nucleares (i), linfocito con membrana nuclear irregular y satelitismo de plaquetas (j), linfocito con vaina citoplasmática y granularidad (k), linfocito grande con granularidad aumentada (l). (Coloración de Leishman, 100X). Tomado de Santosh T, Shankaralingappa A. Peripheral smear in COVID 19: a case report. *Hematol Transfus Cell Ther* 2021. 10.1016/j.htct.2021.02.011 [84].

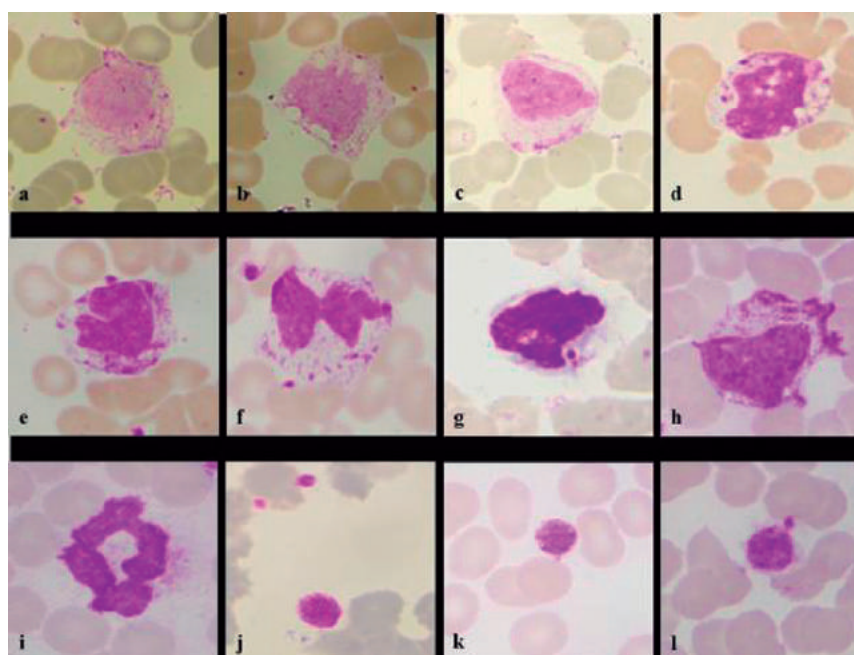


Figura 4. Cambios en los monocitos y plaquetas. Monocitos que muestran un contorno de citoplasma irregular (a), monocitos con vacuolización citoplasmática (b), monocitos con vesícula nuclear (c), monocitos vacuolización intracitoplasmática e intranuclear (d), monocitos con núcleos en herradura (e), monocitos bilobulados y satelitismo plaquetario y (f), monocitos con plaquetas engullidas (g), monocitos con aumento de la granularidad citoplasmática (h), monocitos con núcleo en anillo (i) plaquetas gigantes (k) plaquetaria gigante con satelitismo (l). (Coloración de Leishman, 100X). Tomado de Santosh T, Shankaralingappa A. Peripheral smear in COVID 19: a case report. Hematol Transfus Cell Ther 2021. 10.1016/j.htct.2021.02.011 [84].

En la figura 4 se muestran algunas de las alteraciones morfológicas que se presentan en los neutrófilos de pacientes con COVID-19 (84).

Los cambios en la morfología de las plaquetas usualmente se presentan en pacientes críticos y consisten en anisocitosis plaquetaria (diferentes tamaños) que el autoanizador de hematología entrega como ancho de distribución de las plaquetas y la presencia de plaquetas gigantes (megatrombocitos) hipogranulares y vacuoladas (84).

Índices hematológicos

En los últimos años, tratando de mejorar el desempeño de las pruebas de diagnóstico se han replanteado

el uso de marcadores de diagnóstico más sencillos y accesibles y los índices, también llamados relaciones o “ratio”, relacionados con el hemograma son un buen ejemplo de estos avances. Como una buena práctica médica, los laboratorios clínicos deberían incluir en los informes del hemograma, como un valor agregado, los índices que de acuerdo con literatura médica indexada han demostrado utilidad clínica en el manejo del COVID-19 como el índice neutrófilos/linfocitos y el índice plaquetas/linfocitos.

Índice neutrófilos/linfocitos

El índice neutrófilos/linfocitos (NLR por su sigla en inglés *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio*) descrito en 2001 (85), rápidamente se posicionó en la práctica clínica

como una prueba sencilla y al alcance de la mayoría de los médicos, de la inflamación sistémica y del estado de estrés en pacientes en estado crítico. El NLR aumentado (> 3) es un factor de riesgo de mortalidad en varias enfermedades, como fracturas de cadera (86), infección (87), enfermedades malignas (88), infarto agudo de miocardio (89) y polimiositis y dermatomiositis (90), entre otras enfermedades. Con respecto al desempeño del NLR en pacientes infectados por SARS-CoV-2 se ha evidenciado que su elevación se asocia con la gravedad, la progresión de la enfermedad y la mortalidad en pacientes críticamente enfermos (91-104), con un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares graves y desenlace fatal (97), inflamación pulmonar severa con desenlace fatal (98) y predictor independiente de mal pronóstico al momento del diagnóstico (94,99,100). Xu y colaboradores, encontraron que por cada unidad de aumento del NLR, el riesgo de muerte en el hospital aumenta en un 8%, es decir, los pacientes con NLR elevado tienen un mayor riesgo de muerte durante la hospitalización siendo el riesgo de muerte en los hombres mayor que en las mujeres (105). Por lo tanto, en el caso de la infección por COVID-19, el NLR aumentado significativamente indica un mal pronóstico y mayor gravedad de los pacientes. (106). A medida que la infección empeora y ocurren otras infecciones bacterianas, el número de neutrófilos aumenta significativamente, mientras que el recuento de linfocitos sigue disminuyendo (106,107).

A manera de resumen, en la figura 1 se muestra comportamiento de los linfocitos, los neutrófilos, los linfocitos, las plaquetas y el índice neutrófilos/linfocitos (NLR) en pacientes con enfermedad severa *versus* enfermedad no severa (82).

Índice plaquetas/linfocitos

El índice plaquetas/linfocitos, también conocido como PLR (por la sigla en inglés Platelet to Lympho-

cyte Ratio) se refiere a la proporción de plaquetas a linfocitos, que puede reflejar el grado de inflamación en el cuerpo humano, está relacionado con la tormenta de citoquinas y desde el punto de vista clínico es similar al índice NLR (108). El PLR elevado al diagnóstico es predictor independiente de una mayor estancia hospitalaria y mal pronóstico en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (108).

Conclusiones

El hemograma es una de las pruebas más solicitadas al laboratorio clínico, ya que es imprescindible en la práctica médica del día a día. En el contexto del paciente infectado por SARS-CoV-2 suministra al médico predictores que han demostrado ser eficientes como la neutrofilia, la linfopenia, la trombocitopenia, el índice neutrófilos/linfocitos, el ancho de distribución de los eritrocitos y el ancho de distribución de los monocitos, además de proporcionar parámetros de utilidad clínica como el eritrograma, la hemoglobina reticulocitaria, el índice de plaquetas inmaduras y el estudio de la morfología en los extendidos de sangre periférica que le permiten al médico un mejor manejo de la enfermedad, y a los sistemas de salud ser más eficientes y racionales. Lograr el mejor uso del hemograma implica de la comunidad médica educación continua para incorporar los nuevos conocimientos y a los laboratorios clínicos, como una buena práctica, la puesta en marcha de programas de modernización de equipos e incorporación de nuevos parámetros y la recuperación de viejos parámetros, como el extendido de sangre periférica, cada vez más ausente en la práctica diaria.

Agradecimientos

Expreso agradecimiento al Dr. Óscar Osio Uribe, médico internista y epidemiólogo clínico, por la acuciosa revisión del manuscrito y sus valiosas contribuciones al mismo.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727-733.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Covid19.who.int. 2022 [Consultado 31 enero 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
3. República de Colombia, Instituto Nacional de Salud (INS). Coronavirus Colombia [Internet]. Ins.gov.co. 2022 [consultado 31 enero 2022]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>,
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. [Internet]. National Institutes of Health. 2022 [consultado 31 enero 2022]. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
5. Campuzano-Maya G. Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. *Medicina & Laboratorio*. 2007;13:551-550.
6. Urbano M, Costa E, Galdes C. Hematological changes in SARS-CoV-2 positive patients. *Hematol Transfus Cell Ther* 2022;.
7. Taneri PE, Gomez-Ochoa SA, Llanaj E, Raguindin PF, Rojas L, Roa-Díaz ZM, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2020;35:763-773.
8. Thavendirathan P, Bagai A, Ebidia A, Detsky AS, Choudhry NK. Do blood tests cause anemia in hospitalized patients? The effect of diagnostic phlebotomy on hemoglobin and hematocrit levels. *J Gen Intern Med*. 2005;20:520-524.
9. Maslov DV, Simenson V, Jain S, Badari A. COVID-19 and cold agglutinin hemolytic anemia. *TH Open*. 2020;4(3):e175-e177.
10. Liput JR, Jordan K, Patadia R, Kander E. Warm autoimmune hemolytic anemia associated with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Cureus*. 2021;13:e14101.
11. Aguilar J, Averbukh Y. Hemolytic anemia in a Gucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient patient receiving hydroxychloroquine for COVID-19: A case report. *Perm J*. 2020;24:20.158.
12. Sweeney JM, Barouq M, Krause GJ, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Gil MR. Evidence for secondary thrombotic microangiopathy in COVID-19. *medRxiv* 2020;2020.10.20.20215608.
13. Tehrani HA, Darnahal M, Vaezi M, Haghighi S. COVID-19 associated thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). A case series and mini-review. *Int Immunopharmacol*. 2021;93:107397.
14. Salvagno GL, Sanchis-Gomar F, Picanza A, Lippi G. Red blood cell distribution width: A simple parameter with multiple clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52:86-105.
15. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65:258-265.
16. Wang C, Zhang H, Cao X, et al. Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19. *Ann Transl Med*. 2020;8:1230.
17. Henry BM, Benoit JL, Benoit S, et al. Red blood cell distribution width (RDW) predicts COVID-19 severity: A prospective, observational study from the Cincinnati SARS-CoV-2 Emergency Department Cohort. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(9):618.
18. Soni M, Gopalakrishnan R. Significance of RDW in predicting mortality in COVID-19-An analysis of 622 cases. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(4):O221-O223.
19. Sahu KK, Borogovac A, Cerny J. COVID-19 related immune hemolysis and thrombocytopenia. *J Med Virol*. 2021;93:1164-1170.
20. Kuipers MT, van Zwieten R, Heijmans J, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency-associated hemolysis and methemoglobinemia in a COVID-19 patient treated with chloroquine. *Am J Hematol*. 2020;95:E194-E196.
21. Campuzano-Maya G, Guevara-Arismendi NM. Hemoglobina reticulocitaria: un nuevo parámetro del hemograma de gran valor en el diagnóstico y manejo de la eritropoiesis deficiente en hierro. *Medicina & Laboratorio*. 2015;21:11-42.
22. Mitsuiki K, Harada A, Miyata Y. Reticulocyte hemoglobin content in hemodialysis patients with acute infection. *Clin Exp Nephrol*. 2004;8:257-262.
23. Fernández R, Tubau I, Masip J, Muñoz L, Roig I, Artigas A. Low reticulocyte hemoglobin content is associated with a higher blood transfusion rate in critically ill patients: a cohort study. *Anesthesiology*. 2010;112:1211-1215. 1
24. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol*. 2020;95:E131-E134.
25. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020;108:17-41.
26. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:948 e941-948 e943.
27. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020;509:235-243.

28. Bunte K, Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20. .
29. Dutzan N, Abusleme L. T Helper 17 Cells as Pathogenic Drivers of Periodontitis. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1197:107-117.
30. Kosmeri C, Koumpis E, Tsabouri S, Siomou E, Makis A. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2020;67:e28745.
31. Keski H. Hematological and Inflammatory Parameters to Predict the Prognosis in COVID-19. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2021;37(4):534-542.
32. Shahin W, Rabie W, Alyosof O, Alasiri M, Alfaki M, Mahmoud E, et al. COVID-19 in children ranging from asymptomatic to a multi-system inflammatory disease: A single-center study. *Saudi Med J.* 2021;42(3):299-305.
33. Meizlish ML, Pine AB, Bishai JD, Goshua G, Nadelmann ER, Simonov M, et al. A neutrophil activation signature predicts critical illness and mortality in COVID-19. *Blood Adv.* 2021;5(5):1164-1177.
34. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1063-1069.
35. Mitra A, Dwyre DM, Schivo M, et al. Leukoerythroblastic reaction in a patient with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020;95(8):999-1000.
36. Chaves F, Tierno B, Xu D. Neutrophil volume distribution width: a new automated hematologic parameter for acute infection. *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130(3):378-380.
37. Lutfi F, Benyounes A, Farrukh N, Bork J, Duong V. Agranulocytosis Following COVID-19 Recovery. *Cureus.* 2020;12(7):e9463.
38. Karimi Shahri M, Niazkar HR, Rad F. COVID-19 and hematology findings based on the current evidences: A puzzle with many missing pieces. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(2):160-168.
39. Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020;80(6):1-7.
40. Huang R, Xie L, He J, Dong H, Liu T. Association between the peripheral blood eosinophil counts and COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(23):e26047. 1
41. Xuan W, Jiang X, Huang L, Pan S, Chen C, Zhang X, et al. Predictive value of eosinophil count on COVID-19 disease progression and outcomes, a retrospective study of Leishenshan Hospital in Wuhan, China. *J Intensive Care Med.* 2022;37(3):359-365.
42. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained lopinavir-combined regimen and the increase of eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis* 2020;95:183-191.
43. Tong X, Cheng A, Yuan X, Zhong X, Wang H, Zhou W, et al. Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1236.
44. Murdaca G, Di Gioacchino M, Greco M, Borro M, Paladini F, Petrarca C, et al. Basophils and mast cells in COVID-19 pathogenesis. *Cells* 2021;10(10):2754.
45. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:131-135.
46. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care.* 2020;8:36.
47. Zabolli E, Majidi H, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Asgarian-Osman H, Larijani LV, et al. Lymphopenia and lung complications in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): A retrospective study based on clinical data. *J Med Virol.* 2021;93(9):1524-5431.
48. Ziadi A, Hachimi A, Admou B, Hazime R, Brahim I, Douirek F, et al. Lymphopenia in critically ill COVID-19 patients: A predictor factor of severity and mortality. *Int J Lab Hematol* 2021;43(1):e38-e40.
49. Allegra A, Di Gioacchino M, Tonacci A, Musolino C, Gangemi S. Immunopathology of SARS-CoV-2 infection: Immune cells and mediators, Prognostic factors, and immune-therapeutic implications. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4782.
50. Garcia LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:1441.
51. Javanian M, Bayani M, Shokri M, Sadeghi M, Babazadeh A, Yaganeh B, et al. Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study. *Rom J Intern Med.* 2020;58(3):161-167.
52. Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, De Mel S, Abey-suriya V, Seneviratne SL. Hematological abnormalities in COVID-19: A narrative review. *Am J Trop Med Hyg.* 2021;104(4):1188-1201.
53. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev.* 2020;7(6):998-1002.
54. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, Quian H, et al. Frontline Science: COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):13-22.
55. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020;55:102763.

56. Sanchez-Cerrillo I, Landete P, Aldave B, Sanchez-alonso S, Sanchez-Azofra A, Marcos-Jimenez A, et al. Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. medRxiv. 2020;2020.05.13.20100925.
57. Crouser ED, Parrillo JE, Martin GS, Huang D, Hausfater P, Grigarov I, et al. Monocyte distribution width enhances early sepsis detection in the emergency department beyond SIRS and qSOFA. J Intensive Care. 2020;8:33.
58. Mardi D, Fwity B, Lobmann R, Ambrosch A. Mean cell volume of neutrophils and monocytes compared with C-reactive protein, interleukin-6 and white blood cell count for prediction of sepsis and nonsystemic bacterial infections. Int J Lab Hematol. 2010;32(4):410-418.
59. Lin HA, Lin SF, Chang HW, Lee YJ, Chen RJ, Hou SK. Clinical impact of monocyte distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio for distinguishing COVID-19 and influenza from other upper respiratory tract infections: A pilot study. PLoS One. 2020;15(11):e0241262.
60. Bashash D, Hosseini-Baharanchi FS, Rezaie-Tavirani M, Safa-M, Dilmaghani NA, Faranoush M, et al. The Prognostic Value of Thrombocytopenia in COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e75.
61. Bao C, Tao X, Cui W, Yi B, Pan T, Young K, et al. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients. Exp Hematol Oncol. 2020;9:16.
62. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020;506:145-148.
63. Pranata R, Lim MA, Yonas E, et al. Thrombocytopenia as a prognostic marker in COVID-19 patients: diagnostic test accuracy meta-analysis. Epidemiol Infect. 2021;149:e40. 1
64. Zong X, Gu Y, Yu H, Li Z, Wang Y. Thrombocytopenia Is Associated with COVID-19 Severity and Outcome: An Updated Meta-Analysis of 5637 Patients with Multiple Outcomes. Lab Med. 2021;52:10-15.
65. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol. 2020.
66. Yang M, Ng MH, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). Hematology. 2005;10(2):101-105. 1
67. Seyoum M, Enawgaw B, Melku M. Human blood platelets and viruses: defense mechanism and role in the removal of viral pathogens. Thromb J. 2018;16:16.
68. Bomhof G, Mutsaers P, Leebeek FWG, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020;190:e61-e64.
69. Zucker-Franklin D, Philipp CS. Platelet production in the pulmonary capillary bed: new ultrastructural evidence for an old concept. Am J Pathol. 2000;157:69-74.
70. Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. Platelets 2020;31:490-496.1
71. Phan XT, Nguyen TH, Tran TT, et al. Suspected heparin-induced thrombocytopenia in a COVID-19 patient on extracorporeal membrane oxygenation support: a case report. Thromb J. 2020;18:37. 1
72. Li H, Wang B, Ning L, Luo Y, Xiang S. Transient appearance of EDTA dependent pseudothrombocytopenia in a patient with 2019 novel coronavirus pneumonia. Platelets. 2020;31:825-826.
73. Zucker-Franklin D. The effect of viral infections on platelets and megakaryocytes. Semin Hematol. 1994;31:329-337.
74. Lucijanec M, Krecak I, Soric E, et al. Thrombocytosis in COVID-19 patients without myeloproliferative neoplasms is associated with better prognosis but higher rate of venous thromboembolism. Blood Cancer J 2021;11:189.
75. Anguiano-Alvarez VM, Maza-Larrea JA, Rosado-Hernandez FJ, Rojas-Velasco G, Izaguirre-Avila R. Ruxolitinib-induced extreme thrombocytosis in a COVID-19 patient. Blood Res. 2021;56:201-202.
76. Campuzano-Maya G. Estudio del paciente con hiperferritinemia. Medicina & Laboratorio 2017;23:411-442.
77. Bat T, Steinberg SM, Childs R, et al. Active thrombopoiesis is associated with worse severity and activity of chronic GVHD. Bone Marrow Transplant 2013;48:1569-1573.
78. Cohen A, Harari E, Cipok M, et al. Immature platelets in patients hospitalized with Covid-19. J Thromb Thrombolysis 2020.
79. Cohen A, Harari E, Cipok M, Laish-Farkash A, Bryk G, Yahud E, et al. Immature platelets in patients hospitalized with Covid-19. J Thromb Thrombolysis. 2021;51(3):608-616. 1
80. Welder D, Jeon-Slaughter H, Ashraf B, Choi SH, Chen W, Ibrahim I, et al. Immature platelets as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients. Br J Haematol 2021;194(3):530-536.
81. Nuhrenberg TG, Stockle J, Marini F, Zurek M, Grüning B, Benes V, et al. Impact of high platelet turnover on the platelet transcriptome: Results from platelet RNA-sequencing in patients with sepsis. PLoS One 2022;17(1):e0260222. 1
82. Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y, et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. Clin Chem Lab Med 2020;58(8):1365-1371.

83. Zhou X, Cheng Z, Luo L, Zhu Y, Lin W, Ming Z, et al. Incidence and impact of disseminated intravascular coagulation in COVID-19 a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2021;201(8):23-29.
84. Santosh T, Shankaralingappa A. Peripheral smear in COVID 19: a case report. *Hematol Transfus Cell Ther.* 2021;43(4):545-547.
85. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(1):5-14.
86. Niessen R, Bihin B, Gourdin M, Yombi JC, Cornu O, Forget P. Prediction of postoperative mortality in elderly patient with hip fractures: a single-centre, retrospective cohort study. *BMC Anesthesiol* 2018;18(1):183.
87. Faria SS, Fernandes PC, Jr., Silva MJ, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *Ecancermedicalscience.* 2016;10:702.
88. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88(1):218-230.
89. Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, Torbey E, Lacossiere K, Gaddam S, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2010;106(4):470-476.
90. Ha YJ, Hur J, Go DJ, kang EH, Park JK, Lee EY, et al. Baseline peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio could predict survival in patients with adult polymyositis and dermatomyositis: A retrospective observational study. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190411.
91. Lian J, Jin C, Hao S, Zhang X, Yang M, Jin X, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study. *Aging (Albany NY).* 2020;12(14):13849-13859.
92. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res* 2020;192:3-8.
93. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020; 7(9): e671-e678. 1
94. Nalbant A, Kaya T, Varim C, Yaylaci S, Tamer A, Cimenre H. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Rev Assoc Med Bras.* (1992). 2020;66(6):746-751.
95. Pirsalehi A, Salari S, Baghestani A, Vahidi M, Khavari LJ, Akbari ME, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) greater than 6.5 may reflect the progression of COVID-19 towards an unfavorable clinical outcome. *Iran J Microbiol.* 2020;12(5):466-474.
96. Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M, Layegh et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *Am J Emerg Med.* 2020;40:11-14.
97. Zhan L, Liu Y, Cheng Y, Guo W, Yang J. Predictive value of neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) on cardiovascular events in patients with COVID-19. *Int J Gen Med.* 2021;14:3899-3907.
98. Paul O, Tao JQ, Litzky L, Feldman M, Montone K, Rajapakse C, et al. Vascular inflammation in lungs of patients with fatal coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: Possible role for the NLRP3 inflammasome. *medRxiv.* 2021;rs3.rs-842167.
99. Kerboua KE. NLR: A cost-effective nomogram to guide therapeutic interventions in COVID-19. *Immunol Invest* 2021;50(1):92-100.
100. Abensur Vuillaume L, Le Borgne P, Alame K, Lefebvre F, Bérard L, Delmas N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and early variation of NLR to predict In-hospital mortality and severity in ED patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Med.* 2021;10(12):2563.
101. Liu L, Zheng Y, Cai L, Wu W, Tang S, Ding Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, a critical predictor for assessment of disease severity in patients with COVID-19. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(2):329-335.
102. Zhang JJ, Cao YY, Tan G, Dong X, Wang BC, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy.* 2021;76(2):533-550.
103. Yilmaz E, Ak R, Doganay F. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the severity of COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *Sao Paulo Med J.* 2022;140:81-86.
104. Oguz EG, Yeter HH, Akcay OF, Besli S, Selem T, Derici U, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in terms of need for intensive care unit and mortality in maintenance hemodialysis patients with COVID-19. *Hemodial Int.* 2022;.
105. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, He C, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect.* 2020;81(1):e51-e60.
106. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of coronavirus 2019 (COVID-19) pneumonia with other pneumonias. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):756-761.

107. Tosato F, Giraudo C, Pelloso M, Musso G, Piva E, Plebani M. One disease, different features: COVID-19 laboratory and radiological findings in three Italian patients. Clin Chem Lab Med. 2020; 58(7):1149-1151.
108. Qu R, Ling Y, Zhang YH, Wei L, Chen X, Li XM, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. J Med Virol. 2020;92(9):1533-1541.

Recibido: 7 de marzo de 2022

Aceptado: 9 de marzo de 2022

Correspondencia:

Germán Campuzano Maya
gcm.hema@gmail.co

PREVALENCE-ELASTICITY DEMAND FOR THE COVID-19 VACCINATION

Mario Javier Olivera^{1,2}, Julián Felipe Porras-Villamil³

Abstract

According to the theory of elasticity of the prevalence of disease, the demand for vaccination against COVID-19 increases with the prevalence of that disease. The subject of this point of view is the demand for COVID-19 vaccination and the prevalence-elasticity of the disease from the perspective of health economics. In this context, it has been seen that during the pandemic, there have been waves of increases in cases, and the prevalence among certain age groups has increased. This increase has been attributed to human behavior, the emergence of new strains and nonvaccination. In this sense, the prevalence-elasticity demand implies that the behavior of the individual is endogenous to the dynamics of the disease, which influences the spread of infection and the success of health policies. To overcome this pandemic, it has been suggested to institute mandatory vaccination policies. However, the free choice to be vaccinated is preferable to compulsory vaccination even if it is not socially optimal.

Key words: *COVID-19; Vaccination; Health Services Needs and Demand; Prevalence.*

-
1. Parasitology Team, National Institute of Health, Bogotá, DC, Colombia.
 2. Health Economics Program, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, DC, Colombia.
 3. MD, MSc, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C. Colombia.

DEMANDA DE PREVALENCIA-ELASTICIDAD PARA LA VACUNACIÓN COVID-19

Resumen

Según la teoría de la elasticidad de la prevalencia de la enfermedad, la demanda de vacunación contra el COVID-19 aumenta con la prevalencia de esa enfermedad. El objeto de este punto de vista es la demanda de vacunación contra el COVID-19 y la prevalencia-elasticidad de la enfermedad desde la perspectiva de la economía de la salud. En este contexto, se ha visto que durante la pandemia hubo oleadas con incremento de casos y aumento de la prevalencia entre ciertos grupos de edad. Este aumento se ha atribuido al comportamiento humano, la aparición de nuevas cepas y la falta de vacunación. En ese sentido, la demanda prevalencia-elasticidad implica que el comportamiento del individuo es endógeno a la dinámica de la enfermedad, lo que influye en la propagación de la infección y el éxito de las políticas de salud. Para superar esta pandemia, se ha sugerido instituir políticas de vacunación obligatoria. Sin embargo, la libre elección de vacunarse es preferible a la vacunación obligatoria, aunque no sea socialmente óptima.

Palabras clave: COVID-19; Vacunación; Servicios de salud; Prevalencia.

Many of the decisions in public health to control the current COVID-19 pandemic are based on the altruism of individuals, such as physical distancing, hand hygiene, the use of masks and vaccination, among others. Vaccines, when available, constitute one of the most important public health tools in the prevention of preventable diseases, as well as a safe and cost-effective strategy to mitigate outbreaks compared to no vaccination. In addition, as a positive externality, vaccines drive economic growth, savings, and investment and promote equity (1).

Scientific evidence shows that all currently approved COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech/Comirnaty, AstraZeneca, Janssen [Johnson & Johnson], Moderna, Sinopharm, Sinovac/Coronavac, and Sputnik V/Gam-COVID-Vac) are effective against COVID-19,

even against serious illness, hospitalization, and death (2). Despite this, some of the challenges presented by vaccination programs are related to demand aspects due to the heterogeneity of human motivations to accept and prefer to be vaccinated.

To induce a demand for vaccination, countries have implemented campaigns that attempt to unleash altruistic behavior and generate greater cooperation toward the well-being of others, which, if achieved, can lead people to be vaccinated even when the level of coverage is above herd immunity. There is a directly proportional relationship between altruism and declared vaccination intentions. This notion agrees with some philosophical concepts regarding human nature. However, this notion is not only a competing concept. Important philosophers such as Butler, Rousseau,

Adam Smith and David Hume have proposed that human nature has a general benevolence and an altruistic character (3-5).

Even so, these voices are fewer in number than the opposing view. Bentham, Nietzsche, Mill and Thomas Hobbes have tried to explain social phenomena as a consequence of egoism, presenting as the fundamental principle of human action the priority of self-interest over collective interests (4). Conversely, the concept of Adam Smith (3) promotes that sympathy cannot be reduced to Hobbes's selfish thesis. These theoretical positions show the historical discussion that has been presented to explain the motivation for human action. In that regard, classical economic theory assumes that people are interested in themselves and will make decisions without considering the benefits of their preventive choices for others (6). However, this is a reductive view. Humans do not act based only on the concepts of altruism or egoism but in a combination of the two. The actions of a human being will depend on the moment, personal history, object of the action, gain and possible reward (7,8). In other words, individuals will first weigh the benefits and risks (for themselves and others), as well as the moral duty, possible punishment, biological fitness, empathy for others, trust in the government, relationship with the authority, associated emotions and religious consequences of every action and then make a decision, and some individuals are better than others at making those kinds of judgments, regardless of their "intelligence" status (7-10). In this sense, depending on such egoistic or altruistic actions and the concept of prevalence-elasticity demand implies that the behavior of the individual is endogenous to the dynamics of the disease, which influences the spread of infection and the success of health policies.

In this context, horizontal transmission of pathogens depends greatly on the actions of the individuals; actions that have population-level consequences. The subject of this point of view is the demand for CO-

VID-19 vaccination and the prevalence-elasticity of the disease from the perspective of health economics. One way to achieve herd immunity is by reaching a high enough level of vaccine coverage; then, you can successfully control the disease without vaccinating everyone.

According to the theory of prevalence elasticity of the disease, the demand for vaccination against COVID-19 will increase with the prevalence of that disease. During the pandemic, there have been waves of increases in cases and prevalence among certain age groups. This increase has been attributed to human behavior, the emergence of new strains and nonvaccination (11-13).

From an individual perspective, only vaccinated individuals bear the cost of vaccination. Therefore, there is a greater incentive not to vaccinate as coverage increases, as people who do not get vaccinated can reap the benefits of herd immunity without the cost of vaccination (14, 15).

To overcome this pandemic, it has been suggested to institute mandatory vaccination policies. However, efficiency arguments cannot be used to justify mandatory vaccination schedules. The free choice to be vaccinated is preferable to compulsory vaccination even if it is not socially optimal (16,17).

Appealing, teaching and providing information should be the most important actions governments undertake, especially as a percentage of the population does not blindly follow authorities, as it should be. In other words, the duty of authority is to explain, not to impose based on punishment and fear; authoritarian measures backfire in the long run. Authoritarian measures create two different classes of citizens: they divide the population into us and them. Such measures would pull us backward, and it would mean that every one of us, the health professionals, have failed in our jobs,

not only in protecting individual decisions regarding the bodies and health of our patients but by going against the principles of autonomy and independence, undertaking a paternalistic approach and reducing the patients to unintelligent beings. However, patients and individuals can make their own decisions, and the government should not intervene in such decisions.

References

- Rodrigues CMC, Plotkin SA. Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Front Microbiol.* 2020; 11:1526.
- Vacunas seguras contra la COVID-19 para la población europea.[Internet]. Comisión Europea- European Commission.2022 [consultado 9 febrero 2022]. Disponible en: https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_es
- Hume D. Investigación sobre los principios de la moral. Madrid: Alianza Editorial S.A.; 1993.
- Hobbes T. Tratado sobre el ciudadano. Madrid; Trotta; 1999.
- Smith A. La teoría de los sentimientos morales. Madrid; Alianza Editorial, 1997.
- Goodwin N, Harris JM, Nelson JA, Rajkarnikar PJ, Roach B, Torras M. *Microeconomics in Context*. 4a ed. Routledge;;2018.
- Cipolla, CM. The basic laws of human stupidity. Knopf Doubleday Publishing Group; 2021.
- Doris J, Stich S, Walmsley L. Empirical approaches to altruism.(Stanford Encyclopedia of Philosophy) [Internet]. Plato.stanford.edu. 2021 [consultado 7 febrero 2022]. Disponible en: <https://plato.stanford.edu/entries/altruism-empirical/#toc>
- Filkowski MM, Cochran RN, Haas BW. Altruistic behavior: mapping responses in the brain. *Neurosci Neuroecon.* 2016; 5:65–75.
- Perissi I, Bardi U. The Sixth Law of Stupidity: A Biophysical Interpretation of Carlo Cipolla's Stupidity Laws. *Sys-tems.* 2021;9:57.
- Laxminarayan R, Malani A. Economics of Infectious Diseases. *The Oxford Handbook of Health Economics.* 2012.
- Philipson T. *Economic Epidemiology and Infectious Diseases*. National Bureau Of Economic Research; Cambridge, Massachusetts; 1999.
- Cox N. The war on whooping cough: the impact of prevalence elasticity and state policies on vaccination behavior.[Internet]. Purl.stanford.edu. 2012 [consultado 7 febrero 2022].Disponible en: <https://purl.stanford.edu/ck150yd9224>
- Olivera MJ. Opportunity cost and COVID-19: A perspective from health economics. *Med J Islam Repub Iran.* 2020; 34:177.
- Shim E, Chapman GB, Townsend JP, Galvani AP. The influence of altruism on influenza vaccination decisions. *J R Soc Interface.* 2012; 9(74):2234–2243.
- Brito D, Sheshinski E. Externalities and compulsory vaccinations. *Journal of Public Economics.* 1991; 45(1):69-90
- Milgram S. Behavioral study of obedience. *Journal of Abnormal and Social Psychology.* 1963; 67:371–378.

Recibido: 28 de febrero de 2022

Aceptado: 15 de marzo de 2022

Correspondencia:

Mario Javier Olivera
molivera@ins.gov.co

MESENTERIC ISCHEMIA AND COVID-19. A CASE REPORT

Ana María Pérez Murcia¹, Paula Daniela Nieto-Zambrano², Carlos Alfonso Madariaga Carocci³,
Héctor Fabio Restrepo², Adriana Rojas-Villarraga²

Abstract

Introduction. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is characterized by generating adult respiratory distress syndrome and multi-organ dysfunction, but it also has a prothrombotic effect that must be considered for the correct approach with patients. **Clinical case.** 50-year-old patient who consulted due to a 4-day clinical febrile syndrome and pain in the lower abdomen. In the review by systems, he referred dysgeusia, anosmia and occasional dry cough. Initial paraclinical tests showed, polyglobulia, thrombocytosis, elevated D-dimer, and arterial gases with respiratory alkalemia. Chest computed tomography (CT) was compatible with viral pneumonia and the contrast abdominal CT had evidence of mesenteric ischaemia. Intraoperative findings of multiple thrombi at the mesentery level. **Discussion.** The prothrombotic state induced by COVID-19 has been predominantly described in the venous system, but we must not ignore its arterial involvement even in unusual sites, since if it is not suspected it can generate fatal consequences for patients.

Key words: *Mesenteric Ischemia; COVID-19; SARS-CoV-2.*

-
- 1 Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José. Especialista Docencia Universitaria. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
 - 2 Vicerrectoría de investigaciones. Fundación Universitaria de ciencias de la Salud.
 - 3 Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

ISQUEMIA MESENTÉRICA Y COVID-19. REPORTE DE CASO

Resumen

Introducción. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se caracteriza por generar síndrome de dificultad respiratoria del adulto y disfunción multiorgánica, sin embargo, tiene un efecto protrombótico que se debe tener en cuenta para un adecuado abordaje de los pacientes. **Presentación del caso:** Individuo masculino de 50 años, asiste por clínica de 4 días de fiebre y dolor en hemiabdomen inferior. En la revisión por sistemas reveló disgeusia, anosmia y tos seca ocasional. Exámenes paraclínicos iniciales reportaron poliglobulia, trombocitosis, dímero D elevado y gases arteriales con alcalemia respiratoria. La tomografía de tórax compatible con neumonía viral y tomografía de abdomen contrastada con evidencia de isquemia mesentérica. Los hallazgos intraoperatorios fueron múltiples trombos a nivel del mesenterio. **Discusión.** El estado protrombótico inducido por la COVID-19 se ha descrito predominantemente en el sistema venoso, pero no se debe dejar de lado su compromiso arterial, ya que si no se sospecha puede generar consecuencias fatales para los pacientes.

Palabras clave: *Isquemia Mesentérica; COVID-19; SARS-CoV-2.*

Introduction

The first pandemic of the century; COVID-19 (Coronavirus 2019) caused by the new SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), a virus belonging to the *Coronaviridae* family of the *B-coronavirus* subgroup (1), is currently recognized worldwide for the high mortality secondary to the systemic inflammatory reaction and the adult respiratory distress syndrome that it generates. Following the Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) and the severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV), SARS-CoV-2 is the third coronavirus to cause infection worldwide in the last 20 years.

In a study conducted in Milan, Italy, a general decrease in emergency surgical procedures was identified

in 2020 compared to 2019, however, an increase was identified in certain procedures, within which a significant increase was found ($p=0,002$) in the interventions secondary to acute mesenteric ischaemia. Although the authors do not describe a clear explanation (2), they propose as possible hypotheses, the participation of the thrombogenic effect of COVID-19 or the possible dietary changes during the pandemic. To date, there is some data on mesenteric ischaemia in COVID-19, extracted from several published cases and grouped through systematic reviews (3,4).

The following is a case of an unusual thromboembolic event manifested by mesenteric thrombosis in a patient with positive reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) for SARS-CoV-2.

Clinical Case

A 50-year-old overweight male from a rural area with otherwise unremarkable past medical history, consulted due to a four day history of fever with peaks quantified up to 39° Celsius (C), unresponsive to antipyretics. At 48 hours after the onset of fever, he presented continuous abdominal pain, located in the lower quadrants of moderate intensity, aggravated with food intake, and without improvement after self-prescribed intramuscular administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Additionally, presented numerous foamy and non-bloody diarrheal stools, that spontaneously resolved. Later the pain intensifies and generalizes to the entire abdomen, for which he consults to the emergency department. When inquiring into the systems review, the presence of anosmia, dysgeusia, and occasional non-cyanotic or emetizing dry cough were established, which began two days before the consultation.

Physical examination on admittance, revealed the patient was tachycardic (120 beats per minute), normotensive, with a fever of 37.5 °C axillary, tachypneic (25 breaths per minute), with adequate oxygen saturation at room air, and a regular general condition with grimacing. Cardiopulmonary without alterations, flat abdomen, gastrointestinal sounds present, normotympanic, painful on deep and superficial palpation, with generalized muscular defense, and a rebound tenderness in all four quadrants.

Laboratory values indicated polyglobulia and thrombocytosis in the hemogram, elevated D-dimer, arterial gases with respiratory alkalemia, without oxygenation disorder, and hyperlactatemia, with amylase levels three times higher than the normal value, and positive RT-PCR for SARS-CoV-2. Imaging studies with high resolution chest computed tomography (CT) identified predominantly peripheral ground glass pattern in both lung fields compatible with viral pneumonia

(Figure 1) and; the contrast abdominal CT showed diffuse hepatic steatosis, concentric and diffuse thickening of the proximal ileum walls reaching a maximum thickness of 12 millimeters (mm) in a long segment of approximately 30 centimeters (cm), engorgement of mesenteric vessels, inflammatory changes in fat, opacification defects corresponding to thrombi in the mesenteric artery, 1 cm above from its origin occluding approximately 60% of the vessel's lumen in a segment with a length of 12 mm and another more distal at the height of the ileal arteries branching that occludes approximately 80% of the vessel's lumen, and dilation of jejunal and ileal thin intestinal loops reaching a maximum transverse diameter of 38 mm, no transitional areas were observed (Figure 2).

The patient was taken to emergency laparotomy, with intraoperative findings of 200 cubic centimeters of peritoneal fluid with evidence of perforation, additionally a 40 cm area of ischaemia at the level of the ileum at 80 cm from the ligament of the Treitz angle, with multiple thrombi to level of the mesentery, for which they performed a 40-cm intestinal resection with an end-to-end ileal ileus anastomosis plus peritoneal lavage and abdominal wall closure. He required surveillance in the intensive care unit (ICU) and later in a general ward, with analgesia and from the respiratory point of view only required oxygen through a nasal cannula at 2 liters per minute. He was discharged after 7 days, with indication of outpatient anticoagulation with low molecular weight heparins.

Discussion

This study describes the clinical evolution of a case of mesenteric ischaemia in a patient who underwent RT-PCR for SARS-CoV-2 with a positive result during hospitalization. Upon admission, COVID-19 infection was not suspected, however, upon review of systems, symptoms suggestive of mild respiratory infection were found. This proposes that in the context of a

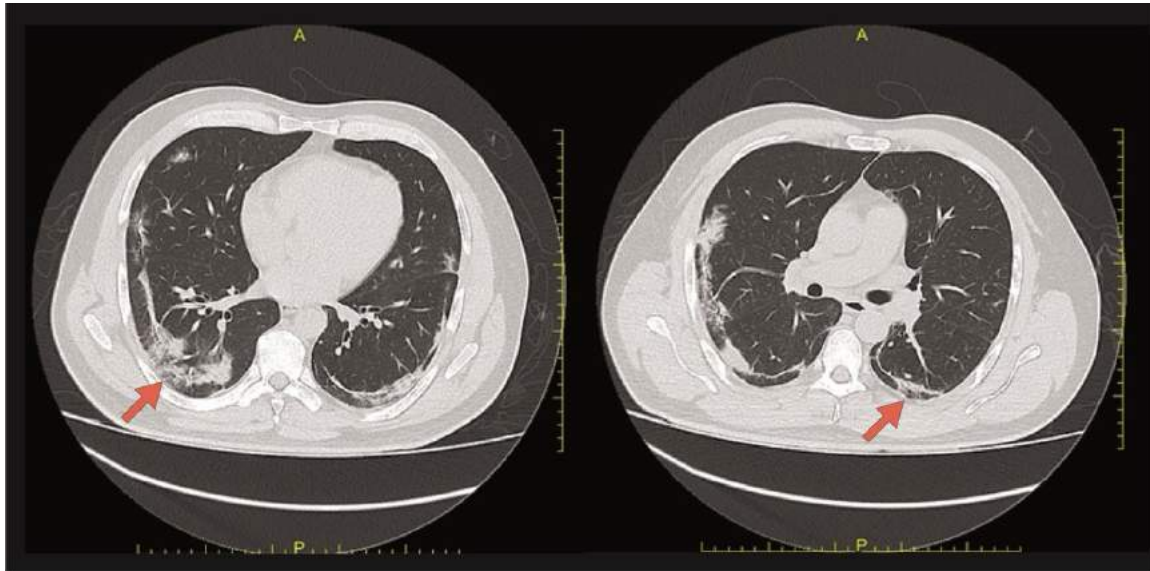


Figure 1. High-resolution chest computed tomography. Axial view. The arrows show areas in both lung fields of subpleural ground glass pattern and basal subsegmentary atelectasis. Findings are suggestive of viral pneumonia secondary to COVID-19.

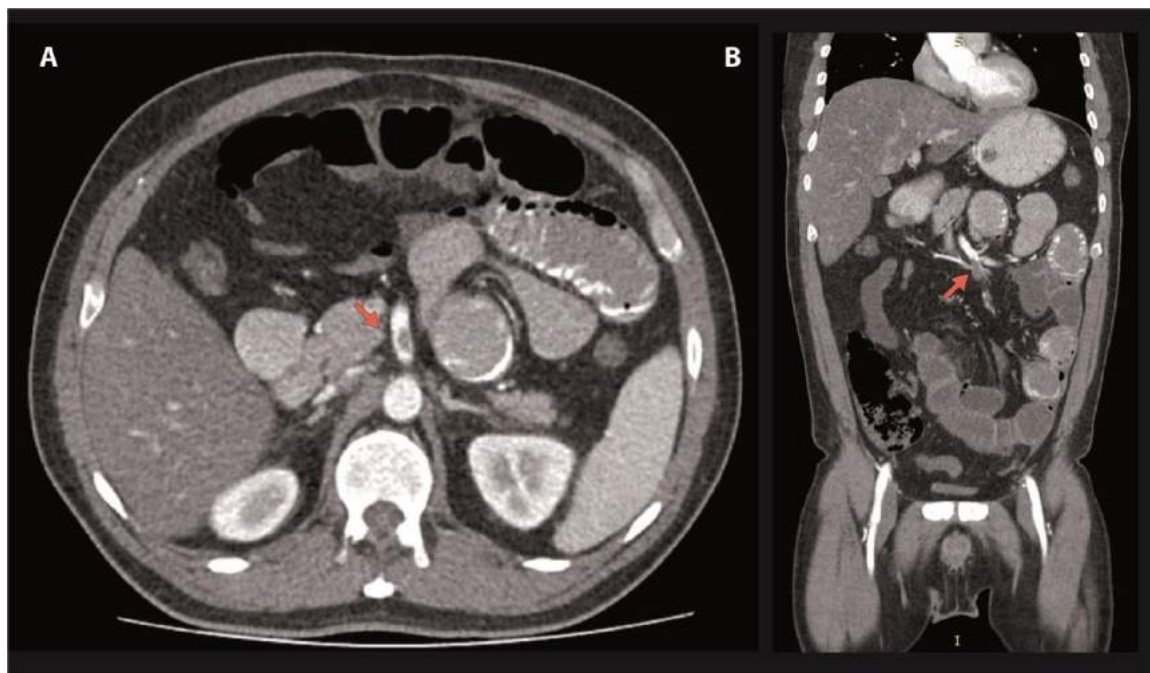


Figure 2. Contrast abdominopelvic computed angiography A. Axial view. The arrow indicates the location of the opacification defect, which corresponds to thrombi in the mesenteric artery, 1cm above its origin, occluding approximately 60% of the vessel's lumen. B. Coronal Cut. The arrow indicates branching of the ileal arteries where the thrombi occludes approximately 80% of the vessel's lumen.

pandemic, it is necessary to systematically carry out a complete interrogation and physical examination to guide a possible positive case and to avoid possible complications associated with thrombosis.

During the course of the current pandemic, a great effort has been devoted to recognize and manage SARS-CoV-2 infection, dedicating greater impetus to respiratory symptoms. However, various systemic complications have been demonstrated, highlighting that there is currently wide evidence suggesting a state of hypercoagulability (5). COVID-19 has been considered a phenomenon that induces autoimmune response associated with higher titers of antiphospholipid antibodies, suggesting a theory of latent autoimmunity accountable for clinical outcomes(6).

Ignat et al. (7) reported a series of 3 cases of hospitalized patients (2 men and 1 woman), positive for SARS-CoV-2 who developed intestinal ischaemia, in which two of them had normal clinical examination, but because of deterioration in the clinical course, they decided to perform a contrast abdomen CT, which corroborated the diagnosis. Cheung et al. (8) reported one of the first cases of mesenteric ischaemia in a patient with COVID 19, which, like the present case, was a man who exhibited absence of respiratory symptoms and acute abdominal pain. Vulliamy et al. (9) display another case in a man, who, unlike the present case, debuted with mild respiratory compromise in the two weeks prior to abdominal symptoms, subsequently documenting aortic thrombosis with embolism to the mesenteric artery, also requiring extraction surgery of the ischaemic segment of the intestine. Kaafarani et al. (10) in a series that included 141 SARS-CoV-2 positive patients who described gastrointestinal complications of which 3.5% were intestinal ischaemia.

It is interesting how in a systematic review carried out by Pirola et al.(3) revealed that none of the evaluated

studies reported a history of systemic atherosclerosis or any condition that explained mesenteric ischaemia, similar to that reported by Patel et al., who suggested the need to increase research regarding the classification of patients with COVID-19 and suspected intestinal ischaemia(4).

Several hypotheses have been proposed to explain why SARS-CoV-2 infection can cause vascular and / or gastrointestinal injury, which appear to be related to the inflammatory response and intrinsic properties of the virus (11,12). Angiotensin converting enzyme 2 is the functional receptor of the virus, present in the lung, cardiovascular system, intestine, placenta, among others is overexpressed by the virus, which allows greater penetration of this in digestive cells. The pathophysiological mechanisms involved are a pro-coagulant, pro-inflammatory and anti-fibrinolytic state, a consequence of damage at the cellular level; as well as the secondary anti-phospholipid syndrome (13).

This is explained by the infection of the pulmonary vascular bed, the subsequent massive endothelial apoptosis and the activation of the immune response, where monocytes, macrophages and neutrophils participate, with the release of cytokines (Interleukin [IL] 6, IL 1 and Tumor Necrosis Factor). In a series of autopsies performed during SARS-CoV in 2003, showed signs of diffuse alveolar damage with atypical pneumocytes, as well as signs of diffuse micro-thrombosis at the peripheral level. On the other hand, autopsies carried out in Germany on positive cases for COVID-19 evidenced a prevalence of 21% of pulmonary arterial embolism; establishing this entity as the second cause of death in this population after pneumonia (14). Other triggers linked to thromboembolic events have been identified, including the hypoxic state, which activates transcription factors such as Activator Protein-1 complex, Early growth response-1 protein, Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, and Hypoxia-Induced factors (15).

Table 1. Risk factors associated with COVID-19 and thrombosis.

Venous Thrombosis Risk Factors		
Factor	OR non adjusted (CI 95%)	Description
History of VTE	3,24 (1,34-7,86)	Multivariable analysis of a cohort that included 2832 patients in Michigan, USA; evaluating factors associated with risk of post discharge VTE in patients with COVID-19. (17)
Peak D-dimer > 3 µg/ml	3,76 (1,86-7,57)	
C- Reactive protein -level >10 mg/dl	3,02 (1,45-6,29)	
Bedridden time >72 hours	4.516 (2.205-9.250)	Multivariant analysis of a retrospective cohort in Wuhan, China; that included 143 patients with DVT and without DVT hospitalized with COVID-19. (18)
Neutrophil (×10 ⁹ /L) > 6,3	3.524 (1.745-7.117)	
PPS ≥ 4	10.114 (4.101- 24.948)	
Wells score ≥2	34.306 (13.474- 87.347)	
CURB-65 score		
= 2	3.692 (1.651- 8.257)	
3-5	6.000 (1.783- 20.191)	
Blood urea nitrogen (mmol/L) > 8,2	3.631 (1.625, 8.114)	
LDH (U/L) > 245	3.518 (1.634-7.572)	
Age, male gender and length of follow-up	These variables were associated to post-discharge incidence of VTE through a systematic review, meta analysis and meta regression that included 9 articles and 18949 patients. Age (p=0,03) and male gender (p = 0,04) were directly associated and the length of follow-up period and inversely correlated (p=0,012)** (19)	
B. Arterial Thrombosis Risk Factors		
D-dimer (mg/L)	6,9 (0,3–20,0) (CVD) 0,5 (0,1–20,0) (WCVD)	Retrospective study that included 219 patients in Wuhan, China with confirmed COVID-19 with or without new-onset CVD were compared (20)
Hypertension	7,35 (1,94–27,87)	Results from a systematic review and meta-analysis, of literature that provided evidence of CVD manifestations in COVID-19 (21)
Diabetes mellitus	5,56 (3,34– 9,24)	
Coronary artery disease	3,12 (1,61–6,02)	
Severe infection	5,10 (2,72–9,54)	

** (19) No associations were identified with thromboprophylaxis, cancer VTE history, ICU admission, and mean length of hospitalization. Abbreviations: Acute cerebrovascular disease (CVD); Confidence Interval (CI); Pneumonia Severity Score (CURB-65): score 0-1: ambulatory treatment, score 2-3: inpatient treatment, score 4-5: ICU treatment; Lactic dehydrogenase (LDH); Odds ratio (OR); Padua Prediction Score (PPS); Venous Thromboembolism (VTE); Without acute cerebrovascular disease (WCVD).

The understanding of this pro-coagulant cascade added to the knowledge of the markers evaluated in clinical practice (fibrinogen, D-dimer, platelet count, clotting times), allow us to suspect a possible outcome in the management of these patients. Several studies have described that the presence of these high mar-

kers or in the upper limit usually have a fatal outcome (Table 1). It has been described that patients with COVID-19 who have high D-dimer values are more likely to require admission to the ICU, non-invasive mechanical ventilation or death and it is attributed to a hyperimmune response of the host (12,16).

Acute mesenteric ischaemia secondary to thrombosis in the presence of SARS-CoV-2 infection can be explained by the hypercoagulable state attributed to the infection and should be suspected in patients with confirmed or suspected infection and gastrointestinal symptoms (5), to give prompt treatment and avoid fatal consequences.

References

1. Joint WHO-China Study. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part. [Internet]. Who. int. 2022 [consultado 26 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
2. Kurihara H, Marrano E, Ceolin M, Chiara O, Faccincani R, Bisagni P, et al. Impact of lockdown on emergency general surgery during first 2020 COVID-19 outbreak. *European journal of trauma and emergency surgery*. 2021;47(3):677–82.
3. Pirola L, Palermo A, Mulinacci G, Ratti L, Fichera M, Invernizzi P, et al. Acute mesenteric ischemia and small bowel imaging findings in COVID-19: A comprehensive review of the literature. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;13(7):702–16.
4. Patel S, Parikh C, Verma D, Sundararajan R, Agrawal U, Bheemisetty N, et al. Bowel ischemia in COVID-19: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(12).
5. Kerawala AA, Das B, Solangi A. Mesenteric ischemia in COVID-19 patients: A review of current literature. *World Journal of Clinical Cases*. 2021;9(18):4700–8.
6. Anaya JM, Monsalve DM, Rojas M, Rodríguez Y, Montoya-García N, Mancera-Navarro LM, et al. Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2021;4:100091
7. Ignat M, Philouze G, Aussenac-Belle L, Faucher V, Collange O, Mutter D, et al. Small bowel ischemia and SARS-CoV-2 infection: an underdiagnosed distinct clinical entity. *Surgery* 2020;168(1):14–6.
8. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, Onwu C, Tharayil ZJ, Gupta R. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. *American Journal of Case Reports*. 2020;21:1–3.
9. Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *British Journal of Haematology*. 2020;489(6):1053–4.
10. Kaafarani HMA, el Moheb M, Hwabejire JO, Naar L, Christensen MA, Breen K, et al. Gastrointestinal Complications in Critically Ill Patients With COVID-19. *Annals of surgery*. 2020;272(2):e61–2.
11. Estevez-Cerda SC, Saldaña-Rodríguez JA, Alam-Gidi AG, Riojas-Garza A, Rodarte-Shade M, Velazco-de la Garza J, et al. Severe bowel complications in SARS-CoV-2 patients receiving protocolized care. *Revista de Gastroenterología de México*. 2021;86(4):378–386.
12. López-Reyes R, Osculio G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Thrombotic Risk and Covid-19: Review of Current Evidence for a Better Diagnostic and Therapeutic Approach. *Archivos de Bronconeumología*. 2021;57:55–64.
13. Guillet H, Gallet R, Pham V, D'humieres T, Huguier R, Lim P, et al. Clinical spectrum of ischaemic arterial diseases associated with COVID-19: a series of four illustrative cases. *European Heart Journal - Case Reports*.;5(1):ytaa488.
14. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, Fitzek A, Heinemann A, Heinrich F, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection—an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *International Journal of Legal Medicine*. 2020;134(4):1275–84.
15. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia [Internet]. *Journal Of Applied Physiology*. 2000 [consultado 26 octubre 2021]. Disponible en: <http://www.jap.org>
16. Ortega-Paz L, Capodanno D, Montalescot G, Angiolillo DJ. Coronavirus disease 2019–associated thrombosis and coagulopathy: Review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10(3):1–24.
17. Li P, Zhao W, Kaatz S, Latack K, Schultz L, Poisson L. Factors Associated With Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients With COVID-19. *JAMA Network Open*. 2021;4(11):e2135397.
18. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, et al. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020;142(2):114–28.

19. Zuin M, Engelen MM, Barco S, Spyropoulos AC, Vanassche T, Hunt BJ, et al. Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital discharge: A systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2022;209:94–8.
20. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke and Vascular Neurology*. 2020;5(3):279–84.
21. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Stroke*. 2021;16(2):137–49.

Recibido: 27 de enero de 2022

Aceptado: 7 de marzo de 2022

Correspondencia:

Paula Daniela Nieto-Zambrano
pdnieto@fucsalud.edu.co

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ ASOCIADO A LA VACUNA CHADOX1-S CONTRA COVID-19

Amilkar José Almanza-Hurtado¹, Ángel Vásquez Jiménez², Juan Camilo Gutiérrez-Ariza²,
María Cristina Martínez-Ávila³, Tomás Rodríguez-Yanez¹, Jorge Rico-Fontalvo⁴, Rodrigo Daza-Arnedo⁴,
Hasmet Gregorio González Macea⁵

Resumen

Debido a la pandemia por COVID-19 se han propuesto múltiples estrategias para prevenir su transmisión, siendo la vacunación la principal a nivel mundial. Se han aplicado más de 75 millones de dosis de vacunas contra COVID-19 en Colombia para 2022. Documentamos e informamos un caso de síndrome de Guillain-Barré posterior a la aplicación del biológico ChAdOx1 nCoV-19 en Colombia, caracterizado por debilidad ascendente, parálisis facial, compromiso respiratorio y disautonomía. El diagnóstico se confirmó correlacionando la presentación clínica con el análisis del líquido cefalorraquídeo, estudios de neuroconducción y resonancia magnética cerebral. Se trató con inmunoglobulina, con posterior estabilización y mejoría clínica. Los clínicos deben estar alertas ante este posible evento adverso asociado con la vacunación contra COVID-19 y reportarlo a los entes de farmacovigilancia.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; vacunación; síndrome de Guillain-Barré; AstraZeneca.

-
- 1 Departamento de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.
 - 2 Grupo de investigación de Infectología y enfermedades tropicales. Universidad del Sinú. Cartagena, Colombia
 - 3 Departamento de Epidemiología y Salud Pública. Grupo de investigación ciencias biomédicas toxicológicas y ambientales BIO-TOXAM. Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.
 - 4 Asociación Colombiana de Nefrología, Bogotá. Colombia.
 - 5 Departamento de Medicina Interna. Universidad del Sinú. Cartagena, Colombia.

GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME ASSOCIATED WITH CHADOX1-S VACCINE AGAINST COVID-19

Abstract

Due to the COVID-19 pandemic, multiple strategies have been proposed to prevent its transmission, with vaccination being the main one worldwide. More than 75 million doses of COVID-19 vaccines have been applied in Colombia by 2022. We documented and reported a case of Guillain-Barré syndrome after the application of the biological ChAdOx1 nCoV-19 in Colombia, characterized by ascending weakness, facial paralysis, respiratory compromise and dysautonomia. The diagnosis was confirmed by correlating the clinical presentation with cerebrospinal fluid analysis, neuroconduction studies and brain magnetic resonance imaging. It was treated with immunoglobulin, with subsequent stabilization and clinical improvement. Clinicians should be alert to this possible adverse event associated with COVID-19 vaccination and report it to pharmacovigilance entities.

Kwy words: COVID-19; SARS-CoV-2; vaccination; Guillain-Barré syndrome; AstraZeneca.

Introducción

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud, hay más de 387 millones de casos confirmados por enfermedad del coronavirus de 2019 (COVID-19) y más de 5 millones de muertes para febrero de 2022 (1). La vacunación masiva contra la infección por “severe acute respiratory síndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2) es prioridad global, por lo que, desde 2020 se han aprobado varias vacunas con carácter de emergencia, con el objetivo de disminuir la curva de la pandemia. La vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) es una vacuna efectiva (70,4 % luego de dos dosis) y bien tolerada contra COVID-19. Consiste en un vector adenoviral deficiente de chimpancé, que contiene la proteína de espiga de superficie del SARS-CoV-2 (2-4). Sin embargo, las preocupaciones con la seguridad de dicha vacuna son crecientes, ya que, ésta se ha relacionado con eventos adversos luego de su administración, tales como mielitis severa,

eventos tromboembólicos, trombocitopenia y síndrome de Guillain-Barré (SGB) (2,3,5). En este manuscrito, informamos un caso de SGB luego de la primera dosis de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19.

Descripción del caso

Femenina de 21 años, sin antecedentes patológicos relevantes, ingresa a urgencias con clínica de 6 horas de evolución de cuadriparesia iniciando en miembros inferiores y posterior progresión a miembros superiores, lo que dificultaba la marcha, asociada a parestesias generalizadas. Además, cefalea occipital y disartria. Al examen físico: parálisis hemirranca izquierda, cifras tensionales elevadas, taquicárdica, taquipneica, saturación de oxígeno periférico adecuada, arreflexia e hipoestesia de miembros inferiores, sin signos meníngeos, y el resto del examen físico sin alteraciones, orientándose como polineuropatía inflamatoria aguda. Se documentó aplicación de primera dosis del

biológico ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) 10 días antes de la sintomatología. Evoluciona tortuosamente, con compromiso para la deglución, asociando rigidez de nuca y disautonomía, por lo que, ante el carácter ascendente del compromiso neurológico es enviada a unidad de cuidados intensivos (UCI) bajo sospecha de SGB. Química sanguínea de ingreso sin alteraciones, TSH (1,10 mUI/L) y T4 libre (2,48 ng/dL) normales, tomografía de cráneo simple normal, realizándose punción lumbar, electromiografía y velocidad de conducción de 4 extremidades. Evolución tórpida con compromiso en mecánica ventilatoria y progresión de parálisis ascendente, ameritando soporte ventilatorio invasivo. Estudio de LCR muestra disociación albumino-citológica y desestima otras etiologías (tabla 1). Perfil inmunológico e infeccioso negativos en paciente sin antecedentes. Electromiografía y velocidad de neuroconducción con ausencia de denervación, pero con bloqueo de la conducción de los nervios mediano, cubital, peroneo y tibial lateral, hallazgos compatibles con polineuropatía inflamatoria aguda. Por otro lado, le realizan resonancias magnéticas nucleares de todo el neuroeje, evidenciando malformación de Chiari tipo I, sin alteraciones de la columna cervical, escoliosis leve de convexidad izquierda a nivel de S1 sin lesiones hemorrágicas ni ocupantes de espacio a través de todo el canal medular, hallazgos desestimados como causantes del cuadro clínico descrito (figura 1).

Con estos datos se configura diagnóstico de SGB y se inicia terapia inmunomoduladora con inmunoglobulina G humana a 0,4 g/kg/d por 5 días. Adicionalmente, se realiza rehabilitación integral con mejoría progresiva de fuerza muscular y mecánica ventilatoria, favoreciendo extubación programada. Es egresada de la UCI en programa de rehabilitación, lográndose recuperación de independencia funcional, con posterior egreso a domicilio, con debilidad muscular residual leve, bajo seguimiento ambulatorio con neurología clínica y suplemento vitamínico con tiamina y complejo B. No se documentaron otras vacunaciones. No se evaluó evolución luego del egreso.

Tabla 1. Análisis del líquido cefalorraquídeo.

Aspecto	Transparente
Color	Incoloro
pH	9,0
Densidad	1010
Glucosa	100 mg/dl
Proteínas	1183 mg/dl
Leucocitos	0-2 x mm ³
Hematíes	2-4 x mm ³
Bacterias	Ausentes
Prueba no treponémica (VDRL)	No reactivo
ADA	0,8 U/L
Bandas oligoclonales	Negativa

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; ADA: Adenosina Desaminasa.

En resumen, se consideró un SGB secundario a la inmunización contra la COVID-19 con el biológico de AstraZeneca, dado el curso clínico, compromiso motor, evidencia en estudios neurofisiológicos, disociación albumino-citológica en el LCR y la mejoría marcada posterior al inicio de la inmunoterapia.

Actualmente la paciente está asintomática, por indicación de infectología no se realizó vacunación posterior.

Discusión

El SGB es la causa más común de debilidad neuromuscular aguda alrededor del mundo, estimando unos 100.000 casos anuales (6-8). Es una enfermedad inmunomediada de los nervios periféricos, puede ser de origen infeccioso, incluyendo el SARS-CoV-2. Se han descrito casos raros de SGB posterior a inmunización con distintas vacunas. En la campaña de vacunación global contra la COVID-19 se ha establecido una probable relación causal entre estas (8-9). Se han reportado varios casos de SGB luego de vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 (2,9-13,16-18) (Tabla 2). En

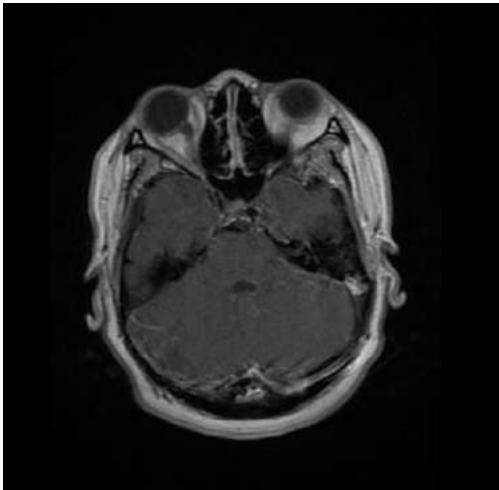
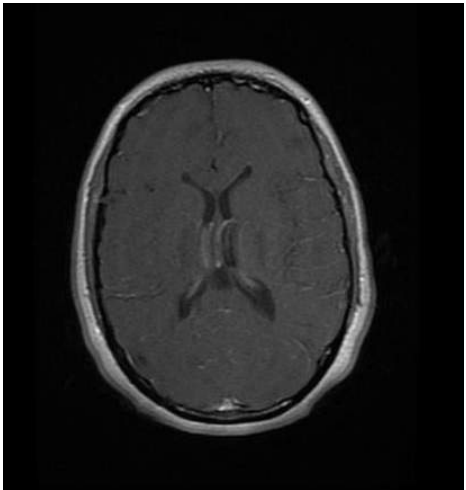
	
A. RMN de columna cervical, corte sagital, nivel T1. Se evidencian amígdalas cerebelosas levemente descendidas hacia el foramen magno, constituyendo una Malformación de Chiari I.	B. RMN de columna lumbosacra, corte sagital, nivel T2. Se observa incremento de la lordosis lumbar. Escoliosis leve de convexidad izquierda, lumbarización en S1. Canal neural de amplitud normal y sin lesiones ocupativas de espacio.
	
C. RMN Cerebral con gadolinio, corte axial, nivel T1. Se aprecia Malformación de Chiari I y Quiste retencional en seno maxilar derecho.	D. RMN Cerebral con gadolinio, corte axial, nivel T2. El parénquima cerebral tiene morfología, volumen y señal normales. Cavidades ventriculares de amplitud normal. Ganglios de la base y cuerpo calloso normales.

Figura 1. Imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN) del paciente.

la literatura revisada, este sería el primer reporte de caso de SGB posterior a vacunación con el biológico ChAdOx1 nCoV-19 en Colombia. Con las vacunas

restantes disponibles, se identificó un caso relacionado con Sinovac (6). Se estableció el diagnóstico de SGB siguiendo los criterios de Brighthon⁸, ya que la pacien-

Tabla 2. Casos de SGB asociado a vacunación con ChAdOx1-S en la búsqueda bibliográfica realizada .

Autor (ref)	Número de casos	Presentación clínica	Alteración en ENC	Análisis del LCR	Tratamiento	Desenlace
James J et al. (2)	3	Cuadriparesia (#3), debilidad del tronco y del cuello, compromiso respiratorio (#1)	Patrón desmielinizante (#2) y patrón de lesión axonal (#1)	Disociación albúmino/citológica (#2) y N/D (#1)	Esteroides intravenosos (#2), Inmunoglobulina intravenosa (#3)	Recuperación lenta con alteraciones en la marcha (#3)
Introna et al. (9)	1	Cuadriparesia proximal, diplejía facial, parestesia distal, arreflexia global y papiledema bilateral severo	Patrón desmielinizante	Disociación albúmino/citológica	Inmunoglobulina intravenosa	Recuperación parcial
Maramattom et al. (10)	7	Cuadriparesia (#2), diplejía facial (#7) y cuádruplejía (#5)	Patrón desmielinizante (#6) y patrón de lesión axonal (#1)	Disociación albúmino/citológica (#5) y N/D (#2)	Inmunoglobulina intravenosa (#7), ventilación mecánica (#6) y plasmaféresis (#2).	Recuperación completa (#1), encamamiento permanente (#1) y N/D (#5)
Young Gi Min et al. (11)	2	Dolor, hipoestesia y disestesia distal (#2),	Patrón desmielinizante (#1) y Normal (#1)	Disociación albúmino/citológica (#1) y N/D (#1)	Tratamiento analgésico neuropático (#2)	Respuesta parcial (#2)
Patel et al. (12)	1	Parestesia distal y cuadriparesia	Patrón de lesión axonal	Disociación albúmino/citológica	Inmunoglobulina intravenosa	Recuperación lenta
Theuriet et al. (13)	1	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Allen et al. (16)	4	Disestesia distal (#3), diplejía facial (#4), Parestesia y parálisis de miembros inferiores (#1)	Normal (#3) y N/D (#1)	Disociación albúmino/citológica (#4).	Esteroides orales (#2), Inmunoglobulina intravenosa (#1) y Ninguno (#1)	N/D (#4)
Azam et al. (17)	1	Cuadriparesia con diplejía facial	Patrón desmielinizante	Disociación albúmino/citológica	Inmunoglobulina intravenosa	Recuperación parcial
N. Nasuelli et al. (18)	1	Parestesia distal, arreflexia global, diplejía facial	Patrón desmielinizante	Disociación albúmino/citológica	Inmunoglobulina intravenosa	N/D
Almanza et al.	1	Cuadriparesia, diplejía facial, cuádruplejía y compromiso respiratorio.	Patrón desmielinizante	Disociación albúmino/citológica	Inmunoglobulina intravenosa y ventilación mecánica	Recuperación parcial

Ref: referencia. ENC: estudio de neuroconducción. LCR: líquido cefalorraquídeo. N/D: No disponible.

te presentó cuadriparesia, arreflexia, ausencia de un diagnóstico alternativo, un cuadro clínico dentro de los primeros 28 días luego de la exposición al biológico, disociación albumino-citológica en el LCR y la evidencia electromiográfica de neuropatía (bloqueo de la conducción), alcanzando un nivel 1. Se calculó la escala de reacción adversa de Naranjo, obteniendo 3 puntos, lo cual sugiere una asociación posible entre la vacunación y el SGB (14). Los síntomas y signos de nuestro paciente son compatibles con otros informes posteriores a vacunación con ChAdOx1 nCoV-19, principalmente déficit sensitivomotor, compromiso respiratorio y disautonomía (2,11), neuroimágenes normales¹², proteínas elevadas en LCR (2,10-12), alteraciones en la conducción nerviosa (2,9-11) y mejoría clínica luego de la administración de inmunoglobulina (2,11). No se documentaron infecciones recientes, incluyendo COVID-19 y se descartaron etiologías adicionales, proponiéndose la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19 como causa del SGB. Las infecciones por adenovirus humanos pueden producir SGB (2), por lo que, el adenovirus de simio que es usado como vector en la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 podría ser eventualmente el factor desencadenante del SGB. Los casos de SGB asociados a la vacunación son raros, no obstante, se ha reportado una incidencia considerable de SGB luego de la aplicación de la vacuna contra el H1N1¹⁵. A pesar del hallazgo de malformación de Chiari tipo I, se descartó como etiología ante respuesta clínica favorable a tratamiento con inmunoglobulina, tratamiento de elección para SGB junto a la plasmaféresis (7,8).

Al ser un reporte único de caso, no es posible establecer una relación causal directa, sin embargo, a medida que aumenta la vacunación, también debería aumentar la vigilancia activa en estos casos, logrando una detección y manejo oportuno. Estudios más grandes deben ser realizados para determinar si hay una relación entre el SGB y la vacunación con ChAdOx1 nCoV-19.

Consideraciones Éticas

Este manuscrito ha sido realizado con el aval del comité de ética de la Clínica y con el consentimiento de la paciente estudiada.

Referencias

1. Geo-Hub COVID-19 6. Geo-Hub COVID-19 - Information System for the Region of the Americas [Internet]. Paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com. 2022 [consultado 31 enero 2022]. Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
2. James J, Jose J, Gafoor VA, Smita B, Balaram N. Guillain-Barré syndrome following ChAdOx1 nCoV-19 COVID-19 vaccination: A case series. *Neurol Clin Neurosci*. 2021;9(5):402-405.
3. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;384(22):2092-2101.
4. Falsey AR, Sobieszczyk ME, Hirsch I, Sproule S, Robb ML, Corey L, et al. Phase 3 Safety and Efficacy of AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19) Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385(25):2348-2360.
5. Tobaiqy M, Elkout H, MacLure K. Analysis of Thrombotic Adverse Reactions of COVID-19 AstraZeneca Vaccine Reported to EudraVigilance Database. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(4):393.
6. Angarita Diaz JA, Cardenas Sandoval MP. Síndrome de Guillain-Barré tras vacunación contra SARS-CoV-2 con Sinovac®. *Acta Neurológica Colombiana*. 2021;37(2):107-108.
7. Liu S, Dong C, Ubogu EE. Immunotherapy of Guillain-Barré syndrome. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(11):2568-2579.
8. Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2021;397(10280):1214-1228.
9. Introna A, Caputo F, Santoro C, Guerra T, Ucci M, Mezapesa DM, Trojano M. Guillain-Barré syndrome after AstraZeneca COVID-19-vaccination: A causal or casual association? *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;208:106887.
10. Maramattom BV, Krishnan P, Paul R, Padmanabhan S, Cherukudal Vishnu Nampoothiri S, Syed AA, Mangat HS. Guillain-Barré Syndrome following ChAdOx1-S/ nCoV-19 Vaccine. *Ann Neurol*. 2021;90(2):312-314.
11. Min YG, Ju W, Ha YE, Ban JJ, Lee SA, Sung JJ, Shin JY. Sensory Guillain-Barre syndrome following the ChAdOx1 nCov-19 vaccine: Report of two cases and review of literature. *J Neuroimmunol*. 2021;359:577691.

12. Patel SU, Khurram R, Lakhani A, Quirk B. Guillain-Barre syndrome following the first dose of the chimpanzee adenovirus-vectored COVID-19 vaccine, ChAdOx1. BMJ Case Rep. 2021;14(4):e242956.
13. Theuriet J, Richard C, Becker J, Pegat A, Bernard E, Vukusic S. Guillain-Barré syndrome following first injection of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine: First report. Rev Neurol (Paris). 2021;177(10):1305-1307.
14. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012—. Adverse Drug Reaction Probability Scale (Naranjo) in Drug Induced Liver Injury. 2019;.
15. Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barré syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. Lancet. 2013;381(9876):1461-8..

Recibido: 23 de febrero de 2022

Aceptado: 15 de marzo de 2022

Correspondencia:

María Cristina Martínez-Ávila
cristina.martinezavila@gmail.com

VESICULAR STOMATITIS AND COVID-19. A CASE REPORT

Ana María Pérez Murcia¹, Oscar Eduardo Mora Hernández², Elvis F. Gómez Osorio³, Laura Vanessa Vargas Gualdrón³

Abstract

Introduction. The SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic has shown a wide variability of multisystemic clinical presentations, with the skin and its annexes being one of the most affected organs. **Presentation of the case.** A 32-year-old male with no known medical history presents with fever, conjunctivitis, nasopharyngotonsillitis, and extensive blistering oral lesions, that requires hospitalization exclusively for management of oral lesions. During hospitalization a positive result for SARS-CoV-2 was identified, without lung involvement. **Discussion.** Although skin manifestations are described and classified in COVID-19 (Coronavirus disease 2019), the involvement of the mucous membranes, especially the oral cavity, are rare and have not yet been elucidated. However, when they occur, they generate significant morbidity in the patient, therefore it is necessary to perform a complete physical examination to avoid omitting them and treat them promptly.

Key words: *Vesicular Stomatitis; Aphthous Stomatitis; Vesiculobullous Dermatoses; COVID-19; SARS-CoV-2.*

-
1. Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José. Especialista Docencia Universitaria, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
 2. Servicio de Dermatología, Hospital de San José. Decano y Especialista Docencia Universitaria, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
 3. Servicio de Dermatología, Hospital de San José. Residente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

ESTOMATITIS VESICULOAMPOLLOSA Y COVID-19. REPORTE DE CASO

Resumen

Introducción: La pandemia por SARS-CoV-2 (del inglés severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) ha demostrado amplia variabilidad de presentaciones clínicas multisistémicas, siendo la piel y sus anexos uno de los órganos más afectados. **Presentación del caso:** Varón de 32 años sin antecedentes conocidos, que presenta fiebre, conjuntivitis, rinofaringoamigdalitis y lesiones orales ampollosas extensas, que requiere hospitalización exclusiva para manejo de las lesiones orales. Durante la hospitalización se identifica resultado positivo para SARS-CoV-2, sin compromiso pulmonar. **Discusión:** Si bien las manifestaciones en piel están descritas y clasificadas en la COVID-19 (del inglés Coronavirus disease 2019), la afectación de las mucosas, en especial en la cavidad oral son poco frecuentes y aún no están dilucidadas. Sin embargo, cuando ocurren generan una importante morbilidad en el paciente, por lo que es necesario realizar un examen físico completo para no omitirlas y tratarlas oportunamente.

Palabras clave: *Estomatitis Vesicular; Estomatitis Aftosa; Dermatopatías Vesiculoampollosas; COVID-19; SARS-CoV-2.*

Introduction

Since the start of the SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) pandemic, the disease has shown wide variability of multisystemic clinical presentations, with the skin and its annexes being one of the most affected organs. However, there are few reports on the involvement of the oral mucosa, a circumstance that is likely due to lack of inspection of this area related to the infection risk to the examiner (1).

Numerous case reports suggest that oral mucosal changes may precede or accompany the disease without focusing on the direct impact of SARS-CoV-2 infection (2). Coinfection with other microorganisms, immunological alterations and overlapping with secondary reactions to medications have been found (3).

This article seeks to delve into the existing literature on COVID-19 (Coronavirus disease 2019) on oral mucosal lesions, in order to better understand an unusual case that required exclusive in-hospital management of oral lesions.

Clinical Case

A 32-year-old male from Bogotá, Colombia with no relevant medical history and fully vaccinated against SARS-CoV-2 two months prior with Astrazeneca, presented to an outpatient clinic with an eight day history of fever, sore throat, and dry cough. The fever resolved on day 5, but was followed by erythema and ocular itching along with painful bullous lesions throughout the oral mucosa prompting him to seek medical attention. The clinic diagnosed the patient with bacterial

tonsillitis and prescribed benzathine penicillin. After symptoms persisted for 1 more day, he sought medical attention at the hospital.

Upon physical examination, he was afebrile, with normal respiratory rate and adequate oxygen saturation, but presented with dehydration, mild tachycardia, edema of the cheeks and inside the oral cavity (lips, cheeks, soft palate, and Stenon's duct) exhibited tense blisters, vesicles, aphthous ulcers and unremovable yellowish-white plaques, without lingual involvement or enlarged lymph nodes (Figure 1). Signs progressed less than 24 hours following admission (Figure 2).

COVID-19 and herpetic stomatitis in probable immunosuppression were suspected, and hospitalization recommended by the Dermatology, Otorhinolaryngology and Internal Medicine services, who together initiated empirical management with analgesia, thromboprophylaxis, gastroprotection, corticosteroids, magistral formula and oral acyclovir.

Chest radiograph, Tzanck test, Human immunodeficiency virus, hepatotrophs, syphilis, viral panel, IgG

and IgM (Immunoglobulin G and M) for Herpes simplex type I and II, electrolytes, liver and kidney function tests were normal.

IgG for Cytomegalovirus was positive and IgM negative. He had elevated C-reactive protein, leukocytosis (attributed to dehydration), slightly elevated glycated hemoglobin, and a positive reverse transcription-polymerase chain reaction for SARS-CoV-2.

Biopsy confirmed subepithelial bullous stomatitis with associated severe inflammatory changes, suggestive of mucosal pemphigoid, but with negative immunofluorescence. He finished management with 10 days of antiviral therapy and 15 days of corticosteroid treatment, the latter with gradual outpatient weaning, and due to improvement of lesions, he was discharged.

Discussion

Within the spectrum of manifestations in the oral mucosa after COVID-19, the formation of blisters, aphthous ulcers, scaling gingivitis, whitish plaques, cheilitis, erythematous macules (mainly on the tongue)

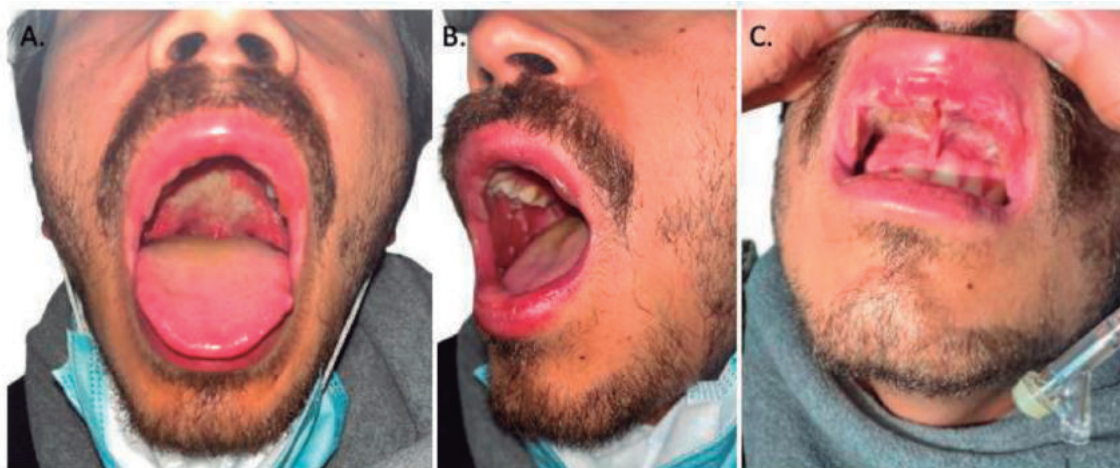


Figure 1. Upon hospital admission (Fourth day of oral lesions). Tense blisters with serous content are evident on the upper lips, and well-defined whitish plaques with irregular edges on the soft palate (A). Presence of tense blisters with serous content on the upper lips, and scarce on bilateral cheeks, well defined but unremovable whitish plaques (B). Vesicles, tense blisters with serous content, and large well-defined whitish plaques with irregular edges are evident on the mucosa (C).

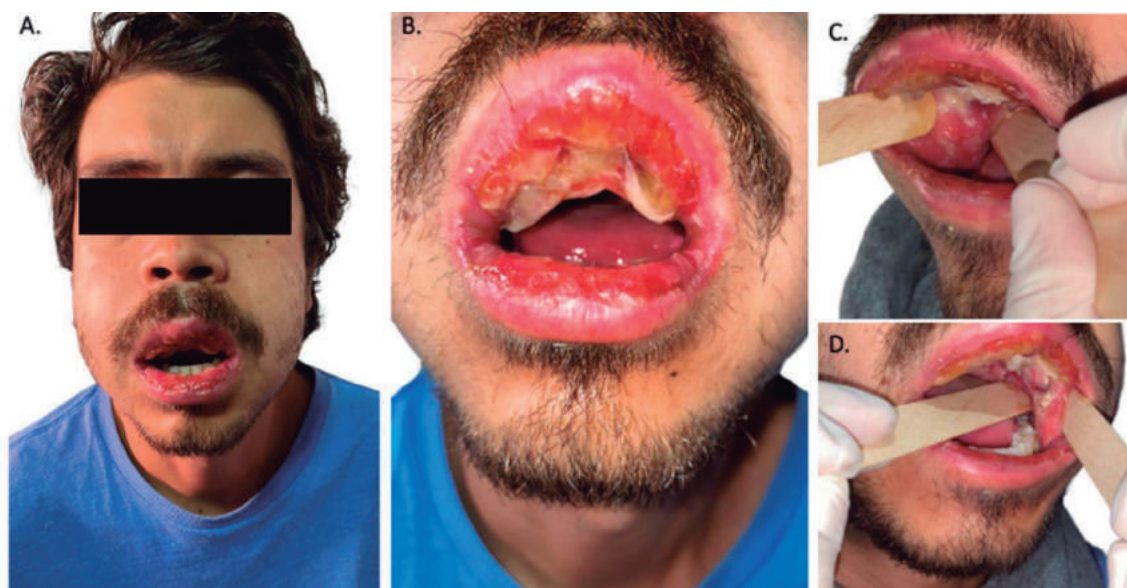


Figure 2. Twelve hours of hospital admission (Fifth day of oral lesions). Increased edema in the lower two thirds of the face (A). In the upper lips, abundant yellow and whitish membranes are evident, associated with multiple erosions also present in the lower lips (B). In bilateral cheeks and on Stenon's duct, abundant whitish plaques with irregular and well-defined borders (C, D).

and enanthema have been reported in association with Kawasaki disease. These may be the only clinical manifestations of the infection or may be accompanied by other associated skin manifestations in up to 60% of the affected population (4). The most frequent locations within the oral cavity are the palate and tongue, followed by the gums and lips, with a resolution time of 3 to 21 days spontaneously or with pharmacological treatment (5). Oral manifestations are described in Table 1 (6-10).

Although the pathophysiology of blister formation in the oral cavity after COVID-19 infection has not been fully elucidated, it can be explained by the angiotensin converting enzyme II and the serine transmembrane protease 2, required for the cellular entry of SARS-CoV-2, which are found diffusely in the oral mucosa and are related to a hyperinflammatory state that ends in the deregulation of oral keratinocytes (11). Coagulation disorders associated with COVID-19 can also trigger the development of necrotic ulcers in the oral

mucosa, due to the reactivation of infectious entities such as herpes, and mycosis, after immunological deterioration and dysbiosis secondary to the management of COVID-19 (6).

Bullous pemphigoid is a rare autoimmune disorder directed against hemidesmosomes of the skin with the appearance of tense blisters, that in up to 15% of cases, may present oral manifestations. This disorder can be triggered by COVID-19 (3) in relation to a cross-reactivity of antibodies or activated lymphocytes with antigens containing similar epitopes (12), giving a higher mortality rate (8). It is more common to observe reports of its development after the application of the SARS-CoV-2 vaccine (13), although it has been reported mainly in patients with previous subclinical or eczematous manifestations (14).

There is no treatment for the patient with oral manifestations due to COVID-19, and insufficient studies in relation to therapeutic management. Resolution of

Table 1. Oral mucosal and skin changes in COVID-19.

Study	Date	No, of patients	Systemic compromise (%)	Oral Compromise (%)	Skin Compromise (%)	Sex (%)	Hospitalization (%)
Erbaş et al (6)	December, 2019-April, 2021	59	86,2%	-Cheilitis 43,9% -Oral Ulcers 36,3% -Diverse 19,6%	-Non specified 60,6%	Male 59,3%	81,3%
Breglio et al (7)	March-August, 2021	10	90%	Penfigoid 10%	-Bullous pemphigoid 50% -Pemphigus vulgaris 40%	Female 60%	40%
Favia et al (8)	October-December, 2020	123	92%	-Unique Ulcers 40% -Multiple Ulcers 60% -Candidiasis 22,7% -Blisters 15,4% -Hiperplasic papillae 39%	N/A	Male 56,9%	23,3%
Nuno et al (9)	April, 2020	666	N/A	-Transient lingual papillitis 11,5% -Glositis 6,6% -Aphthous stomatitis -Mucositis 3,9%	-Urticaria 6,9% -Exantema 2,9% -Vesicular eruptions 1,6%	Female 58%	N/A
Abubakr et al (10)	May-July, 2020	573	76,4%	-Ulcers 20,4% -Xerostomia 47,6%	N/A	Female 71,2%	N/A

the triggering and/or underlying factors are key to the reduction of these lesions, among them: optimization of the oral hygiene, identification and treatment of opportunistic infections, stress reduction, stabilization of underlying diseases, avoid trauma, and reduce vascular compromise as well as the hyperinflammatory response (systemic corticosteroids) (15).

In the case of the patient in question, he presented conjunctivitis, fever, oral lesions and upper respiratory tract symptoms associated with COVID-19, but there

was no involvement of the lung parenchyma. It was also not possible to identify a viral or autoimmune etiology that would explain the result of the pathology suggestive of mucosal pemphigoid, which cannot rule out these entities or confirm that it is caused by SARS-CoV-2. What is evident is the relationship between the appearance of oral lesions and COVID-19 due to the timing of their appearance generated either by secondary immunosuppression that promotes co-infection, by triggering autoimmunity and/or by intrinsic damage of the virus.

In conclusion, there are many systemic manifestations currently related to SARS-CoV-2 infection. Although the manifestations on the skin have been described and classified, the involvement of the mucous membranes, especially the oral cavity, are rare and have not yet been elucidated. However, when they occur, they generate significant morbidity in the patient, preventing oral feeding and administration of oral treatment, therefore necessary to perform a complete physical examination to avoid omitting them and thus be able to give adequate and timely management.

Patient Consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the editor-in-chief of this journal upon request.

References

1. Carreras-Presas CM, Sánchez JA, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. *Oral Dis*. 2021;27(Suppl 3):710-2.
2. Ortiz L, Morales L, Palazuelos R. Papel de los tejidos orales durante la infección por SARS-CoV-2. *Rev. ADM*. 2021;: 167-75.
3. Olson N, Eckhardt D, Delano A. New-Onset Bullous Pemphigoid in a COVID-19 Patient. *Case Rep Dermatol Med*. 2021;2021:5575111.
4. Subramaniam T, Nikalje 1 MR, Jadhav 2 S. Oral manifestations among COVID 19: An observational study of 713 patients. *Dental Research Journal*; 2021;:1-7.
5. Paradowska-Stolarz AM. Oral manifestations of COVID-19: Brief review. *Dent Med Probl*. 2021;58(1):123-6.
6. Erbaş GS, Botsali A, Erden N, Arı C, Taşkın B, Alper S, et al. COVID-19-related oral mucosa lesions among confirmed SARS-CoV-2 patients: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2022;61(1):20-32.
7. Breglio KF, Sarver MM, Hall RP, Marano AL. SARS-CoV-2 infections in patients with autoimmune blistering disorders: a case series and retrospective analysis. *JAAD Int*. 2022;7:38-43.
8. Favia G, Tempesta A, Barile G, Brienza N, Capodiferro S, Vestito MC, et al. Covid-19 Symptomatic Patients with Oral Lesions: Clinical and Histopathological Study on 123 Cases of the University Hospital Policlinic of Bari with a Purpose of a New Classification. *J Clin Med*. 2021;10(4):757.
9. Nuno A, Martín P, Magaletsky K, Martín M, Herránz C, Artigas J, et al. Prevalencia de manifestaciones mucocutáneas en 666 pacientes con COVID-19 en un hospital de campaña en España: hallazgo oral y palmoplantares. *Br J Dermatol*. 2021;184(19):184-5.
10. Abubakr N, SalemZA, Kamel AHM. Manifestaciones orales en casos leves a moderados de infección viral por COVID-19 en la población adulta. *Dent Med Probl*. (2021)58(1):7-15.
11. Orilisi G, Mascitti M, Togni L, Monterubbianesi R, Tosco V, Vitiello F, et al. Oral Manifestations of COVID-19 in Hospitalized Patients: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(23).
12. Rosińska-Więckowicz A, Jałowska M, Bowszyc-Dmochowska M, Dmochowski M. Case Report: Infantile Bullous Pemphigoid: Triggering by COVID-19 Is Speculative. *Front Med*. 2021;8:760823.
13. Pérez-López I, Moyano-Bueno D, Ruiz-Villaverde R. [Bullous pemphigoid and COVID-19 vaccine]. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(10):e333-e4.
14. Damiani G, Pacifico A, Pelloni F, Iorizzo M. The first dose of COVID-19 vaccine may trigger pemphigus and bullous pemphigoid flares: is the second dose therefore contraindicated? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(10):e645-e7.
15. Cuevas-Gonzalez MV, Espinosa-Cristóbal LF, Donohue-Cornejo A, Tovar-Carrillo KL, Saucedo-Acuña RA, García-Calderón AG, et al. COVID-19 and its manifestations in the oral cavity: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e28327.

Recibido: 28 de febrero de 2022

Aceptado: 15 de marzo de 2022

Correspondencia:

Ana María Pérez Murcia
amperez1@fucs salud.edu.co

ACALCULOUS CHOLECYSTITIS AND COVID-19. A CASE REPORT

Ana María Pérez Murcia¹, Luisa Fernanda Amado², Laura Camacho³

Abstract

Introduction. COVID-19 (Coronavirus disease 2019) is mainly characterized by its respiratory symptoms, but numerous clinical presentations have been described with a recent increment in gastrointestinal manifestations. **Presentation of the case.** A 33-year-old, overweight man with no other known medical history, consulted due to symptoms suggestive of biliary pathology and a system review finding of cough and dyspnea. He was taken to surgery due to the finding of AC (Acalculous Cholecystitis) and in the postoperative period, he presented respiratory distress, identifying positive SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), previous idiopathic heart failure, and acute pulmonary thrombosis. **Discussion.** The presentation of AC with SARS-CoV-2 is infrequent. It does not have an established clinical pattern and there are multiple confounding factors that make it a diagnostic challenge, and even a distracting factor for the diagnosis of COVID-19 and its complications.

Keywords: *Acalculous Cholecystitis; COVID-19; SARS-CoV-2.*

-
1. Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José. Especialista Docencia Universitaria, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
 2. Servicio de Medicina Interna, Hospital de San José. Residente, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.
 3. Calidad, Médico Hospitalario. Hospital de San José.

COLECISTITIS ACALCULOSA Y COVID-19. REPORTE DE CASO

Resumen

Introducción. La COVID-19 (del inglés Coronavirus disease 2019), se caracteriza principalmente por su sintomatología respiratoria, pero se han descrito numerosas formas de presentación con un aumento reciente de las manifestaciones gastrointestinales. **Presentación del caso.** Varón de 33 años con sobrepeso y sin otros antecedentes conocidos, que consulta por sintomatología sugestiva de patología biliar y hallazgo a la revisión por sistemas de tos y disnea. Es llevado a cirugía por hallazgo de CA (Colecistitis Acalculosa) y en el posoperatorio presenta dificultad respiratoria identificando SARS-CoV-2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) positivo, falla cardíaca idiopática previa y trombosis pulmonar aguda. **Discusión.** La presentación de CA con SARS-CoV-2 es infrecuente, no tiene un patrón clínico establecido y sí múltiples factores de confusión que lo tornan en un reto diagnóstico e incluso un factor de distracción para el diagnóstico de la COVID-19 y sus complicaciones.

Palabras clave: *Colecistitis Acalculosa; COVID-19; SARS-CoV-2.*

Introduction

To date, COVID-19 produced by the SARS-CoV-2, has reported more than 400 million confirmed cases and more than 5 million deaths around the world according to the latest data from the World Health Organization (1). Although its pathology is mainly characterized by respiratory symptoms, numerous forms of presentation have been described, from mild cutaneous manifestations to severe hematological and cardiac alterations, and other more unusual such as hepatobiliary involvement (2).

AC, defined as a necro-inflammatory state of the gallbladder in the absence of cholelithiasis, occurs more prevalently in critically ill patients, and in those with septic processes. Although AC is well known, it does not have an established clinical pattern, but does have multiple confounding factors that make it a diagnostic challenge (3), as occurred in the following case.

Clinical Case

A 33-year-old, overweight man from Bogotá, with no known medical history and without SARS-CoV-2 vaccination, consulted for 20 days of oppressive pain in the epigastrium radiating to the right hypochondrium, intensity 7/10 and exacerbated by food intake, associated with multiple emetic episodes of food content, increasing on the day of admission. With a system review finding of an eight day dry cough and worsening dyspnea with small exertion.

Upon physical examination, he presented normotensive, normal respiratory rate, adequate ambient oxygen saturation, afebrile, mild tachycardia without cardiopulmonary alterations, and soft abdomen with sensation of a painful mass in the right hypochondrium, but without signs of peritoneal irritation. Paraclinical tests showed leukocytosis, direct hyperbilirubinemia, and an alanine aminotransferase-alkaline phosphatase

(ALT/ AP) ratio of 0,56 suggestive of cholestasis, but otherwise normal liver profile. The abdominal ultrasound showed a partially distended gallbladder, with thickened walls (9.2 mm), but without endoluminal defects. General Surgery suspected AC with intermediate risk for choledocholithiasis and requested a Magnetic Resonance Cholangiography that showed a distended, stoneless gallbladder with thickened walls (7 mm) and a diagnosis of AC and hepatomegaly (Figure 1).

He was taken to surgery to perform a LapC (Laparoscopic Cholecystectomy) with intraoperative findings of cholecystitis with thickened walls, perivesicular fluid, pericholecystic adhesions, biliary sludge, and congested brown liver.

During the immediate postoperative period, he presented desaturation and bi-basal rales, for which a chest X-ray was requested, showing cardiomegaly, wide-based pleural consolidation of the left upper lobe, suggesting pulmonary infarction, with bilateral basal pleural effusion, and RT-PCR (Reverse Transcription

polymerase chain reaction) for SARS-CoV-2 positive, glycated hemoglobin in the range of diabetes, and elevated troponin, D-dimer and lactate.

Computed Angio-Tomography of the chest corroborated thrombus and wedge infarction (Figure 2).

Management was given with fluids, full anticoagulation, dexamethasone after antiparasitic treatment, and a diagnostic plus evacuatory thoracentesis, which corroborated transudate without malignancy or tuberculosis.

Gallbladder pathology showed velvety mucosa without the presence of stones or tumor-like lesions, with inflammation, muscle hypertrophy, subepithelial histiocytes, Rokitansky sinuses, and serosal congestion.

He required hospitalization in the general ward with oxygen by nasal cannula at 2 liters per minute, and due to adequate evolution, he was discharged after 10 days with anticoagulation, oxygen therapy and oral hypoglycemic agents. Additionally, referral for evaluation

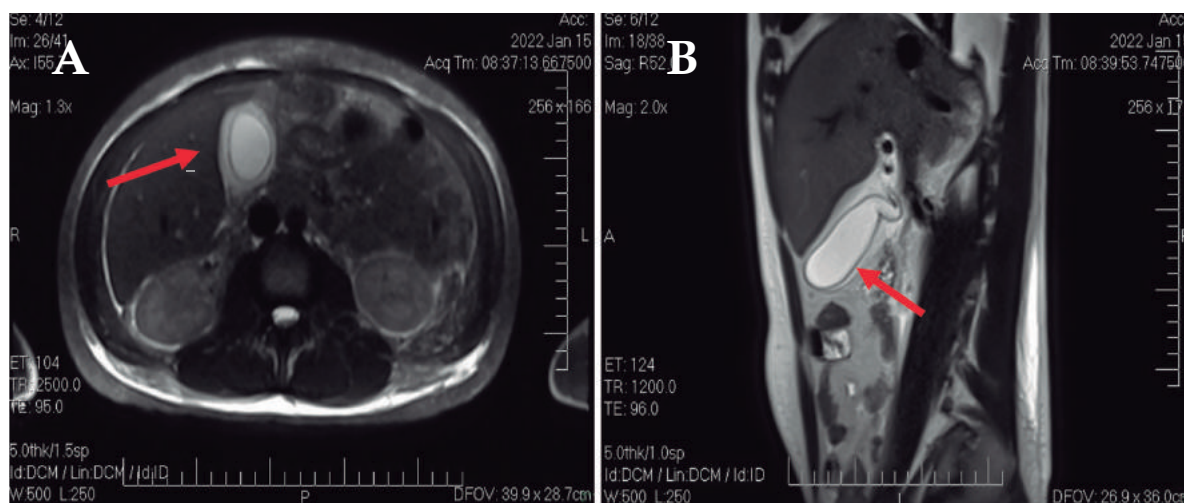


Figure 1. Magnetic Resonance Cholangiography.

A. Axial view in T2. B. Sagittal view in T2. The arrows show the gallbladder with thickened walls, perivesicular fluid, and no evidence of stones inside.

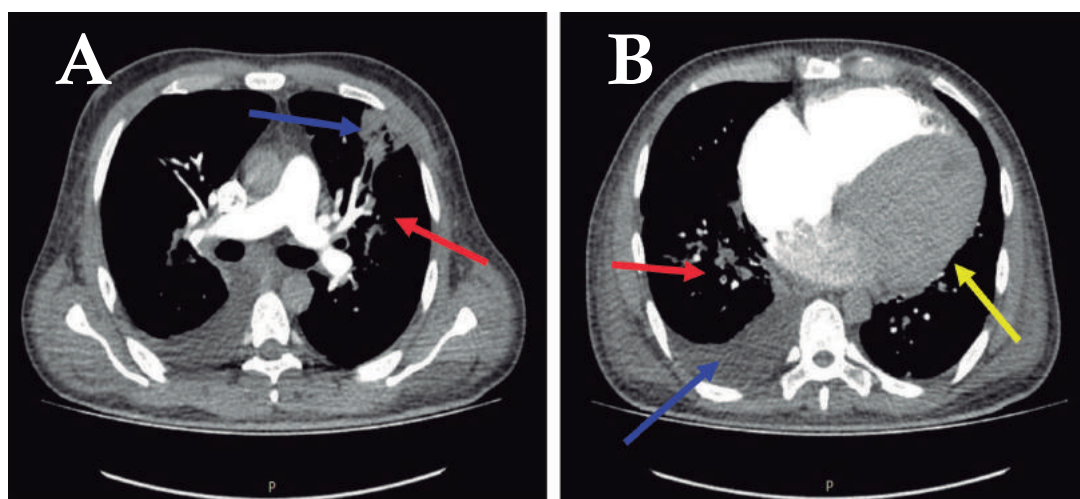


Figure 2. Computed angiography of the chest with contrast, axial view.

A. The red arrow shows the location of the central opacification defect, which corresponds to thrombi in the segmental branch for the superior lingular segment. The blue arrow indicates a pleural-based wedge infarction in this same segment.

B. The red arrow shows the location of the central opacification defect, which corresponds to thrombi in the posterolateral segmental branch of the right lower lobe. The blue arrow shows right pleural effusion, and the yellow arrow shows cardiomegaly.

by Cardiology due to cardiomegaly in a young patient, where studies concluded idiopathic heart disease with reduced ejection fraction. The patient was then referred to a heart failure clinic, waiting for cardiac transplant.

Discussion

This case report of a patient with AC and COVID-19, who started with abdominal symptoms prior to respiratory symptoms, shows how not suspecting SARS-CoV-2 in patients with predominant abdominal symptoms can delay timely management and diagnosis of its complications, as in this case, a pulmonary thrombotic event.

An increase in gastrointestinal symptoms has been seen in patients with COVID-19 even before developing pulmonary manifestations (Table 1) (4-12). This is a difficult case since the presentation of AC with SARS-CoV-2 is infrequent, and less so, in a patient

with previous congestive hepatomegaly secondary to unknown idiopathic heart disease, which, because it is painful, can confuse the physician when interpreting suggestive signs of acute hepatobiliary disorder.

AC represents approximately 10% of all cases of acute cholecystitis and is associated with a high rate of morbi-mortality (3). Various pathological processes have been described that may contribute to its generation. Visceral hypotension and hypoperfusion cause poor and irregular capillary refill of the gallbladder wall, generating ischemia, which could explain a possible association with COVID-19 if it occurs with sepsis (13). The decrease in contractility of the gallbladder muscle generates cholestasis, producing accumulation of bile and increased viscosity, which causes leakage, increased intracholecystic pressure, distention, and increased wall tension. This compromises arterial, lymphatic, and venous flow, leaving it susceptible to infection, gangrene, or total necrosis. Once AC is established, it

Table 1. Gastrointestinal (GI) symptoms associated with COVID-19.

Study	Date	Location	No. of patients	All GI symptoms, No. (%)	Anorexia, No. (%)	Nausea (N)/Vomit (V), No. (%)	Diarrhea, No. (%)	GI Pain, No. (%)
Shihua et al (7)	January-February, 2020	Wuhan	1,141	183 (16)	180 (15,7)	134 (11,7)	68 (5,9)	45 (3,9)
Pan et al (8)	January-February, 2020	Hubei	204	103 (50,5)	81 (39,7)	4 (1,9)	35 (7,1)	2 (0,9)
Guan et al (9)	December, 2019-January, 2020	30 Chinese provinces	1,099	97 (8,8)	N/A	55 (5,0)	42 (3,8)	N/A
Jin et al (4)	January-February 2020	Zhejiang	651	74 (11,4)	N/A	11(1,6)	53 (8,1)	N/A
Fang et al (10)	January-February, 2020	Hubei	305	159 (79,1)	101 (50,2)	N: 59 (29,4) V: 32 (15,9)	66 (22,4)	12 (6,0)
Zhang et al (11)	January-February, 2020	Hubei	140	55 (39,6)	17 (12,2)	N: 24 (17,3) V: 75,0)	18 (12,9)	8(12,9)
Wang et al(12)	January, 2020	Hubei	138	36 (26)	55 (9,9)	N: 14 (10,1) V: 5 (3,6)	14 (10,1)	3 (2,2)

allows the rapid proliferation of microorganisms, predominantly *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Bacteroides*, *Proteus*, *Pseudomonas*, and *Enterococcus faecalis* (13,14).

The exact pathogenesis of AC in COVID-19 is not clear, but it is known that the intracellular entry of the virus occurs through interaction with the angiotensin-converting enzyme 2 receptor that is present in various tissues- lungs, liver, gallbladder and bile ducts. When SARS-CoV-2 binds, it causes endothelitis which generates thromboembolism in various organs, including the gallbladder. (15,16)

Some publications have tried to demonstrate the relationship between AC and COVID-19. Yin et al. looked for RT-PCR in the biliary fluid, without detecting it, ruling out that SARS-CoV-2 is eliminated through bile and considering that AC is a complication of SARS-CoV-2 (17). In contrast, Balaphas et al. confirmed the presence of virus, by RT-PCR in the gallbladder wall, despite the fact that histological analysis did not show any gallbladder inflammation. The significance of this finding for the pathogenesis of COVID-19 remains to be determined (18).

Futagami et al. carried out a bibliographic search of the published cases of cholestasis related to SARS-CoV-2, finding 17 cases (11 men and 6 women); five of them had no comorbidities. Regarding the onset of cholecystitis, 15 of them developed simultaneously with the diagnosis of pneumonia and two of them later. In case number 5, LapC was performed, and after extubation, he developed respiratory failure, as in the case of our patient. Additionally, at the time of cholecystitis diagnosis, laboratory and imaging findings suggestive of coagulation disorders were confirmed in seven of the cases. Conversely, regarding the initial treatment, emergency cholecystectomy was performed in six patients, and percutaneous drainage in four, of which two failed and were taken to LapC (16). This suggests that even in patients with AC due to SARS-CoV-2, a TOKIO 2018 classification should be performed and emergency cholecystectomy should be considered according to guidelines (19,20).

In conclusion COVID-19 can present only with digestive symptoms, or they can precede the classic respiratory manifestations. AC is one of the less frequent digestive manifestations, but it must be considered even though the pathophysiology in patients with SARS-CoV-2 has not yet been fully clarified. Differential diagnosis can be challenging; therefore, a complete history and physical examination should be systematically performed to reveal a possible positive case, which could make a difference in the patient's outcome.

Patient consent

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and accompanying images. A copy of the written consent is available for review by the editor-in-chief of this journal upon request.

References

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. (s. f.). [Internet]. With Vaccination Data. [consultado 14 febrero 2022]. Disponible en: <https://covid19.who.int/#:~:text=Globally%20as%20of%207%3A21pm,5%2C783%2C776%20deaths%2C%20reported%20to%20WHO>.
2. Gupta, A., Madhavan, M. V., Sehgal, K., Nair, N., Mahajan, S., Sehrawat, T. S., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(7):1017–1032.
3. Barie PS, Eachempati SR. Acute acalculous cholecystitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010;39(2):343–57.
4. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020;69(6):1002–9.
5. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasistathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. 2020;20(4):493–506.
6. Hassani AH, Beheshti A, Almasi F, Ketabi Moghaddam P, Azizi M, Shahrokh S. Unusual gastrointestinal manifestations of COVID-19: two case reports. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2020;13(4):410–4.
7. Luo S, Zhang X, Xu H. Don't overlook digestive symptoms in patients with 2019 novel Coronavirus disease (COVID-19). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(7):1636–7.
8. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):766–73.
9. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
10. Fang D, Ma JD, Guan JL, et al. Manifestations of digestive system of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a single-center descriptive study. *Chinese Journal of Digestion*. 2020;(12):151–156, 2020.
11. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–1741.
12. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9.

13. McChesney JA, Northup PG, Bickston SJ. Acute acalculous cholecystitis associated with systemic sepsis and visceral arterial hypoperfusion: a case series and review of pathophysiology. *Dig Dis Sci*. 2003;48(10):1960–7.
14. Wang A-J, Wang T-E, Lin C-C, Lin S-C, Shih S-C. Clinical predictors of severe gallbladder complications in acute acalculous cholecystitis. *World J Gastroenterol*. [Internet]. 2003;9(12):2821–3.
15. Abaleka FI, Nigussie B, Bedanie G, Mohammed A, Galiboglu S. Acute acalculous cholecystitis due to COVID-19, an unusual presentation. *Cureus*. 2021;13(6):e15431.
16. Futagami H, Sato H, Yoshida R, Yasui K, Yagi T, Fujiwara T. Acute acalculous cholecystitis caused by SARS-CoV-2 infection: A case report and literature review. *Int J Surg Case Rep*. 2022;90(106731):106731.
17. Ying M, Lu B, Pan J, Lu G, Zhou S, Wang D, et al. COVID-19 with acute cholecystitis: a case report. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):437.
18. Balaphas A, Gkoufa K, Meyer J, Peloso A, Bornand A, McKee TA, et al. COVID-19 can mimic acute cholecystitis and is associated with the presence of viral RNA in the gallbladder wall. *J Hepatol*. 2020;73(6):1566–8.
19. Yokoe M, Hata J, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Wakabayashi G, et al. Tokyo Guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis (with videos). *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):41–54.
20. Okamoto K, Suzuki K, Takada T, Strasberg SM, Asbun HJ, Endo I, et al. Tokyo Guidelines 2018: flowchart for the management of acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2018;25(1):55–72.

Recibido: 28 de febrero de 2022

Aceptado: 15 de marzo de 2022

Correspondencia:

Ana María Pérez Murcia
amperez1@fucsalud.edu.co

BICENTENARIO DE LOUIS PASTEUR, PRECURSOR DE LA VACUNACIÓN, EN TIEMPOS DE COVID-19

Alberto Gómez Gutiérrez

En medio de una serie de actos que conmemoran en este año el bicentenario del nacimiento de Louis Pasteur en el poblado de Dole el 27 de diciembre de 1822, la oficina de correos de Francia emitió en el mes de febrero una estampilla con la efigie de Louis Pasteur. Esta fue creada por el artista Patrick Dérrible a partir de una foto propuesta por el Museo del Instituto Pasteur, y grabada por Pierre Bara.

Los días 4, 5 y 6 de febrero tuvo lugar una venta anticipada de este sello postal en Dole, comuna situada en

el departamento del Jura, región de Borgoña - Franco Condado. Esta venta se realizó en presencia del grabador del sello que lleva la efigie del científico y oriundo del Jura, quien estuvo presente durante el fin de semana para firmar su obra, de la que se emitieron 705.000 ejemplares.

Después del lanzamiento en el Jura, se organizó una ceremonia de presentación del sello el jueves 10 de febrero en París, en "Le Carré d'Encre" -una tienda local dedicada a la filatelia y la correspondencia-, con la pre-



Figura 1. Estampilla conmemorativa del natalicio de Louis Pasteur.

1 Ph.D. FLS. Miembro Correspondiente de la Academia Nacional de Medicina.

sencia de Stewart Cole, Director General del Instituto Pasteur, Philippe Wahl, Presidente y Director General del grupo *La Poste*, Gilles Livchitz, Director de Philapost, Maxime Schwartz, quien fue Director General del Instituto Pasteur, y Jean-François Chambon, Director de Comunicación y Mediación Científica del Instituto Pasteur, así como de varios periodistas y coleccionistas filatélicos, quienes tuvieron la oportunidad de presentar el sello.

Esta celebración de un científico que se formó inicialmente en química y física, pero que trascendió estos dominios para proponer la teoría microbiana de la enfermedad, después de desarrollar la técnica hoy llamada pasteurización (o eliminación de los microbios presentes en un alimento por medio de variaciones bruscas de temperatura), y de refutar la teoría de la generación espontánea de estos microbios presentes en los alimentos, consolida la noción de que algunas enfermedades son producidas por gérmenes microscópicos o submicroscópicos como los virus.

En solo cinco años (entre 1880 y 1885) y con herramientas muy primarias, Pasteur logró neutralizar tres enfermedades graves: a- el cólera aviar, inoculando preparaciones inactivadas de *Pasteurella multocida*, b- el carbunco ovino, utilizando *Bacillus anthracis* inactivado, y, muy especialmente c- la rabia humana, desecando tejidos infectados con un microbio que no pudo

ver en sus días pero que correspondía a lo que llegó a denominarse *virus* y pertenecía a la familia taxonómica de los Rhabdoviridae, género *Lyssavirus* (tipo 1), codificado por una sola cadena de ácido ribonucleico o ARN, cuya estructura solo se conocería tras más de medio siglo de investigaciones.

Hoy, 200 años después, otra enfermedad microbiana -la inmunodeficiencia asociada a coronavirus o Covid- azotó a la humanidad, pero pudo ser neutralizada rápidamente gracias a los principios pasteurianos que postularon que la enfermedad puede ser efecto visible de una causa que puede buscarse y eliminarse mediante un tratamiento específico centrado en el microorganismo que la produce.

Referencias

1. Anónimo. La Poste émet un timbre à l'effigie de Louis Pasteur à l'occasion du bicentenaire de sa naissance. Bulletin interne de l'Institut Pasteur. [Internet] 2021 [consultado 10 diciembre 2021]. Disponible en: <https://newsletter.pasteur.fr/fr/newsletters/bip-lhebdomadaire-du-10-decembre-2021>.

Recibido: 19 de febrero de 2022

Aceptado: 7 de marzo de 2022

Correspondencia:

Alberto Gómez Gutiérrez
alberto.gomez.gutierrez@gmail.com

MIEMBROS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE COLOMBIA

Lista de Académicos por orden de Antigüedad

Miembros Honorarios residentes en Bogotá

Manuel Elkin Patarroyo M.	Guillermo Sánchez Medina
Gabriel Riveros Dueñas	Fernando Sánchez Torres
Alonso Gómez Duque	Jorge Reynolds Pombo
Gilberto Rueda Pérez	Zoilo Cuéllar Montoya
Jaime Arias Ramírez	

Miembros Honorarios residentes fuera de Bogotá

Walter Gilbert	Enrique Moreno González
Roger Guillemin	Luis N. Ferreira
Eduardo Arciniegas	Pelayo Correa
Rodolfo Llinás Riascos	Robert H. Gifford
Bernard Lown	Alvaro Morales Gómez
Yuri Belenkov	Juan Ramón De La Fuente
Evgueni Chazov	Enrique Wolpert
Edmond José Yunis	Nubia Muñoz
Antonio Fernández de M.	Richard John Roberts
James C. Stanley	

Miembros de Número Residentes en Bogotá

Gabriel Toro González	José D. Cardona Arias
Tito Tulio Roa Roa	Alfonso Sánchez Medina
Jaime Escobar Triana	César Alberto Jáuregui Reina
Gonzalo López Escobar	Manuel G. Uribe Granja
Hugo A. Sotomayor Tribín	Alberto Vanegas Saavedra
Herman Esguerra Villamizar	Orlando Pérez Silva
Germán Gamarra Hernández	Mario Arturo González
Francisco J. Henao Pérez	Alberto Vélez van Meerbeke
Álvaro Rodríguez Gama	David Vásquez Awad
Jaime Fandiño Franky	Remberto Burgos de la Espriella
Gabriel Carrasquilla G.	Gustavo Landazábal
Antonio Iglesias Gamarra	Michel Faizal Geagea
Ricardo Salazar López	Jorge Felipe Ramírez
José Antonio Lacouture D.	Jairo Reynales Londoño
Martalucía Tamayo Fernández	Guillermo Sánchez Vanegas
Eduardo Álvarez Peñalosa	Oswaldo Borrás Gaona
Augusto Peñaranda Sanjuán	Gustavo A. Quintero H.

Miembros de Número residentes fuera de Bogotá

Jaime Gómez González	Darío Morón Díaz
Alfredo Jácome-Roca	Jaime Forero Gómez
Roberto Liévano Perdomo	Miguel Orticoechea Aguerre
Humberto Aristizábal Giraldo	Rafael Alarcón Velandia
Luis Rafael Caraballo García	Arnulfo Rodríguez Cornejo
Jaime Eraso López	Hernán Urbina Joiro
Jorge E. Maldonado A.	César Arroyo Eraso
Carlos Cortés Caballero	Eduardo Jaramillo Carling
Manuela Berrocal Revueltas	Juan Daniel Ordoñez Ordoñez

Miembros Correspondientes residentes en Bogotá

Fernando Guzmán Mora	Guillermo Ortiz Ruíz
Vicente González R.	Gloria Arias Nieto
Francisco Javier Leal Q.	Rodolfo Vega Llamas
Bernardo Tirado-Plata	Jesús Alberto Gómez Palacino
Ángela González Puche	Hernando Sarasti Obregón
Germán Durán Avendaño	Fabio Varón Vega
Jaime Alvarado Bestene	Alejandro Niño Murcia
Hernando Abaúnza Orjuela	Luis Fernando Giraldo Cadavid
Diego Andrés Rosselli Cock	Luis Fernando Cifuentes Monje
Ricardo Rueda Sáenz	Germán Forero Bulla
Ramón Abel Castaño Yepes	Roberto D'Achiardi Rey
Eduardo Londoño Schimmer	Herman Redondo Gómez
Francisco Núñez León	Martha Patricia Rodríguez
Mario Bernal Ramírez	Alvaro Casallas Gómez
Luis Eduardo Cavelier C.	Franklin José Espitia de la Hoz
Camilo Uribe Granja	Andrés Caballero Arteaga
German Riaño Gamboa	Horacio Giraldo Estrada
Elizabeth García Gómez	Enrique Ardila Ardila
Pablo Rosselli Cock	John Mario González
Alberto Barón Castañeda	Alejandro Casas Herrera
Alberto Gómez Gutiérrez	Álvaro Adolfo Faccini
Ernesto J. Otero Leongómez	Robin G. Prieto Ortiz
Ariel Iván Ruiz Parra	Ivonne Jeannette Díaz Yamal
Ricardo Martín Orjuela	Luis María Murillo Sarmiento
Carlos Arturo Álvarez Moreno	Andrés F. Cardona Zorrilla
Miguel Ronderos Dumit	José Joaquín Caicedo Mallarino
Luz Helena Sánchez Gómez	Jorge Hernando Ulloa Herrera
Francisco José Yepes Lujan	Guido Chaves Montagno
Luis Antonio Gómez Cadena	Luz Marcela Celis Amortegui
Juan Manuel Anaya C.	Mario Gabriel Torres Calixto
María Claudia Ortega López	Alejandro Jadad Bechara
Adriana Rojas Villarraga	Hernando Vargas Uricoechea
Ángela María Ruiz S.	Pedro Felipe Ibarra Murcia
Arecio Peñaloza	Luis Carlos Domínguez Torres
Luis Eduardo Fandiño Franky	Robin Alonso Rada Escobar
Margaret Ordóñez de Danies	Natalia Hernández Mantilla

Miembros Correspondientes residentes fuera de Bogotá

Carlos F. Corredor Pereira	José Nader Nader
Hugo Calderón Villar	Ricardo García Bernal
Braulio Mejía	Pío Iván Gómez Sánchez
David Bersh Escobar	Zoilo Cuéllar Sáenz
Gustavo Román Campos	Ricardo Cardona Villa
Andrés de Francisco Serpa	Jaime Eduardo Bernal V.
Magdalena Serpa de Cavelier	Alejandro Jadad Bechara

Miembros Correspondientes Extranjeros

George M. Halpern	Rolando Calderón Velasco
Juan José Gagliardino	Norman I. Maldonado
José María Paganini	Pablo A. Pulido M.
Jorge Yunis	Marvin José López
Daniel Jácome-Roca	Patricio López Jaramillo
Alejandro Villalobos F.	Mario Paredes Suárez
Francisco José Mardones	Enrique M. Beveraggi
Adolfo Firpo Betancourt	Eduardo Barboza
Joaquín Salcedo Aldrete	José Rodríguez Coura
Julio Ceitlin	Rafael Muci Mendoza

Miembros Asociados

Felipe Guhl	Luis Alejandro Barrera A.
Álvaro Muñoz	Patricia Savino Lloreda
Beatriz Suárez de Sarmiento	Miguel de Zubiría Samper
Sonia Echeverri de Pimiento	Germán Velásquez Arango
Elmer Escobar Cifuentes	Helena Groot de Restrepo
Gonzalo Correal Urrego	Luis Carlos Villamil Jiménez

CAPÍTULOS DE LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO

Presidente: Julio Mario Llinás

Miembros Activos

Álvaro Peinado Vila
Armando de Hart
Carlos Barrera Guarín
Carlos Corredor Pereira
Carlos López Pinto
Carlos Tache Zambrano
Guillermo Acosta Osio
Jaime Castro Blanco
Jesús Pérez García

Ana María Segura
Julio Posada Moreno
Libardo Diago Guerrero
Teobaldo Coronado
Rubén Darío Camargo Rubio

Miembros Inactivos

Fuad Muvdi Chain
Fuad Rumie Fankini

CAPÍTULO DE CÓRDOBA

Presidente: Álvaro Bustos González

Antonio Jiménez Larrarte
Fernando Larios Díaz
Francisco Rodríguez Yances
Gabriel Milanés Gallo
Heiser Arteaga Pautt
Humberto Manuel González
Jairo Llorente Genes
Jorge Ordosgoitia Santana
Jorge Zapateiro Pérez
José A. Maroso Guzmán

José Luis Buelves B
José Luis Méndez Méndez
José Porto Valiente
Juan Carlos De Giovanni
Lázaro Pérez Estarita
Luciano Lepesqueur Gossain
Rolando Bechara Castilla
Víctor Otero Marrugo
Tatiana Espinosa Espitia

CAPÍTULO DEL HUILA

Presidente: Jimmy E. Numa Rodríguez

Abner Lozano Losada
Alberto E. Trespalacios
Alfredo Hernán Bahamón M.
Ángela Botero Rojas
Antonio Acevedo Ángel
Antonio María Cortés Segura
Camilo Perdomo Perdomo
Edgar Arboleda Correa
Efraín Amaya Vargas
Ernesto Federico Benavidez
Fravio Vargas Tovar
Germán Liévano Rodríguez
Gilberto Astaiza
Giovanny Lastra
Héctor Adolfo Polanía
Héctor Alonso Suárez
Helbert Ariza Herrera

Hernando Piedrahíta
Humberto Trujillo Bustos
Jaime F. Azuero Borrero
Jairo Galindo Monje
Jimmy E. Numa Rodríguez
Joaquín Carrera
Julio César Álvarez Q.
Luis Alberto Amaya
Luis Augusto Puentes M.
Luis Guillermo Cano
María del Pilar Peña
Nelson Alberto Castro T.
Raúl Darío Rodríguez A.
Ricardo Liévano Perdomo
Rodrigo Lara Sánchez
Silvia Madi Buitrago

CAPÍTULO DE NARIÑO

Presidente: Emma Guerra Nieto

Filipo Morán Montenegro
Álvaro de Jesús Villota Viveros
Andrés Ricaurte Sossa
Armando Téllez Ariza
Cástulo Cisneros
César G. Arroyo Eraso
Edgar Villota Ortega
Emma Guerra Nieto
Ernesto Varela Villota
Gerardo Luna Salazar
Germán Velásquez
Guillermo Arturo Patiño Bravo
Héctor López Moncayo

Humberto Dávila Ortiz
Hugo García Valverde
Jaime A. Gavilanes Caicedo
Jaime Eraso López
Jorge Enrique Garzón Mera
Jorge Martínez
José María Corella
Leonardo Matta Rodríguez
Luis Enrique Becerra
Miguel Santacruz Guerrero
Ricardo Guzmán M.
Ulpiano de Jesús Hinestrosa

CAPÍTULO DE NORTE DE SANTANDER

Presidente:

Carlos Castro Hernández	Julio Coronel Becerra
Carlos A. Castro Lobo	Luis Fernando Luzardo Melguizo
Carlos Iván Peñaranda Gómez	Luis Felipe Matamoros Barreto
Edgar Salgar Villamizar	Luis Fredy Vergel Torrents
Fernando Silva Carradini	Marco O. Fonseca González
Hernando A. Villamizar Gómez	Mario Izquierdo Sandoval
Ilse Hartmann de Yañez	Mario Mejía Díaz
Jesús Antonio Chaustre Buitrago	Oscar Antonio Parada Parada
Jorge Uribe Calderón	Pablo Emilio Ramírez C.
José Antonio Assaf Elcure	Pedro León Peñaranda Lozano
José Eustorgio Colmenares Ossa	Rafael Alberto Fandiño Prada
José Manuel Pinzón Rojas	Rafael Darío Rolón Duarte

CAPÍTULO DEL QUINDÍO

Presidente: Roberto Estefan Chehab

Adonirán Correal Barrios
Alexander H. Colorado Q.
Ángela L. Londoño Franco
Arley Gómez López
Aura Sofía Arbeláez Giraldo
David Alberto Ossa Pizano
Diego Gutiérrez Mejía
Edgar Manuel Carvajal Rojas
Edgar Sabogal Ospina
Gregorio Sánchez Vallejo
Guillermo Ernesto José Ramírez C.
Gustavo Román Rodríguez
Hernán Jaramillo Botero
Jaime Sánchez Vallejo
Jairo Alberto Malagón Ortiz
Jairo Humberto Sanabria Vásquez

John Carlos Castaño Osorio
Jorge Enrique Gómez Marín
Juan Carlos Vélez Sáenz
Juan Farid Sánchez López
Luis Eduardo Gómez Sabogal
Marco Alfonso Nieto García
Néstor Ricardo Botía Silva
Omar Botero Patiño
Óscar A. Colonia Gutiérrez
Óscar A. Bonilla Sepúlveda
Patricia Landazuri
Rafael E. López Mogollón
Rafael Fernando Parra Cardona
Silvia Isaza Restrepo
Sol Patricia Castañeda Rubio

CAPÍTULO DE RISARALDA

Presidente: Fabio Salazar Jaramillo

Alberto Franco Vélez
Alberto Orduz Suárez
Álvaro Ardila Otero
Ármando Arciniégas R.
Carlos Alberto Isaza
Carlos A. Orrego Gómez
Edgar Beltrán Salazar
Eduardo Ramírez Vallejo
Ehumir Téllez Martínez
Héctor Arteaga Pachecho

Jorge Luis Aldana
José Antonio Márquez
Juan Carlos Mesa E.
Juliana Buitrago Jaramillo
Julio E. Sánchez Arbeláez
Luis Alberto Marín Gómez
Luis Fernando Restrepo A.
María Cristina Cardona de M.
Ricardo Mejía Isaza
Rodrigo Posada Trujillo

CAPÍTULO DE SANTANDER

Presidente: Julio César Mantilla Hernández

Arnulfo Rodríguez
Boris Eduardo Vesga Angarita
Carlos Cortés Caballero
Elieth del Socorro Gómez A.
Gabriel Jesús Gutiérrez Giraldo
Gerardo González Vesga
Germán Duarte Hernández
Jaime Forero Gómez
Jesús Solier Insuasty Enríquez
Jorge L. Peña Martínez

José Luis Osma Rueda
Juan Daniel Ordóñez Ordóñez
Juan José Cañas Serrano
Luis Ernesto Téllez Mosquera
Mauricio Duarte Vergara
Miguel Ángel Alarcón
Myriam Serrano Arenas
Patricia Elvira Arria Rada
Ricardo Molina Valencia
Rosendo Castellanos Suárez

CAPÍTULO DEL TOLIMA

Presidente: Rodrigo Rubio Rubio

Edgar Estrada
Fernando Espinosa Tovar
Gentil Gómez Mejía
Jesús María Lozano Rondón
Jorge Morales Serna

José Vicente Rengifo M.
Juan Carlos Rodríguez Pulido
Juan Ruiz Schinitter
Yesid Arciniégas Arango

ACADEMIAS REGIONALES

ACADEMIA DE MEDICINA DE MEDELLIN Presidente: Mario Melguizo Bermúdez

Miembros Honorarios Especiales

Alberto Uribe Correa	Jairo García Gómez
Antonio Yepes Parra	Javier Tamayo Jaramillo
Bernardo Chica Molina	José María Maya Mejía
Carlos Moran Villota	Luis Fernando García Moreno
Fernando Álvarez Echeverri	María Patricia Arbeláez Montoya
Francisco Javier Lopera Restrepo	Oscar Álvarez Barrera
Hildebrando Mejía Mesa	Pablo Alejandro Vélez Restrepo
Iván Darío Vélez Atehortúa	Silvia Blair Trujillo
Jaime Restrepo Cuartas	Yolanda Torres de Galvis

Miembros Honorarios

Álvaro Cardona Saldarriaga	Luciano Alejandro Vélez Arroyave
Angela Restrepo Moreno	Luis Alberto Correa Cadavid
Carlos Alberto Gómez Fajardo	Luis Fernando Gómez Uribe
Carlos José Jaramillo	Mario Melguizo Bermúdez
Carlos Santiago Uribe Uribe	Pablo Robles Vergara
Cesar Augusto Giraldo Giraldo	Ramiro Vélez Ochoa
German Campuzano Maya	Rodrigo Ángel Mejía
Giovanni García Martínez	Santiago Eugenio Acebedo Agudelo
Helena Espinosa de Restrepo	Tiberio Álvarez Echeverri
Hernando Posada González	Wilma Piedrahita de Mejía

Miembros de Número

Carlos Arturo Aguirre Muñoz	Juan Carlos Restrepo Gutiérrez
Diana Patricia Díaz Hernández	Juan Guillermo Tamayo
Domingo Iván Caraballo Gracia	Ligia Montoya Echeverri
Elkin Martínez López	Luis Fernando Botero
Emilio Alberto Restrepo Baena	Luis Javier Castro Naranjo
Fabio Sánchez Escobar	Marcos Restrepo Isaza
Fernando Londoño Martínez	María Fernanda Álvarez Barreneche
Guillermo Henao Cortés	Miguel Antonio Mesa Navas
Héctor Manrique Valencia	Nicolas Jaramillo Gómez
Humberto Aristizábal Giraldo	Olga Lucia Restrepo Espinosa
John Jairo Bohórquez Carrillo	Oscar Sierra Rodríguez
Jorge Eduardo Rico Fontalvo	Rocio Gomez Gallego

Miembros Correspondientes

Alejandro Vargas Gutiérrez	Lucas Bojanini Acevedo
Álvaro Mercado Juri	Luis Conrado Federico Velásquez
Fernando Londoño Posada	Posada
Jesús Dapena Botero	Mauricio Vasco Ramírez
José Rodrigo Restrepo González	Rafael Elejalde
	Sandra María Vélez C

ACADEMIA DE MEDICINA DE CARTAGENA Presidente: Raúl Vargas Moreno

Miembros Honorarios

Alberto Zabaleta Lombana	Luis Yarzagaray Cogollo
Fernando Sánchez Torres	Jaime Eduardo Bernal Villegas

Miembros de Número

Aiken Betancourth Piñeres	José Abisambra Socarrás Francisco
Álvaro Monterrosa Castro	Juan Montes
Aquiles González D. Filipo	Luis Caraballo Gracia
Benjamín Blanco Martínez	Manuela Berrocal Revueltas
Darío Morón Díaz	Mario Mendoza Orozco
Emilio Juan Bechara	Miguel Ghisays Ganen
Francisco Herrera Sáenz	Pedro Pérez Rosales
Helí Hernández Ayazo	Ramiro Tenorio Tuiran
Hernán Urbina Joir	Raúl Vargas Moreno
Jaime Barrios Amaya	Uriel Mathieu Fortich

Miembros Correspondientes

Álex González Grau	Henry Vergara Sagbinni
Carlos García del Río	Igor Bonnet Palencia
Edwin Maza Anaya	Libardo Diego Guerrero
Gilberto Suárez González	Nelson Alvis García
Gustavo Méndez Carlos	

ACADEMIA DE MEDICINA DE CALDAS Presidente: José Norman Salazar González

Miembros Honorarios

Mario Orozco Hoyos	Jahir Giraldo Gonzalez
Jorge Vargas Gomina	

Miembros de Número

Antonio Duque Quintero	Óscar Salazar Gómez
Adriana Del Pilar Arcila Rivera	Orlando Mejía Rivera
Bernardo Ocampo Trujillo	Natalia García Restrepo
Jorge Raad Aljure	Carlos Alberto Montoya Martín
Cecilia Correa De Ramírez	Rodrigo Cardona Marín
Norman Ramírez Yusti	José Norman Salazar González
Felipe Marulanda Mejía	Luisa María Villegas T.
Horacio Villegas Villegas	Mauricio Jabela Sotelo
Hernando García Zabala	José Arnobi Chacón Cardona
Hernán Darío Salazar	Juan Carlos Marín M.
Óscar Jaramillo Robledo	Óscar Gamboa Bernal
Juan Manuel Giraldo Santacoloma	Claudia Patricia Jaramillo Ángel
Jorge Rafael Villamizar	Carlos Eduardo Gómez Vera
Guillermo López Guarnizo	Juan Felipe Valencia Ríos
Fernando Gómez Montes	Cristian Camilo Giraldo Ramírez
Jose Fernando Gómez Rendón	Luz Emilia Restrepo Marín
Gabriel Eduardo Saffón	Gentil Gómez Mejía
Herman Rodríguez Hoffman	Mauricio Calderón Marulanda

Miembros Correspondientes

Campo Elías Castillo Pinilla	Carlos Alfonso Polo Galíndez
Alberto Hernández Suárez	Julia Inés Mesa Villegas
Gimena Mejía Arango	Jaime Andrés Rodríguez Bermúdez
Claudia Patricia Henao Lerma	Mauricio Hernando Valencia Agudelo
Alberto Gómez Giraldo	Jorge Iván Marín Uribe
Mauricio Hernando Valencia	Kevin Fernando Montoya Quintero
César Augusto Restrepo	Alejandro Echeverry Betancourth
Orbert Ernesto Ramírez	Isabel Cristina Mesa Francoa

Miembros Inactivos

De Número	Correspondientes
Andrés Ignacio Chala Galindo	Carlos Humberto Orozco Téllez
Germán Olarte Echeverry	Julían Antonio Gómez Bohórquez
Luis Fernando Gómez Restrepo	Jimmy Andrés Gallego Ramírez
Dora Inés Molina De Salazar	Diana María Otálvaro Trejos
Colombia Quintero De Pérez	Jaime Alberto Restrepo Manotas
Hernan Calderón Ocampo	Olga Marina Restrepo Jaramillo
	Julian Salgado

ACADEMIA DE MEDICINA DEL VALLE DEL CAUCA Presidente: Diego Sarmiento Marulanda

Miembros Honorarios Fundadores

Carlos Francisco Corredor Pereira	Rodrigo Guerrero Velasco
-----------------------------------	--------------------------

Miembros Honorarios

Antonio José Montoya Casella

Miembros de Número

Adolfo León Vera Delgado	Julían Alberto Herrera Murgueitio
Aura Lilianna Arias Castillo	Libardo Helí Bravo Solarte
César Iván Varela Hernández	Luis Hernando Moreno Macías
Diego Sarmiento Marulanda	Néstor Harry Amoroch Pedraza
Héctor Mario Rengifo Castillo	Víctor Manuel Salamanca Solís

Miembros Correspondientes

Ignacio Alberto Concha Eastman
Jaime Manuel Restrepo Restrepo
José Mauricio Ocampo Chaparro
José Óscar Gutiérrez Montes
Pedro José Villamizar Beltrán

Miembros Asociados

Diego Germán Calero Llanes
María Cecilia Arturo Rojas

ASOCIACIONES Y SOCIEDADES CIENTÍFICAS AFILIADAS A LA ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA

Academia Colombiana de Pediatría y Puericultura

Asociación Colombiana de Cirugía

Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología

Asociación Bogotana de Perinatología

Asociación Colombiana de Alergia, Asma e
Inmunología

Asociación Colombiana de Angiología y Cirugía
Vascular

Asociación Colombiana de Cirugía de la Mano

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía
Dermatológica

Asociación Colombiana de Endocrinología

Asociación Colombiana de Endoscopia Digestiva

Asociación Colombiana de Gastroenterología

Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria

Asociación Colombiana de Hepatología y
Coloproctología

Asociación Colombiana de Medicina Física y
Rehabilitación

Asociación Colombiana de Medicina Interna

Asociación Colombiana de Medicina Legal y Ciencias
Forenses

Asociación Colombiana de Neurología

Asociación Colombiana de Otorrinolaringología y
Cirugía de Cabeza y Cuello, Maxilofacial y Estética
facial, ACORL

Asociación Colombiana de Parasitología y Medicina
Tropical

Sociedad Colombiana de Psicoanálisis

Asociación Colombiana de Psiquiatría

Asociación Colombiana de Radiología Nacional

Asociación Colombiana de Reumatología y Psiquiatría

Asociación Colombiana de Sociedades Científicas

Asociación Colombiana de Toxicología Clínica

Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor

Corporación Centro Regional de Población – CCRP

Federación Colombiana de Asociaciones de
Obstetricia y Ginecología, FECOLSOG

Federación Colombiana de Asociaciones de
Perinatología FECOPEN

Instituto Colombiano del Sistema Nervioso – Clínica
Monserrat

Sociedad Colombiana de Anestesiología y
Reanimación

Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía
Cardiovascular

Sociedad Colombiana de Cirugía Ortopédica y
Traumatología

Sociedad Colombiana de Cirugía Pediátrica

Sociedad Colombiana de Cirugía Plástica, Estética,
Maxilofacial y de la Mano

Sociedad Colombiana de Oftalmología

Sociedad Colombiana de Pediatría

Sociedad Colombiana de Urología

Sociedad de Cirugía de Bogotá. Hospital San José

INDICACIONES PARA LOS AUTORES

Forma y preparación de manuscritos

1. Requisitos generales:

Los trabajos enviados a la revista MEDICINA se deben ajustar a los requisitos uniformes para los manuscritos sometidos a revistas biomédicas establecidos por el International Committee of Medical Journal Editors, disponibles en el sitio web: <https://goo.gl/GzWnk8>

El trabajo se debe presentar en un documento word tamaño carta (21,5 x 27,5 cm), dejando en margen de al menos 2,5 cm en los cuatro bordes, tamaño de letra de 12 puntos con espaciado sencillo y fuente Times New Roman. Las páginas deben ser numeradas en el ángulo superior derecho, empezando por la página del título. Los artículos postulados a la revista se reciben mediante la plataforma Open Journal System del portal de la revista: <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina> o a través del correo electrónico revistamedicina@anmdecolombia.org.co de la revista. Se reciben artículos en español e inglés.

En el envío del artículo por el portal OJS se deben realizar los siguientes pasos:

1. Verificar el cumplimiento de la lista de requisitos que aparece en el paso 1 del envío OJS y al final de este documento.
2. Cargar el documento.
3. Incluir todos los metadatos del artículo: autores, filiación, correo electrónico; título, resumen, palabras clave y referencias.
4. Cargar los archivos complementarios (Declaración de originalidad, Acuerdo de cesión de derechos, Declaración de cumplimiento normatividades éticas, Carta remisoría), los cuales pueden descargar de la página web o solicitarse a través del correo electrónico revistamedicina@anmdecolombia.org.co

2. Tipos de artículos y estructura general:

Los artículos editados por la revista Medicina responden a las siguientes tipologías:

Investigación original

Artículo que presenta, de manera detallada, los resultados originales de proyectos de investigación. Debe ser un trabajo inédito que aporte nueva información sobre aspectos específicos y contribuya de manera relevante al conocimiento científico. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, discusión y conclusiones. La longitud sugerida es de 3.000 palabras (excluyendo tablas y figuras) y el número máximo de referencias sugeridas es 50. No hay restricción de tablas y figuras, las cuales son recomendadas, sin que la información en estas sea redundante con la información que se plantee en el texto.

Artículo breve

Documento breve que presenta resultados originales finales, preliminares o parciales de una investigación científica o tecnológica que, por lo general, requiere de una pronta difusión. La estructura generalmente utilizada consta de cinco secciones: introducción, materiales y métodos, resultados, dis-

cusión y conclusiones. El artículo debe ser inédito y estar escrito en español. Su longitud máxima no debe exceder las 1.000 palabras y 20 referencias.

Artículo de revisión

Documento resultado de una investigación terminada donde se analizan, sistematizan e integran los resultados de investigaciones publicadas o no publicadas sobre un tema específico con el fin de dar cuenta de los avances y tendencias de desarrollo en el campo. Se caracteriza por presentar una cuidadosa revisión bibliográfica de la literatura médica.

La revisión debe incluir un resumen con énfasis en el significado de los hallazgos recientes, una introducción al tema señalando hitos pasados y desarrollos presentes, describir la metodología utilizada y exponer una discusión a partir de los hallazgos realizados. La revisión debe incluir un análisis crítico de la literatura y datos propios de los autores. Responde a una estructura flexible. La longitud sugerida es de 3.000 palabras (excluyendo tablas y figuras) sin restricción en el número de referencias. Se sugiere el uso de tablas y figuras que ilustren la revisión sin que sean redundantes con el texto.

Artículo de reflexión

Documento que presenta los resultados de una investigación, desde una perspectiva analítica, interpretativa o crítica del autor, sobre un tema específico en el que se recurre a fuentes originales. También se incluyen ensayos y artículos de reflexión sobre temáticas relacionadas con la medicina y el área de la salud. Su longitud máxima no debe exceder las 1.500 palabras y 20 referencias.

Reporte de caso

Documento que presenta los resultados de un estudio sobre una situación particular con el fin de dar a conocer las experiencias técnicas y metodológicas consideradas en un caso específico; incluye una revisión breve de la literatura relevante. Junto a su postulación debe anexarse el Formato de cumplimiento de normatividades éticas. Responde a una estructura flexible. Su longitud máxima no debe exceder de 1.000 palabras y 20 referencias. Se sugiere al menos una figura y una tabla.

Carta al editor

Texto en el que se expresan posiciones críticas, analíticas o interpretativas sobre los documentos publicados en la Revista que, a juicio del Comité Editorial, constituyen un aporte importante a la discusión del tema por parte de la comunidad científica de referencia. Responde a una estructura flexible. Su longitud máxima no debe exceder las 400 palabras y máximo 5 referencias.

La Academia

Texto en los que se desarrollan temáticas relacionadas con la Academia Nacional de Medicina de Colombia. Responde a una estructura flexible.

Historia de la medicina

Artículos relacionados con la historia de la medicina que se consideren aportes valiosos para las ciencias biomédicas,

responden a un soporte bibliográfico y argumentativo suficientemente desarrollado. Responde a una estructura flexible.

Reseña bibliográfica

Texto escrito por un experto donde se presenta y analiza de forma resumida el contenido de un libro de interés para los lectores de la revista. Responde a una estructura flexible.

Obituarios

Texto escrito por un profesional del área, en homenaje o póstumo a algún académico de la institución fallecido. Responde a una estructura flexible.

3. Estructura y organización de los artículos:

3.1. Página inicial:

La primera página del manuscrito debe contener:

- a. Título del trabajo en español e inglés: debe ser conciso, pero informativo sobre el contenido central de la publicación.
- b. El o los autores, identificados con sus nombres y apellidos completos. Al término de cada nombre de autor debe ir un número en superíndice para identificar su filiación.
- c. Filiación de los autores: grados académicos (título de pregrado y último posgrado); nombre de la o las secciones, departamentos, servicios e instituciones a las que perteneció dicho autor durante la ejecución del trabajo; ciudad, país.
- d. Nombre, dirección, teléfono con los indicativos o códigos correspondientes, ciudad, país y correo electrónico del autor principal o el autor con el que se va a establecer la comunicación durante el proceso.
- e. Fuente de apoyo financiero, si lo hubo, en forma de subsidio de investigación (beca), equipos, drogas, o todos los anteriores. Se debe declarar toda la ayuda financiera recibida, especificando si la organización que la proporcionó tuvo o no influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos, y en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

3.2. Resumen:

Resumen de no más de 300 palabras de extensión que recoge los propósitos del estudio o investigación, el material y métodos empleados, los resultados principales y las conclusiones más importantes. Debe figurar la versión en español e inglés. Se debe utilizar el modelo de resumen estructurado y no emplear abreviaturas no estandarizadas.

3.3. Palabras clave

Los autores propondrán entre 3 y 6 palabras claves, las cuales deben figurar en la lista de los descriptores DeCS, en español, y MeSH, en inglés; accesibles en <http://decs.bvs.br/> y <http://www.nlm.nih.gov/mesh/> respectivamente.

3.4. Introducción:

Sintetiza la racionalidad del estudio y expresa el propósito del trabajo. Es recomendable solo citar las referencias bibliográficas que sean estrictamente concernientes al estudio.

3.5. Materiales y métodos:

Dan cuenta de la selección de los sujetos estudiados: pacientes o animales de experimentación, órganos, tejidos, células, etc., y sus respectivos controles. En este apartado, se identifican los métodos, instrumentos o aparatos y procedimientos empleados con la precisión adecuada para permitir a otros observadores que reproduzcan sus resultados.

Si se emplearon métodos establecidos de uso frecuente (incluyendo métodos estadísticos) es preferible nombrarlos y citar las referencias respectivas. Cuando los métodos han sido publicados, pero no son bien conocidos se deben proporcionar las referencias y anexar una breve descripción. Si los métodos son nuevos o se aplicaron modificaciones a métodos establecidos deben describirse con precisión, justificando su empleo y enunciando las limitaciones.

Siempre que se hayan realizado experimentos en seres humanos es necesario hacer explícito si los procedimientos respetaron normas éticas acordadas en la Declaración de Helsinki (actualizada en 2013) y si los casos fueron revisados y aprobados por un comité ad hoc de la institución en la cual se efectuó el estudio. Cuando lo soliciten los editores, los autores deberán adjuntar el documento de aprobación respectivo. Los estudios en animales de experimentación se deben acompañar de la aprobación por el respectivo Comité de Ética.

Asimismo es preciso identificar los fármacos y compuestos químicos empleados con su nombre genérico, sus dosis y vías de administración; y a los pacientes mediante números correlativos. En ningún caso el autor debe mencionar las iniciales de los nombres de los pacientes, ni los números de fichas clínicas del hospital. Es preciso señalar el número de pacientes o de observaciones, los métodos estadísticos empleados y el nivel de significación elegido previamente para juzgar los resultados.

3.6 Los resultados

Los resultados deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y concordante. Los datos se pueden mostrar en tablas o figuras, pero no simultáneamente en ambas. Se pueden destacar las observaciones importantes en el texto evitando repetir los datos que se presentan en las tablas o figuras. El autor debe evitar mezclar la presentación de los resultados con la discusión, la cual se debe incluir en la sección respectiva.

3.7 Discusión:

Se deben discutir aquellos aspectos nuevos e importantes que aportan el artículo y las conclusiones que se proponen a partir de ellos. Es preciso hacer explícitas las concordancias o discordancias de los hallazgos con las limitaciones comparándolas con otros estudios relevantes. Es pertinente buscar que las conclusiones correspondan con los propósitos del estudio propuestos en la Introducción. Es recomendable evitar formular conclusiones que no estén respaldadas por los hallazgos.

3.8. Conflicto de intereses:

Indique si los hay o no.

3.9. Financiación:

Indique si la hubo o no.

3.10. Agradecimientos:

Expresa el agradecimiento a las personas e instituciones que hicieron contribuciones sustanciales al trabajo. Los autores son responsables por la mención de personas o instituciones a quienes los lectores podrían atribuir un apoyo a los resultados del trabajo y sus conclusiones.

3.11. Referencias:

Recoge las referencias en el orden en que se las menciona por primera vez en el texto. Se identifican mediante números arábigos escritos entre paréntesis al final de la frase o párrafo en que se les alude. Las referencias que sean citadas únicamente en las tablas o en las leyendas de las figuras se deben numerar en la secuencia que corresponda a la primera vez que se citen en el texto. No se aceptan referencias no publicadas. Los autores son responsables de la exactitud de sus referencias.

El formato de citación es el aceptado por el International Committee of Medical Journal Editor (ICMJE) en los Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (normas Vancouver). Se recomienda incluir los números DOI. Pueden verse ejemplos en el siguiente link: <https://goo.gl/XdCdmS> o en el manual de citación que puede solicitarse a través del correo electrónico revistamedicina@anmdecolombia.org.co

En el caso de los artículos de revisiones, estos deben tener un mínimo de 50 referencias.

3.12. Tablas:

Cada tabla debe presentarse dentro del documento e inmediatamente después de mencionarla, no al final del documento a manera de apéndice; numérelas en orden consecutivo y asígneles un título que explique su contenido sin necesidad de buscarlo en el texto. Sobre cada columna coloque un encabezamiento corto o abreviado. Para todas las abreviaturas no estándar, y cuando se requiera, use notas aclaratorias y agréguelas al pie de la tabla. El formato de presentación es en borde sencillo y la misma fuente del texto. Se aceptan seis tablas o figuras como máximo. Se recomienda citar en caso que no sea una elaboración propia y si lo es debe figurar explícitamente.

3.13. Figuras:

Se denomina Figura cualquier ilustración que no sea tabla (p. ej. gráficos, radiografías, electrocardiogramas, ecografías, fotografías, dibujos, esquemas, etc.). Los gráficos deben ser dibujados por un profesional o empleando un programa computacional adecuado, pues se deben presentar con una resolución mínima de 300 dpi. Las figuras deben aparecer tanto en el texto, inmediatamente después de ser nombrada, como en un archivo adjunto en blanco y negro cuando sea posible. Las letras, números, flechas o símbolos deben ser claros, nítidos y tener un tamaño suficiente para que sean legibles cuando la figura se reduzca de tamaño en la publicación. Los títulos y leyendas no deben aparecer en la figura, sino que se incluirán debajo de la misma.

Los símbolos, flechas o letras empleadas en las fotografías de preparaciones microscópicas deben tener tamaño y contraste suficientes para distinguirlas de su entorno. Cada

figura debe citarse en el texto en orden consecutivo. Si una figura reproduce un material ya publicado se debe señalar la fuente de origen y es preciso obtener permiso escrito del autor y del editor para reproducirla en el trabajo. Las fotografías de personas deben cubrir parte(s) de su rostro para proteger su anonimato, de lo contrario el autor debe enviar copia de la carta de autorización para su publicación.

3.14. Unidades de medida:

Es recomendable utilizar unidades correspondientes al sistema métrico decimal y seguir las aceptadas internacionalmente.

4. Formatos:

4.1 Declaración de originalidad;

4.2 Garantías y cesión de derechos;

4.3 Declaración de cumplimiento normatividades éticas;

4.4 Carta remisoría. Los documentos deben ser entregados junto con el manuscrito original, cualquiera sea su naturaleza: artículo de investigación, caso clínico, artículo de revisión, carta al editor, u otra, proporcionando los datos solicitados, la identificación y firmas a mano de los autores. Estos formatos están disponibles en español e inglés y los puede descargar desde la plataforma de la Revista Medicina: link <https://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/about/submissions> o los puede solicitar a través del correo electrónico revistamedicina@anmdecolombia.org.co

5. Sobre la evaluación por pares:

Los trabajos presentados son sujetos inicialmente a una evaluación por parte del Comité Editorial, de la adecuación a los requisitos formales exigidos por la revista, señalados en el apartado Indicaciones para los autores. En todo caso, los artículos deben ser inéditos y no se aceptan traducciones de artículos ya publicados en otras revistas. Una vez certificado el cumplimiento de los requisitos formales, los documentos se someten a evaluación por pares académicos en la modalidad de doble ciego. La nómina de árbitros consultados para el volumen se publica una vez al año en el número final.

Durante el proceso, el Comité Editorial asigna dos o más pares evaluadores expertos en las temáticas desarrolladas en cada artículo. El plazo máximo para la emisión del concepto por pares es de 20 días calendario a partir de la aceptación de la solicitud de evaluación. Si el artículo es rechazado, se notificará a los autores y se les hará envío de los conceptos para su consideración. Para ser aprobado, el artículo deberá contar con mínimo dos conceptos aprobatorios (publicar con cambios, publicar sin modificaciones). En caso de disenso, se enviará el material a un par académico extra para tomar una decisión final: aceptar o rechazar. Una vez se cuenta con las dos evaluaciones, se enviarán los conceptos al autor para realizar las adecuaciones a que haya lugar; el autor y el editor gozan de la libertad para aplicar aquellos cambios que consideren relevantes. Una vez recibidas las evaluaciones se contará con un plazo máximo de cinco días calendario para la corrección del texto.

Una vez recibido el artículo con cambios, será enviado al proceso de corrección de estilo y diagramación, tras lo cual, se les compartirá a los autores para su aprobación final. Los autores deberán responder en un plazo no mayor a tres días calendario con sus apreciaciones.

Contenido/Contents

Editorial / Editorial

COVID-19 en Colombia: Dos años después <i>Carlos Arturo Álvarez-Moreno</i>	5
--	---

Artículos de investigación / Research papers

Pacientes previamente inmunizados contra SARS-CoV-2, con enfermedad causada por el nuevo coronavirus, atendidos en un hospital universitario <i>Daniel G. Fernández-Ávila, Camila A. Acosta Pérez, Jose A. Támara Prieto, Laura K. Hoyos Gómez, María P. Restrepo, Juan P. García, Andrés Salazar, Ledmar J. Vargas Rodríguez</i>	9
Marcadores tempranos de riesgo de mortalidad en UCI por COVID-19 en un centro de referencia en Colombia <i>Sandy Caralay Roa-Rangel, Mónica Julieth Castro-Moncada, Antonio Figueredo-Moreno, Víctor Raúl Castillo, Anderson Bermon</i>	18
Infección por SARS-CoV-2 y respuesta de anticuerpos a la vacuna BNT162b2 en trabajadores de la salud de primera línea de atención para COVID-19 <i>Norma C. Serrano, Doris C. Quintero-Lesmes, Claudia C. Colmenares-Mejía, Isail Salazar Acosta, Diana Paola Suárez, Ligia Meneses, Olga Lucía Sopó-Rincón, Andrea Milena Guatibonza, Bladimiro Rincón Orozco</i>	31
Infección por COVID-19 en pacientes con trasplante renal <i>Sonia Celis-Conde, Marco Anaya-Taboada, Fredy Lozano-Castañeda, Alejandro Camargo-Salamanca, Jessica Pinto-Ramírez, Andrea García-López, Nasly Patino-Jaramillo, Fernando Giron-Luque</i>	40
Pandemia y salud sexual y reproductiva. Una afectación desproporcionada para las niñas, adolescentes y mujeres colombianas <i>Ana Cristina González Vélez, Salomé Valencia Aguirre</i>	51
Spatial and epidemiological monitoring of SARS-CoV-2 infection in a region of the Colombian tropics <i>Misael Oviedo, Héctor Serrano-Coll, Salim Mattar</i>	60

Artículos de revisión / Review papers

Rehabilitación en poscovid-19: una perspectiva desde la intervención nutricional y el movimiento corporal <i>Wilder Andrés Villamil-Parra, Olga Lucía Pinzón-Espitia, Ligia Stella Guerrero-Orjuela, Fabiola Moscoso-Alvarado</i>	69
Síndrome poscovid-19 y nutrición: una perspectiva de manejo <i>Cristina Posada, David López, Patricia Savino</i>	87
Del COVID-19 al poscovid-19: Lecciones y desafíos <i>Yeny Acosta-Ampudia, Carolina Ramírez-Santana, Diana M. Monsalve¹, Manuel Rojas</i>	99
El hemograma como predictor en la infección por SARS-CoV-2 <i>Germán Campuzano Maya</i>	114

Artículo de reflexión / Deeper insight paper

Prevalence-elasticity demand for the COVID-19 vaccination <i>Mario Javier Olivera, Julián Felipe Porras-Villamil</i>	132
--	-----

Reportes de caso / Cases report

Mesenteric Ischemia and COVID-19. A Case Report <i>Ana María Pérez Murcia, Paula Daniela Nieto-Zambrano, Carlos Alfonso Madariaga Carocci, Héctor Fabio Restrepo, Adriana Rojas-Villarraga</i>	136
Síndrome de Guillain-Barré asociado a la vacuna Chadox1-s contra COVID-19 <i>Amilkar José Almanza-Hurtado, Ángel Vásquez Jiménez, Juan Camilo Gutiérrez-Ariza, María Cristina Martínez-Ávila, Tomás Rodríguez-Yanez, Jorge Rico-Fontalvo, Rodrigo Daza-Arnedo, Hasmet Gregorio González Macea</i>	144
Vesiculobullous Stomatitis and COVID-19. A Case Report <i>Ana María Pérez Murcia, Oscar Eduardo Mora Hernández, Elvis F. Gómez Osorio, Laura Vanessa Vargas Gualdrón</i>	151
Acalculous Cholecystitis and COVID-19. A Case Report <i>Ana María Pérez Murcia, Luisa Fernanda Amado, Laura Camacho</i>	157

Cartas al Editor / Letters to the editor

Bicentenario de Louis Pasteur, precursor de la vacunación, en tiempos de COVID-19 <i>Alberto Gómez Gutiérrez</i>	164
--	-----