

100^o
EDICIÓN

BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO | N.º 100 - Agosto de 2020

Vacunas contra la COVID-19 · Resumen actualizado · Coordinación de la operación de compra y suministro | Infecciosidad del SARS-CoV-2, alta o cese de aislamiento, posibilidad de reinfección | COVID-19: efectos a largo plazo de una enfermedad multisistémica | Notificación breve · Argentina: nuevas definiciones de caso de COVID-19

STAFF

Departamento de
Epidemiología

Dirección

DR. DANIEL STAMBOULIAN

Coordinación y redacción

DRA. LILIÁN TESTÓN

Edición

LIC. SOLEDAD LLARRULL

Con el aval de FIDEC/FUNCEI

SUSCRIPCIÓN GRATUITA
epidemiologia@funcei.org.ar

MÁS INFORMACIÓN

Twitter: @EpidemiologiaFUNCEI

www.escalainicial.com.ar

Twitter: @escalainicial

FUNCEI

French 3037

C1425AWK, CABA (Argentina)

Tel.: 4809 4242; info@funcei.org.ar

www.funcei.org.ar

FIDEC

2050 Coral Way Suite #407

Miami, Florida 33145

Tel.: 305 854 0075

www.fidex-online.org

Vacunas contra la COVID-19: resumen actualizado

Nueve vacunas contra la COVID-19 están en **fase 3 de investigación clínica**, de acuerdo con el informe publicado por la Organización Mundial de la Salud el 9 de septiembre de 2020 (Cuadro 1, véase la página 2)¹. **Tres candidatas se agregaron a la lista de desarrollos más avanzados** desde la versión anterior del reporte, dado a conocer un mes antes². Entre ellas, **se encuentra la vacuna en desarrollo en Rusia**. Los países donde se están llevando a cabo los ensayos clínicos se listan el Cuadro 2 (véase la página 2)^{1,3}.

Bibliografía

1. OMS. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, 9 de septiembre de 2020. Disponible en <https://bit.ly/3c8lwML>.
2. OMS. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines, 10 de agosto de 2020. Disponible en <https://bit.ly/3mFyyY2>.
3. London School of Hygiene & Tropical Medicine. Vaccine Centre. COVID-19 vaccine tracker, 14 de septiembre de 2020. Disponible en https://vac-lshtm.shinyapps.io/nCoV_vaccine_landscape/.
4. Schmidt C. Vacunas de ARN o ADN contra el coronavirus. Solo la ingeniería genética puede crear un suero protector en meses en lugar de años, junio de 2020. Disponible en <https://bit.ly/32GDjSp>.

Tecnología empleada en el desarrollo de vacunas⁴

Vacunas basadas en plásmidos de ADN. Se inserta la secuencia de antígeno en el plásmido, que luego debe hacerse ingresar en la célula humana.

Vacunas de ARN mensajero. Se sintetiza el ARNm que codifica el antígeno. Este se encapsula luego en una nanopartícula lipídica que sirve como transporte para llegar a las células humanas. Una vez dentro de la célula, la maquinaria humana de producción de proteínas sigue las instrucciones del ARNm sintético y genera copias de la proteína viral. Esta se expresa en la superficie celular y estimula el sistema inmunitario. Esta tecnología permite una mayor activación de la respuesta inmunitaria en la producción de anticuerpos, lo que induce una inmunidad más potente, mayor memoria del sistema inmunitario con menos dosis.

Recombinante utilizando adenovirus como vector no replicativo. Consiste en la inserción de la secuencia de ADN en el genoma del adenovirus. Una vez inyectado, este vector infecta las células humanas e introduce en ellas la secuencia que porta.

Cuadro 1. Vacunas candidatas en ensayos clínicos de fase 3¹.

Instituciones a cargo del desarrollo/comercialización	Plataforma	Cantidad de dosis (esquema en días)
Universidad de Oxford/AstraZeneca	Vector viral no replicante	1
CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biotechnology	Vector viral no replicante	1
Gamaleya Research Institute	Vector viral no replicante	2 (0, 21)
Janssen Pharmaceutical Companies ^a	Vector viral no replicante	2 (0, 56)
Sinovac	Inactivada	2 (0, 14)
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivada	2 (0, 14 o 0, 21)
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Inactivada	2 (0, 14 o 0, 21)
Moderna/ National Institute of Allergy and Infectious Diseases	ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas	2 (0, 28)
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Tres nanopartículas lipídicas de ARNm	2 (0, 28)

Se resaltan las vacunas incorporadas recientemente a la lista de desarrollos más avanzados.

^a Al momento de la publicación de estos datos, no se había comenzado a reclutar participantes para los ensayos de fase 3 con esta vacuna.

Cuadro 2. Vacunas candidatas y países donde se llevan a cabo los ensayos clínicos de fase 3^{1,3}.

Instituciones a cargo del desarrollo/comercialización	País donde se desarrolla	País(es) donde se realizan ensayos de fase 3
Universidad de Oxford/AstraZeneca	Reino Unido	Brasil, Reino Unido, EE. UU. ^a y Rusia ^a
CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biotechnology	China	Rusia y Pakistán ^a
Gamaleya Research Institute	Rusia	Rusia
Janssen Pharmaceutical Companies ^b	EE. UU.	EE. UU., Brasil, Chile, Colombia, México, Perú, Filipinas, Sudáfrica, Ucrania
Sinovac	China	Brasil, Indonesia
Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	China	Emiratos Árabes Unidos, Baréin, Jordania
Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	China	Emiratos Árabes Unidos
Moderna/ National Institute of Allergy and Infectious Diseases	EE. UU.	Estados Unidos
BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Alemania y EE. UU.	EE. UU., Argentina, Brasil ^a y Turquía ^a

^a Al momento de la publicación de estos datos, no se había comenzado a reclutar participantes en este país.

^b Al momento de la publicación de estos datos, no se había comenzado a reclutar participantes para los ensayos de fase 3 con esta vacuna.

Vacunas contra la COVID-19: coordinación de la operación de compra y suministro

El **acceso equitativo a la vacuna en todos los países** será fundamental **para que finalice la pandemia**.

UNICEF, en colaboración con el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), dirigirá los esfuerzos para obtener y distribuir dosis de vacunas en representación del **Mecanismo de Acceso Mundial a las Vacunas contra la COVID-19** (Mecanismo COVAX) para **92 países de ingresos bajos y medianos bajos**. Para adquirirlas, estas naciones tendrán el apoyo del compromiso anticipado de mercado (CAM) del COVAX, suscrito por Gavi, la Alianza para las Vacunas y las reservas de dosis para emergencias humanitarias^{1,2}.

Además, UNICEF coordinará adquisiciones para ayudar a 80 países de ingresos más altos que quieren participar en el Mecanismo COVAX financiando las vacunas con sus presupuestos públicos¹.

COVAX es la iniciativa global para trabajar con los fabricantes de vacunas, con el fin de que sea equitativo el acceso de los países a vacunas seguras y eficaces, una vez que han sido licenciadas y aprobadas. La lideran en forma conjunta CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), Gavi y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Actualmente, **COVAX tiene el portafolio más amplio y diverso de vacunas contra la COVID-19**: incluye nueve candidatas y otras nueve están en evaluación y negociación con los fabricantes.

Esta iniciativa es la única en el mundo para asegurar la disponibilidad de vacunas para países de ingresos altos y bajos. Debe garantizar el acceso rápido a la vacuna de todas las economías instando a los laboratorios a producir en gran escala. Una colaboración en la que participan la Fundación Bill y Melinda Gates y GAVI garantizará que países de ingresos medianos o bajos dispongan de 100 millones de dosis de la vacuna de AstraZeneca o de la de Novavax, si resultan eficaces, con un costo de tres dólares la dosis².

El objetivo de COVAX para fines de 2021 es distribuir dos millones de dosis de vacunas seguras y eficaces con la aprobación de los entes regulatorios y la precalificación de la OMS. Estas vacunas se ofrecerán de modo equitativo a todos los países participantes, de forma proporcional a su población. Al inicio, **tendrá prioridad el personal sanitario y, luego, los grupos vulnerables**, como los mayo-

UNICEF, Gavi, OMS y OPS: acción conjunta para preparar a los países para la llegada de la vacuna¹

Se basan en las siguientes medidas:

- Planificar con los fabricantes la disponibilidad de materiales de inyección seguros y que se cumplan los requisitos de la cadena de frío.
- Colaborar con ellos en soluciones de transporte y logística para transportar las dosis de vacuna a los países en forma segura y rápida.
- Promover políticas de vacunación y el uso, almacenamiento y distribución correctos de las vacunas.
- Ayudar a los países a planificar la distribución de vacunas, así también como el transporte y el almacenamiento.

res de 60 años y las personas con enfermedades pre-existentes. Con posterioridad, estarán disponibles más dosis en función de las necesidades de los países y de su vulnerabilidad a la COVID-19. Además, la COVAX mantendrá una reserva de dosis para uso de emergencia y humanitario, por ejemplo, brotes importantes que pueden salirse de control².

El breve período entre el desarrollo y la producción de las vacunas contra la COVID-19 podría ser uno de los avances científicos y de fabricación más rápidos de la historia, según los planes anuales de producción hasta fines de 2023 que 28 fabricantes compartieron con UNICEF. Con plantas en 10 países, están dispuestos a producir cantidades de vacunas sin precedentes en el plazo de uno a dos años¹.

UNICEF es el mayor comprador de vacunas del mundo: más de dos mil millones de dosis al año para la vacunación sistemática y la respuesta a los brotes en nombre de casi cien países. Es, además, el socio principal de Gavi, que proporcionó las vacunas que salvaron a 760 millones de niños y evitaron 13 millones de muertes durante los últimos 20 años¹.

Expertos en salud pública de todo el mundo proponen un nuevo plan de tres fases para distribuir la vacuna, denominado **Modelo de Prioridad Justa**. Tiene como objetivo reducir las muertes prematuras y otras consecuencias irreversibles de la enfermedad.

Este modelo señala tres valores al distribuir la vacuna:

- Beneficiar a las personas y limitar los daños.
- Dar prioridad a los desfavorecidos.
- Procurar la misma preocupación moral a todos los individuos.

Cuadro 3. Niveles para definir prioridad de la vacunación contra la COVID-19 en la población de los EE. UU.³.

Nivel	Positivos sin síntomas	Población estimada (millones)
1	Personal sanitario y otros trabajadores críticos: <ul style="list-style-type: none"> • Trabajadores de la salud con mayor riesgo. • Personal de seguridad nacional. 	12
2 y 3	Otros trabajadores esenciales (sanitarios y no sanitarios). Adultos de 65 años o más. Adultos en residencias geriátricas. Personas con enfermedades preexistentes que incrementan el riesgo de presentar una forma grave de la COVID-19.	110
4 y 5	Población general (sin prioridades definidas aún).	206

Se trata de abordar estos valores centrándose en la mitigación de tres tipos de daños causados por el nuevo coronavirus: la muerte y el daño permanente a los órganos; las consecuencias indirectas para la salud, como la tensión y el estrés del sistema sanitario; y la crisis económica.

Para fases futuras, proponen dos mediciones: ¿qué países reciben la vacuna?, ¿en qué orden? Primero, debería enviarse a los lugares donde pueda reducir más muertes prematuras y aliviar la mayor devastación económica. Luego, dar prioridad a los países con tasas de transmisión más altas puntualizando que todos los países deben recibir suficientes vacunas para detener la transmisión. Esto requiere que entre el 60 % y 70 % de la población sea inmune.

Plan de la OMS

El plan de la OMS, por el contrario, contempla primero que **el 3 % de la población de cada país** reciba vacunas y, luego, asignarlas de forma proporcional a la población **hasta que cada país haya vacunado al 20 % de sus ciudadanos.**

Si bien ese plan puede ser políticamente defendible, **se le critica que trata de forma idéntica a países en distinta situación, en lugar de responder equitativamente a sus diferentes necesidades.** Los países igualmente poblados se enfrentan a niveles dramáticamente diferentes de muerte y devastación económica por la pandemia.

Especialistas se oponen a un plan que daría prioridad a los países en función del número de trabajadores sanitarios de primera línea, la proporción de población mayor de 65 años y el número de personas con enfermedades preexistentes. Además, objetan que inmunizar preferentemente a los trabajadores de la salud, que ya tienen acceso a equipos de protección personal y otros métodos avanzados de prevención de enfermedades infecciosas, proba-

blemente, no reduciría sustancialmente el daño en los países de mayores ingresos.

Del mismo modo, **centrarse en vacunar a los países con poblaciones de mayor edad no reduciría necesariamente la propagación del virus o minimizaría la muerte.** Además, los países de ingresos bajos y medios tienen menos residentes de edad avanzada y trabajadores de la salud per cápita que los estados más ricos.

El objetivo es **asegurar la vacunación global para detener la propagación del virus;** pero dependerá de decisiones políticas, la OMS y los fabricantes para implementar el modelo que sea el mejor para cada país.

¿Quiénes recibirán primero la vacuna?³

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los EE. UU. y la OMS están trabajando para definir prioridades³. En el primer caso, propusieron un esquema tentativo con cinco niveles, como se muestra en el Cuadro 3³. En cambio, la OMS partió de los tres niveles que se representan en la Figura 1³.

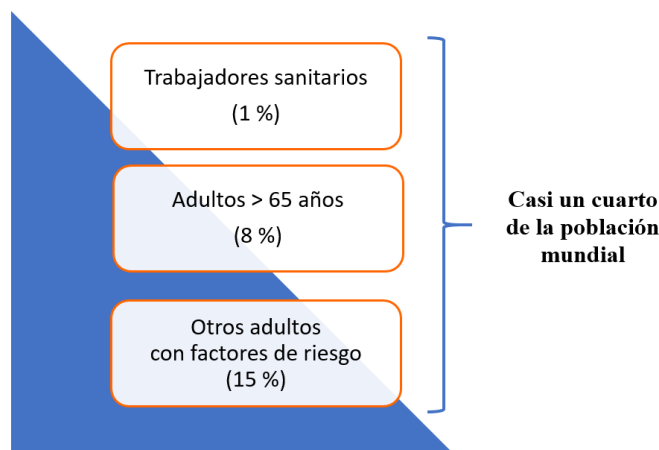


Figura 1. Grupos con prioridad para recibir la vacuna según propuso en junio de 2020 la Organización Mundial de la Salud³.

Como estas son las primeras propuestas para delinear prioridades, surgen distintos aspectos que considerar para tomar decisiones más precisas dentro de cada nivel, como el riesgo de exposición o, incluso, de vulnerabilidad de diferentes grupos sociales o étnicos³.

Un grupo que deberá evaluarse con cuidado son las embarazadas, ya que parecen tener mayor riesgo de presentar una forma grave de la COVID-19. Luego de haber analizado datos de más de noventa mil mujeres de entre 15 y 44 años que tenían diagnóstico confirmado, de las cuales unas ocho mil estaban embarazadas, se concluyó que **es 1,5 veces mayor el riesgo de que estas pacientes requieran cuidados intensivos** y 1,7 veces mayor el riesgo de que necesiten ventilación mecánica⁴.

Para Ezekiel Emanuel, especialista en Bioética de la Universidad de Pensilvania, es incluso debatible la idea de priorizar que los mayores de 65 años reciban la vacuna. Sostiene que **tiene más sentido vacunar a las personas jóvenes**, ya que, comparativamente, generarán **una mayor respuesta inmunitaria** para lograr así la **inmunidad de rebaño**. Como consecuencia, al disminuir la circulación del virus, será menor el riesgo para los mayores y estarán mejor protegidos³.

Bibliografía

1. UNICEF. Coordinamos la operación de compra y suministro de vacunas más rápida y de mayor envergadura jamás realizada, 4 de septiembre de 2020. Disponible en <https://www.unicef.es/noticia/covid-19-coordinamos-la-operacion-de-compra-y-suministro-de-vacunas-mas-rapida-y-de-mayor>
2. Gavi. 172 countries & multiple candidate vaccines engaged in COVID-19 Vaccine Global Access, 4 de septiembre de 2020. Disponible en <https://www.gavi.org/news/media-room/172-countries-multiple-candidate-vaccines-engaged-covid-19-vaccine-global-access>.
3. Cohen J. The line is forming for a COVID-19 vaccine. Who should be at the front?, 29 de junio de 2020. Disponible en <https://bit.ly/3hDIL8o>.
4. Ellington S, Strid P, et al. Characteristics of women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status- United States, January 22 - June 7, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69:769-75.

Infeciosidad del SARS-CoV-2, alta o cese de aislamiento, posibilidad de reinfección

- El mayor contagio se produce durante los días cercanos al inicio de los síntomas.
- La infeciosidad va disminuyendo de allí en más con rapidez y es casi nula luego de 10 días en los pacientes leve o moderadamente enfermos.
- Este período se extiende a 15 días en los pacientes graves o críticos, y en los inmunocomprometidos.
- El período más prolongado que se asocia con partículas virales viables es hasta ahora de 20 días.
- Al principio de la pandemia, la mayoría de los centros asistenciales requerían dos pruebas de RT-PCR consecutivas con resultado negativo para el alta o el cese del aislamiento de los pacientes.
- Sin embargo, muchos pacientes siguen teniendo resultados positivos de la RT-PCR durante semanas o meses después de la recuperación clínica.
- De acuerdo con varios estudios, la persistencia del resultado positivo no refleja, en general, la presencia de partículas virales capaces multiplicarse.

El 25 de agosto de 2020, se publicó una revisión de la evidencia que existe acerca de la duración de la infeciosidad del SARS-CoV-2. Sobre la base de este nuevo conocimiento, se han modificado las recomendaciones para el alta o cese del aislamiento de las personas infectadas¹. En los próximos apartados, se presentan los datos más relevantes.

Período de incubación¹

- Se consideran **14 días** desde la infección.
- La mediana es de 5 días (rango intercuartil: 2-7 d).
- En el 98 % de los pacientes que presentan síntomas, estos aparecen durante los **12 días** posteriores a la infección.

Período de mayor contagiosidad¹

- El mayor contagio se produce durante los días cercanos al inicio de los síntomas.



Acceda directamente haciendo clic sobre la imagen.

- La infecciosidad va disminuyendo de allí en más con rapidez y es **casi nula luego de 10 días** en los pacientes leve o moderadamente enfermos.
- Este período se extiende a **15 días** en los casos graves o críticos, y en los pacientes inmunocomprometidos.
- El período más prolongado que se asocia con partículas virales viables es hasta ahora de **20 días**.

Detección del virus en las muestras¹

- Se detecta ARN viral en el tracto respiratorio de **dos a tres días antes del comienzo de los síntomas**. La concentración es **máxima cuando aparecen los síntomas** y, en la mayoría de los pacientes, decrece durante los siete u ocho días que siguen.
- El aislamiento viral es mayor en el tracto respiratorio inferior que en el superior y en las muestras de materia fecal.
- **No se han aislado virus capaces de multiplicarse** en cultivo a partir de muestras tomadas **luego de 9 días del inicio de los síntomas**, excepto en pacientes con enfermedad grave, cuya carga viral es mayor, o inmunocomprometidos. Podrían, en estos casos, emitir virus hasta 20 días después del inicio de los síntomas.
- Existe evidencia de que **los resultados positivos de la RT-PCR persisten debido a residuos virales** más que a virus capaces de multiplicarse.

Síntomas

Al principio de la pandemia, la mayoría de los centros asistenciales requerían dos pruebas de RT-PCR consecutivas con resultado negativo para el alta o el cese del aislamiento de los pacientes. Sin embargo, muchos siguen teniendo resultados positivos de la RT-PCR durante semanas o meses después de la recuperación clínica. De acuerdo con varios estudios, la persistencia del resultado positivo no refleja, en general, la presencia de partículas virales capaces de multiplicarse¹.

Por lo tanto, **en la Argentina, las nuevas recomendaciones para el alta de casos leves o moderados de COVID-19** son las siguientes²:

- El paciente debe haber estado aislado durante, al menos, **10 días desde el inicio de los síntomas** (período de mayor contagiosidad).
- Además, deben haberse cumplido, por lo menos, **72 h desde la desaparición o estabilidad de los síntomas** respiratorios (no se considera la anosmia/disgeusia).

Estos lineamientos siguen los publicados previamente por la Organización Mundial de la Salud³.

Las recomendaciones de los CDC tienen diferencias⁴:

- Para la mayoría de los pacientes (de leves a moderados), cese del aislamiento a los 10 días del inicio de los síntomas y siempre que, además, la persona no haya tenido fiebre durante 24 h, por lo menos, sin haber utilizado antipiréticos y siempre que haya tenido una mejoría en lo que respecta a los demás síntomas.
- Para pacientes graves, extender el aislamiento hasta 20 días.

A los **casos confirmados que no tienen síntomas** se les indica el cese del aislamiento a los **10 días de obtenido el resultado positivo** de la RT-PCR³.

Duración de la inmunidad luego de la infección¹

- Se ha observado que la **concentración de IgG** y de anticuerpos neutralizantes **disminuye** durante los **dos o tres meses posteriores a la infección**.
- No se ha determinado cómo se relaciona esta disminución con la pérdida de inmunidad.

Pruebas de RT-PCR luego del alta y posibilidad de reinfección

Aún no se ha confirmado de forma definitiva que el SARS-CoV-2 pueda reinfectar a una persona recuperada. Quienes tuvieron una **infección por betacoronavirus endémicos relacionados con el SARS-CoV-2** parecen ser vulnerables a la **reinfección a los 90 días** del inicio de la primera⁴.

Por lo tanto, los CDC emitieron las siguientes recomendaciones⁴:

- Durante los **tres meses siguientes a aparición de los síntomas**, no se debe repetir la prueba de RT-PCR en pacientes recuperados que no tengan síntomas.
- **Si durante ese período la persona vuelve a tener síntomas** compatibles con la COVID-19 que no puedan atribuirse a otro diagnóstico (por ej., gripe), **puede ser necesario repetir la RT-PCR**. Se recomienda consultar con un especialista que evalúe una posible reinfección. Mientras tanto, **la persona deberá aislarse**, sobre todo, si los **síntomas aparecen durante los 14 días siguientes** al contacto con un caso confirmado de COVID-19.
- Dada la incertidumbre que existe con respecto a la reinfección, para aquellos pacientes con un segundo episodio compatible con COVID-19 luego de los 90 días, debe realizarse PCR. Si el resultado es positivo, la persona deberá aislarse.

Bibliografía

1. Rhee C, Kanjilal S, Baker M, et al. Duration of SARS-CoV-2 Infectivity: When is it Safe to Discontinue Isolation? *Clinical Infectious Diseases*, ctaa 1249, 25 de agosto de 2020. Disponible en <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ctaa1249/5896916>.
2. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Alta de caso de COVID-19. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/alta>.
3. OMS. Criteria for releasing COVID-19 patients from isolation, 17 de junio de 2020. Disponible en <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/criteria-for-releasing-covid-19-patients-from-isolation>.
4. CDC. Duration of Isolation and Precautions for Adults with COVID-19, 10 de septiembre de 2020. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html#:~:text=For%20most%20persons%20with%20COVID,with%20improvement%20of%20other%20symptoms>.

COVID-19: efectos a largo plazo de una enfermedad multisistémica

- Existe evidencia de que la COVID-19 afecta varios órganos y aparatos, y las personas enfermas tienen una amplia y variada serie de síntomas agudos.
- Algunos pacientes también manifiestan consecuencias a largo plazo, como acortamiento de la respiración, fatiga, dolor de pecho, infarto, dificultades para concentrarse, dolor articular y depresión, que comprometen la salud y la calidad de vida.

Con el avance de las investigaciones durante la pandemia, se ha ido poniendo en evidencia que **la COVID-19 es una enfermedad que afecta múltiples órganos, aparatos o sistemas:** respiratorio, cardiovascular, urinario, nervioso, locomotor y metabólico. Se informaron, incluso, efectos gastrointestinales y cutáneos. Además de la variedad de signos y síntomas que se identificaron durante la fase aguda de la infección, **se están reconociendo síntomas y complicaciones a largo plazo**¹.

A principios de julio de 2020, el Gobierno de Reino Unido anunció un presupuesto de 8,4 millones de libras para financiar el estudio Poshospitalización por COVID-19 (PHOSP-COVID). Recogerá datos de unos diez mil pacientes para **establecer las consecuencias a largo plazo y las intervenciones para rehabilitación**, y compartirá sus hallazgos con otros grupos de investigadores para mejorar la salud de esta población en un futuro¹.

Los pulmones son una suerte de “zona cero” para el SARS-CoV-2, que infecta las células por medio de la

unión a los receptores ECA-2 (enzima convertidora de la angiotensina 2). **Estos receptores están involucrados en la función cardíaca, en la hipertensión arterial y en la diabetes.** Una vez que el virus cruza la barrera inmunitaria y se establece en los pulmones, sigue dañando órganos. **Las zonas más vulnerables del organismo pueden ser aquellas ricas en los receptores ECA-2**, de acuerdo con un artículo publicado en abril en la revista *Science*. Se localizan en las células superficiales de los pulmones, pero también de los vasos sanguíneos, el corazón y los riñones, que han sufrido mayores daños en pacientes que presentaron formas graves de la COVID-19².

Aún se investiga si este daño es consecuencia directa del SARS-CoV-2 o si se debe a factores indirectos vinculados a la enfermedad, por ejemplo, la tormenta de citoquinas que genera el sistema inmunitario en respuesta al virus². Según la Sociedad Británica de Inmunología, el SARS-CoV-2 causa **daño a largo plazo en distintos órganos a través de una variedad de mecanismos**¹:

- Efecto directo de la infección viral y daño tisular.
- Inflamación excesiva con su consecuente daño.
- Autoinmunidad posviral.
- Complicaciones por la formación de trombos.

La preocupación de los científicos es que los síntomas prolongados y periódicos provocados por la hospitalización deben tenerse en cuenta para **elaborar guías para el aislamiento, el retorno al trabajo y seguimiento a largo plazo** de esta gran población que estuvo infectada. La Sociedad Británica de Inmunología recomienda el seguimiento de estudios de cohorte a largo plazo (de 5 a 10 años) para investigar las consecuencias en estos pacientes¹.

Efectos sobre el aparato respiratorio²

Dificultad respiratoria y fatiga son dos de los síntomas informados con más frecuencia. En un estudio publicado en *JAMA* y realizado en Italia, en 143 pacientes, **el 87,4 % de ellos reportó la persistencia de uno de estos u otros síntomas respiratorios**, por lo menos, luego de **dos meses de haber recibido el alta**. Solo el 12,6 % de estas personas habían requerido cuidados intensivos. Esta demora en la recuperación total **afecta la productividad y la calidad de vida**.

En un estudio previo, publicado en la revista *European Respiratory Journal*, se informó que **incluso pacientes que no habían llegado a un estado crítico presentaban una reducción de la capacidad pulmonar** como consecuencia de la COVID-19. Un fenómeno similar se observó en epidemias de SARS y MERS, causadas por otros tipos de coronavirus, y la secuela duró meses o años en algunos casos².

Los médicos **recomiendan ejercicio físico**, respetando las limitaciones de cada persona, para una recuperación paulatina. No se sabe cuánto pueden durar los síntomas, pero se ha visto que pacientes que tuvieron formas moderadas de la COVID-19 se recuperan por completo².

Es posible que los casos más graves tengan secuelas permanentes, como la **fibrosis pulmonar**. Esta enfermedad crónica se caracteriza por el daño al tejido pulmonar y la formación de cicatrices. Como estas no tienen ni la misma elasticidad ni las mismas características que el tejido original, el pulmón se expande menos o con mayor dificultad. En consecuencia, **se pierde eficacia en cuanto al intercambio gaseoso, disminuye la capacidad respiratoria** y se produce la **disnea** y la fatiga.

La fibrosis puede tener dos causas:

- La inflamación intensa y extensa en respuesta al virus. En este caso, es una consecuencia del proceso natural de reparación del tejido dañado.
- El tratamiento en sí mismo. Esto sucede, por ejemplo, cuando el paciente está intubado.

El neumólogo Gustavo Prado, del Hospital Alemán Oswaldo Cruz en San Pablo (Brasil), explica que si la ventilación necesaria en síndromes respiratorios graves se realiza de forma inadecuada, puede imponer presión en el tejido pulmonar por una excesiva distensión, al mantener una presión alta en el llenado de los pulmones o por el desmesurado suministro de oxígeno. Se denomina "lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica" o VILI (del inglés *ventilator-induced lung injury*) y puede causar fibrosis.

Efectos sobre el aparato cardiovascular¹

Cuando el SARS-CoV-2 infecta células que forman vasos sanguíneos de diferente calibre, como la arteria coronaria y los vasos que se ramifican desde allí, puede ocasionar **síndrome coronario agudo**, grupo de síntomas que incluye el infarto de miocardio como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo al corazón.

En autopsias realizadas a cadáveres de pacientes que fallecieron por COVID-19, se detectó que **la mayoría tenía el SARS-CoV-2 en el corazón**. En algunos casos, la cantidad de virus fue elevada, pero con leves indicios de inflamación en respuesta a este.

En otro estudio, se les realizó a 100 pacientes una RMN del corazón más de dos meses después del testeo positivo. Al momento del procedimiento, 1 de cada 5 reportó dolor torácico atípico y palpitaciones al momento del estudio. **El 78 % de ellos tuvo imágenes RMN anómalas, y el 60 % presentó inflamación del tejido cardíaco**, independiente de las condiciones preexistentes, la gravedad y el curso general de la enfermedad aguda, y el tiempo desde el diagnóstico original.

Efectos sobre la función renal¹

La lesión renal aguda es el daño repentino de los riñones que aparece como complicación en el 40 % de los pacientes hospitalizados por COVID-19. El virus tiene la capacidad de infectar directamente las células renales, de acuerdo con otro estudio mediante autopsias.

Efectos sobre el sistema nervioso central¹

Por autopsias, se han detectado lesiones en el tejido nervioso. En un estudio, se detectó material genético del SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo. Los resultados de otra investigación, publicada antes del proceso de revisión por pares, permiten suponer que el receptor ECA-2 se expresa en el cerebro y que el virus podría infectar este órgano.

De acuerdo con la bibliografía, se han informado los siguientes **síntomas neurológicos de la COVID-19**:

- anosmia y disgeusia (aun en ausencia de otros síntomas);
- cefalea;
- síndrome de Guillain-Barré;
- convulsiones.

Los efectos del virus en el sistema nervioso se producirían por cuatro mecanismos que actúan en forma conjunta:

- infección viral directa;
- inflamación sistémica;
- disfunción de órganos, como los pulmones o el riñón;
- cambios en el aparato cardiovascular.

En un estudio a largo plazo en pacientes que tuvieron SARS en 2003, se concluyó que un porcentaje importante de ellos presentaba el síndrome de fatiga crónica. Algunos de sus síntomas son agotamiento, trastornos del sueño, problemas de concentración y de memoria. Por el momento, **no se ha demostrado una relación entre la COVID-19 y este síndrome**, aunque algunos pacientes tienen **síntomas crónicos similares**.

Efectos en el sistema musculoesquelético¹

El **dolor muscular** es uno de los síntomas agudos de la COVID-19 (véase la [Notificación breve](#)). Se sabe que algunos pacientes también sufren **dolor articular**.

Sin embargo, **resta establecer si la enfermedad tiene consecuencias a largo plazo en los músculos o en los huesos**, como manifestaron pacientes que contrajeron SARS en 2003. Algunas de ellas son mialgias, disfunción muscular, osteoporosis y osteonecrosis (enfermedad que reduce el flujo sanguíneo a huesos y articulaciones).

Síndrome post-UCI²

Como consecuencia de la **estadía prolongada en el hospital**, los pacientes con formas graves de la COVID-19 tienen riesgo de presentar el síndrome post-UCI. Afecta también a otros pacientes internados con síndromes respiratorios graves, pero estas hospitalizaciones suelen ser más cortas. Durante este período, **permanecen entubados por mucho tiempo, traqueostomizados, conectados a un circuito para oxigenación por membrana extracorporal**.

Algunas manifestaciones frecuentes son las que siguen:

- Pérdida de la fuerza muscular.
- Cambios en la fuerza motora o en la sensibilidad debido a la disfunción del nervio.
- Depresión.
- Ansiedad.
- Cambios cognitivos.
- Deterioro de la memoria.
- Deterioro de la capacidad para razonar.

Efectos sobre el sistema metabólico¹

De acuerdo con un estudio de 12 años de seguimiento, los pacientes con SARS presentaron disfunciones metabólicas, por ejemplo, **debut diabético**. Esta consecuencia **ya se ha informado en pacientes con COVID-19**.

Depresión¹

Al comparar los resultados de una encuesta sobre síntomas depresivos que respondieron 5065 personas antes del inicio de la pandemia y 1441 participantes durante la pandemia, se concluyó que **la prevalencia de estas manifestaciones se triplicó como consecuencia de la COVID-19**. Las personas más afectadas fueron aquellas con menos recursos sociales y económicos, y las más expuestas a factores estresantes, como la pérdida de la fuente laboral.

Bibliografía

1. Vagnoni C. Short and long term health effects of COVID-19, 7 de septiembre de 2020. Disponible en <https://post.parliament.uk/short-and-long-term-health-effects-of-covid-19/>.
2. Redacción de BBC Brasil. Secuelas del coronavirus: los pacientes que siguen sufriendo problemas tras haber superado el covid-19, 12 de agosto de 2020. Disponible en www.bbc.com/mundo/noticias-53759283.
3. Ettman C, Abdalla S, et al. Prevalence of depression symptoms in US adults before and during the COVID-19 pandemic. JAMA Network Open. 2020;3(9):e20196686.

Notificación breve

Argentina: nuevas definiciones de caso de COVID-19 (11 de septiembre de 2020)

Caso sospechoso

Criterio 1. Se considera caso sospechoso de COVID-1 a una persona de **cualquier edad** que cumpla lo descripto en el punto a o bien en el punto b.

a) Presenta **dos o más** de los siguientes síntomas:

- fiebre (37,5 ° o más),
- tos,
- odinofagia,
- dificultad respiratoria,
- cefalea,
- **mialgias**,
- diarrea/vómitos (deben considerarse como un solo síntoma).

No hay otra etiología que explique completamente la presentación clínica.

Importante:

Este criterio incluye toda infección respiratoria aguda grave.

b) Presenta pérdida repentina del gusto o del olfato, en ausencia de cualquier otra causa identificada.

Criterio 2. Se considera caso sospechoso de COVID-1 a toda persona que cumpla **en simultáneo** las condiciones descriptas en el punto a y en el punto b.

a) En cuanto a su trabajo o residencia, se cumple alguna de estas afirmaciones:

- Es **trabajador/a de la salud**.
- Reside o trabaja en **instituciones cerradas o de internación prolongada** (penitenciarias, residencias de adultos mayores, instituciones neuropsiquiátricas, hogares de niñas y niños).
- Es miembro del **personal esencial** (fuerzas de seguridad, fuerzas armadas, personas que asisten a personas mayores).
- Reside en **barrios populares o pueblos originarios** (donde la mitad de la población no cuenta con título de propiedad ni con acceso a dos o más servicios básicos).
- Es **contacto estrecho** de caso confirmado de COVID-19 y durante los 14 días posteriores al contacto tiene síntoma(s) según se describe en el punto b.

b) Presenta **uno o más** de estos síntomas:

- fiebre (37,5 ° o más),
- tos,
- odinofagia,
- dificultad respiratoria,
- pérdida repentina del gusto o del olfato.

Criterio 3. Síndrome inflamatorio multisistémico post-COVID-19 en pediatría.

Niños, niñas y adolescentes (de 0 a 18 años) con **fiebre durante más de tres días** que cumplan **en simultáneo** las condiciones descriptas en los puntos a, b y c.

a) Presentan **dos** de los siguientes:

- Erupción cutánea o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea.
- Hipotensión o *shock*.
- Características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias.
- Evidencia de coagulopatía.
- Síntomas gastrointestinales.

b) Tienen marcadores elevados de inflamación, como ESD o PCR o procalcitonina.

c) No hay ninguna otra evidencia de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de *shock* estafilocócicos o estreptocócicos).

Caso confirmado por laboratorio

Caso sospechoso en cuyas muestras se detecta por técnicas directas el genoma del virus SARS-CoV-2.

**Caso confirmado
por criterios clínicos-epidemiológicos.**

**Acceda desde aquí
a los criterios vigentes.**

Todos los casos confirmados por criterios clínicos-epidemiológicos deben evaluarse clínicamente para identificar signos de alarma o diagnósticos diferenciales durante toda la evolución

Bibliografía

1. Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Definición de caso, 11 de septiembre de 2020. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/definicion-de-caso>.