

# Especialización en Medicina Familiar Integral



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA  
**JUAN N. CORPAS**

Educación y Salud de Calidad  
con Sentido Social

## Trabajo de grado

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y PERFIL DE ATENCIÓN  
MÉDICA EN PACIENTES COVID-19  
CLÍNICA JUAN N. CORPAS

MARTHA LILIANA GUEVARA VILLALOBOS  
VANESSA ELENA PINILLA FONSECA  
FABIÁN ENRIQUE POLANCO RODRÍGUEZ  
DIANA YESSENIA SUÁREZ VALENCIA

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N CORPAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN MEDICINA FAMILIAR INTEGRAL  
BOGOTA D.C  
2021

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y PERFIL DE ATENCIÓN  
MÉDICA EN PACIENTES COVID-19  
CLÍNICA JUAN N. CORPAS

MARTHA LILIANA GUEVARA VILLALOBOS  
VANESSA ELENA PINILLA FONSECA  
FABIÁN ENRIQUE POLANCO RODRÍGUEZ  
DIANA YESSSENIA SUÁREZ VALENCIA

TESIS DE GRADO PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
MÉDICO FAMILIAR INTEGRAL

ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS DR. VICTOR HUGO FORERO MÉDICO  
FAMILIAR - EPIDEMIÓLOGO  
FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N CORPAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN MEDICINA FAMILIAR INTEGRAL  
BOGOTÁ D.C  
2021

Nota de Aceptación

---

---

---

---

Presidente del Jurado

---

Jurado

---

Jurado

A Dios, a nuestras familias y  
nuestros pacientes, por la  
paciencia y hacer parte de este  
proceso de aprendizaje.

## AGRADECIMIENTOS

Desde el comienzo de este proceso contamos con el apoyo de nuestros allegados, principalmente a nuestros padres, esposos/as, hijos/as, agradecemos tanta paciencia y comprensión durante estos años. A nuestros profesores que nos acompañaron durante este camino, que nos guiaron durante la realización de este sueño, gracias por el tiempo dedicado, por las enseñanzas. A nuestros pacientes que hicieron parte de la realización de este sueño, gracias por ser nuestro lienzo de aprendizaje los llevamos en el corazón y a los que partieron durante el proceso en el alma.

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	6
1. OBJETIVOS	7
1.1.1 OBJETIVO GENERAL	
1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
1.2.1 DEFINICIÓN	
1.2.2 JUSTIFICACIÓN	9
1.3 MARCO TEÓRICO	10
1.4 MATERIALES Y MÉTODOS	11
1.4.1 MATERIALES	
1.4.2 METODOLOGÍA	
1.5 DESARROLLO DEL PROYECTO	12
1.5.1 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO	
1.6 CRONOGRAMA	13
1.7 CONCLUSIONES	14
1.8 RECOMENDACIONES	15
1.9 BIBLIOGRAFÍA	16

## LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características pacientes diagnosticados con SARS-COV 2 hospitalizados CJNC.

Tabla 2. Medición Índice Charlson por grupos etarios.

Tabla 3. Características de los pacientes diagnosticados con SARS-COV 2 hospitalizados CJNC. Marzo-octubre 2020.

Tabla 4. Distribución etaria por Periodo epidemiológico.

Tabla 5. Tipo apoyo respiratorio por grupo etáreo.

Tabla 6. Progresión Linfopenia a 72 horas.

Tabla 7. Progresión Troponina a 72 horas.

Tabla 8. Progresión Dímero D a 72 horas.

Tabla 9. Progresión PCR a 72 horas

Tabla 10. NEWS 2. Rango clínico por edad

Tabla 11. Requerimiento UCI. CURB 65

Tabla 12. Clasificación CURB 65 por edad

Tabla 13. CALL SCORE por edad



## LISTA DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Días Soporte Inotrópico en COVID 19

Gráfica 2. Días Inotropía / periodo epidemiológico

Gráfica 3. Días Inserción Catéter Venoso Central COVID 19

Gráfica 4. Días CVC / periodo epidemiológico

Grafica 5. Días Ventilación Mecánica por periodo epidemiológico.

Grafica 6. Apoyo Respiratorio

Grafica 7. Diagrama dispersión días UCI / Ventilación

Grafica 8. Diagrama dispersión días UCI / Edad

## RESUMEN

**Introducción.** Se analiza una cohorte intrahospitalaria con padecimiento de SARS-COV2, en condiciones de morbilidad moderada a severa, en una institución de III nivel de Complejidad. Se caracterizo el perfil sociodemográfico, de comorbilidad, de patrón clínico COVID-19 al ingreso y evolución, racionalidad y curso de intervenciones diagnósticas, terapéuticas y de los desenlaces vitales.

**Metodología.** El diseño fue de Corte transversal retrospectivo, con muestreo por conveniencia, restringiendo la edad infantil, el estado de embarazo. Posterior a la Organización y preparación de los Datos, se construye tabla resumen de las características de la población (n=1266), Estadística descriptiva unidimensional y Análisis descriptivo bidimensional.

**Resultados.** El Índice de Charlson fue mayor a 5 puntos en 127 pacientes, en los que se presentó una proporción de mortalidad del 74%(p=0,000) y al ajustarlo por edad, la predicción de desenlaces fatales no tuvo significancia estadística (p=0,000). Considerando la distribución por periodo epidemiológico, llama la atención el reporte mayor de casos en el periodo octavo (40,60%) (514), comprendido entre semanas 29 a 32 del 12 julio a 8 de agosto. Los pacientes que hacen parte del grupo menor a 40 años en su mayoría no requirieron ningún tipo de apoyo ventilatorio, los que debieron usarlo el 16 % requirieron manejo para normoxemia con aportes de oxígeno por cánula nasal, y en su minoría 3% requirieron intubación orotraqueal. Al contrario del grupo etario mayor a 60 años, que evidencia 51.7% de esta población, requirió aporte de oxígeno por cánula de alto flujo y un 58.1 % del total requirió manejo con ventilación mecánica invasiva.

**Palabras clave.** COVID 19, Severidad, comorbilidad, Predictores gravedad

## **SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS AND MEDICAL CARE PROFILE IN COVID-19 PATIENTS- JUAN N CORPAS CLINIC**

### **ABSTRACT**

**Introduction.** An in-hospital cohort suffering from SARS-COV2 is analyzed, in conditions of moderate to severe morbidity, in a complex level III institution. The sociodemographic, comorbidity, COVID-19 clinical pattern at admission and evolution, rationality and course of diagnostic, therapeutic and vital outcomes interventions were characterized.

**Methodology.** The design was retrospective cross-sectional, with convenience sampling, restricting infant age and pregnancy status. After the Organization and preparation of the Data, a summary table of the characteristics of the population is constructed (n = 1266), one-dimensional descriptive statistics and Two-dimensional descriptive analysis.

**Results.** The Charlson Index was greater than 5 points in 127 patients, in whom there was a 74% mortality rate ( $p = 0.000$ ) and when adjusted for age, the prediction of fatal outcomes was not statistically significant ( $p = 0.000$ ). Considering the distribution by epidemiological period, the largest report of cases in the eighth period (40.60%) (514), comprised between weeks 29 to 32 from July 12 to August 8, is striking. Most of the patients who are part of the group under 40 years of age did not require any type of ventilatory support, those who had to use it, 16% required management for normoxemia with oxygen supplies through the nasal cannula, and in a minority, 3% required orotracheal intubation. Contrary to the age group over 60 years, which shows 51.7% of this population, required oxygen supply by high-flow cannula and 58.1% of the total required management with invasive mechanical ventilation.

**Keywords.** COVID 19, Severity, comorbidity, Severity predictors

## INTRODUCCIÓN

Como médicos vivimos en primera línea el nacimiento de una pandemia, el virus del SARS-CoV-2 desde su inicio mostraba ser inclemente con nuestra población, nadie estaba preparado para la catástrofe que se avecinaba, como profesionales, como familias, como pacientes y como un sistema de salud golpeado por la corrupción y acostumbrado a un estado de emergencia sanitaria continua, el presente estudio tiene como fin evaluar las características socio demográficas y de atención de los pacientes infectados por este nuevo virus atendidos en la clínica en la que realizamos la mayoría de práctica clínica durante la formación como médicos familiares, así como identificar las características principales asociadas a desenlaces fatales y complicaciones dentro del grupo poblacional que más afluencia tiene a nuestro servicio de urgencias , tomando datos desde el primer contacto con el paciente su situación al ingreso ,evaluando indiscriminadamente las comorbilidades asociadas, índices utilizados en servicios de urgencias, hospitalización y unidad de cuidado intensivo evidenciando así su utilidad clínica durante el tratamiento integral de cada uno de los pacientes.

El esquema del proyecto en general un estudio retrospectivo observacional durante el periodo de tiempo comprendido entre marzo a octubre del año 2020 en donde vimos el primer periodo crítico del virus en nuestra red hospitalaria, se escogió nuestra clínica de rotación práctica de base Clínica Juan N corpas, se solicitó el permiso para acceder a datos de pacientes con previa aprobación del comité ético y altas directivas de la clínica que estuvieron de acuerdo en brindarnos su apoyo para la realización del estudio , la recolección de datos se realizó en base a la lista del grupo de epidemiología perteneciente a la clínica que contaba con el reporte de pacientes positivos para el virus SARS-CoV-2 independiente del tipo de prueba desde el día en que iniciaron las admisiones

hospitalarias para pacientes COVID positivos.

Como médicos familiares la visión holística del paciente la cual durante esta pandemia se vio afectada de manera personal, económica, familiar, que generó la destrucción de núcleos enteros, dejando familias desequilibradas a medida que el tiempo avanzaba y el desconocimiento frente al virus hizo estragos en múltiples aspectos, por lo anteriormente expuesto los resultados obtenidos en el estudio son enfocados en la integralidad del paciente, varían dependiendo de los factores de riesgo de cada uno de los pacientes, el estado en el que ingresaron dado por su compromiso respiratorio y cardiovascular.

Somos conscientes de las limitaciones actuales que tenemos frente a un virus previamente desconocido el cual no tenemos informes de literatura previa e informes académicos pero por medio de nuestro esfuerzo esperamos aportar a la sociedad y a el conocimiento del comportamiento clínico del virus en nuestra población base, aportar a la comunidad académica en especial a nuestros compañeros que hoy por hoy se ven enfrentados a la atención de pacientes críticos con compromiso multisistémico derivado de la infección por el virus del COVID 19.

## 1. OBJETIVOS

### 1.1.1 OBJETIVO GENERAL

Caracterizar el perfil sociodemográfico, de comorbilidad, de patrón clínico COVID-19 al ingreso y evolución, racionalidad y curso de intervenciones diagnósticas, terapéuticas y de los desenlaces vitales en pacientes ingresados en institución de salud con carácter académico.

### 1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar el grupo de comorbilidades que predisponen un empeoramiento clínico en pacientes positivos para SARS-CoV-2 dentro del grupo de estudio atendido durante el periodo descrito en clínica Juan N Corpas.

Identificar la utilidad de marcadores paraclínicos de mal pronóstico conocidos durante la atención de los pacientes y sus respectivos desenlaces.

Las escalas de severidad conocidas y desarrolladas dentro del marco de pandemia por SARS-CoV-2 y su utilidad clínica frente a los desenlaces dentro de cada subgrupo de pacientes atendidos.

Determinar las posibilidades de intervención frente al manejo temprano de la vía aérea y sus respectivos índices de mejoría junto a la intervención temprana de esta en cada uno de los grupos poblacionales parte del estudio llevado a cabo durante el periodo de tiempo descrito.

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La infección por el nuevo virus SARS-CoV-2 afecta de manera indiscriminada a toda la población, desde el inicio de la pandemia hemos visto cómo evoluciona comprometiendo de manera multisistémica al paciente y como depende de la intervención se logra evitar que el compromiso se limite.

por el motivo anteriormente expuesto es de vital importancia para el equipo médico de primera línea entender los mecanismos usados por el virus y la probable afectación grave derivada de las comorbilidades y perfil individual de cada uno de los pacientes.

El presente estudio busca analizar por medio de datos estadísticamente significativos la población objeto durante su estancia hospitalaria y la utilidad de las intervenciones, analizando el perfil de atención y las estrategias a hoy conocidas a nivel mundial para evitar desenlaces fatales y disminuir así el porcentaje de morbimortalidad asociado a la pandemia.

### 1.2.2 JUSTIFICACIÓN

El médico familiar integral debe estar preparado para actuar en cada una de las fases que se ven envueltas en el desarrollo de la pandemia por el virus SARS-CoV-2 nuestra base es la atención primaria en la cual debemos entender las comorbilidades que predisponen a desarrollar una infección fatal, a nivel hospitalario entender los tiempos de acción y los marcadores de severidad durante la estancia, así mismo saber qué momento es el indicado para el ingreso del paciente a unidad de cuidado intensivo y escalonar las intervenciones a nivel pulmonar y sistémica, como médicos integrales no podemos dejar de lado frente a un duelo de la magnitud de esta pandemia trabajar de parte del paciente y realizar una intervención familiar adecuada en cualquiera de los puntos de trabajo durante

su convalecencia, este trabajo pretende identificar no solo el perfil del paciente hospitalizado durante este periodo de tiempo , así mismo analizar el perfil de atención ofrecido durante su estancia hospitalaria, la validez de las intervenciones y la aplicabilidad de las estrategias conocidas a hoy para la atención de los pacientes positivos para COVID 19.



### 1.3 MARCO TEÓRICO

Desde el pasado 11 de marzo de 2020, el coronavirus ha sido extensamente reportado en los noticieros del mundo y la Organización Mundial de la Salud (OMS), declarando de manera oficial como una pandemia.

En varios países de todo el mundo se ha extendido la enfermedad y al mismo tiempo impactando a millones de personas en todos los continentes, causando un guarismo de muertes que, a la fecha, sigue en curva ascendente. Mientras las entidades de salud laboran fuertemente para frenar su expansión y efectos en la población las tasas de mortalidad se ubican entre el 1% y 3% donde el grupo más vulnerable y de mayor impacto son los adultos mayores y aquellos cuyas comorbilidades son la diabetes, hipertensión y obesidad. La supervisión intensa es vital para frenar la propagación y el aislamiento junto con otras medidas sencillas siguen siendo el método más efectivo de bloquear la transmisión. En este trabajo dejaremos el marco teórico de esta enfermedad desde su historia hasta los determinantes socio ambientales abordando tópicos como la epidemiología, la patogenia y las manifestaciones clínicas el diagnóstico y tratamiento.

#### Historia

En China, provincia de Hubei, ciudad de Wuhan, se manifestó inicialmente un brote de casos de neumonía grave y de rápida expansión impactando gravemente a adultos entre los 30 y 79 años, con una letalidad del 2,3% (1).

“Los estudios etiológicos iniciales dirigidos a los agentes comunes de una infección respiratoria aguda incluyendo la influenza aviar, del síndrome respiratorio agudo severo (SARS, del inglés Severe Acute Respiratory Syndrome) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, del inglés Middle East Respiratory Syndrome), arrojaron resultados negativos. Mediante investigación profunda utilizando métodos de secuenciación, así como el aislamiento en cultivo de células y demás acciones se mostró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus”.

Inicialmente se le llamó 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019), genéticamente relacionado, pero distinto al agente del SARS (1) (2) y ahora se le denomina SARS-CoV-2 y en general se le llama COVID-19 (del inglés Coronavirus disease-2019).

¿Cómo pudo transmitir este virus al humano? Considerando que gran parte de los iniciales casos detectados en Wuhan se relacionan a personas que trabajaban o frecuentaban el Huanan Seafood Wholesale Market, un sitio de alimentos de mar el cual también distribuía otros tipos de carne, incluyendo otro tipo de animales, tradicionalmente consumidos por la población local (2) puede dar idea que seguramente hubo una transmisión por esta vía. Aunque no se ha confirmado la fuente zoonótica del SARS-CoV-2, la secuencia de su genoma muestra una estrecha relación (identidad del 88%) con dos coronavirus similares al SARS derivados de murciélagos (bat-SL-CoV C45 y bat-SL-CoVZXC21). El análisis filogenético revela que el SARS-CoV-2 es genéticamente distinto del SARS-CoV y MERS-CoV. Estas observaciones sugieren que los murciélagos son la fuente de origen, mientras que un animal vendido en el mercado de mariscos de Wuhan podría representar un huésped intermedio que facilitó la aparición del virus en humanos (2).

Sin embargo, no es el primer coronavirus que aparece en nuestras vidas. El primero de ellos se descubrió hace casi 60 años (3):

“HCoV-229E. Se descubrió en 1966. Provoca en humanos una enfermedad respiratoria similar a una gripe.

HCoV-OC43. Se descubrió en 1967. También provoca en humanos una enfermedad respiratoria similar a una gripe.

SARS-CoV. Originó la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave. Se descubrió en noviembre de 2002, en la provincia de Cantón, China.

HCoV-NL63. Se identificó en los Países Bajos en 2003, en un niño con bronquiolitis.

HCoV-HKU1. Se descubrió en 2005 en dos pacientes de la ciudad china de Hong-Kong.

MERS-CoV. Provoca el síndrome respiratorio de Oriente Medio, enfermedad infecciosa que se identificó por primera vez en 2012 en Arabia Saudita” (3).

### Agente Etiológico

Han existido métodos, estándares y procedimientos bien establecidos y aprobados internacionalmente para identificar y nombrar los agentes causantes de las infecciones ya conocidas y así informar oportunamente a las autoridades de salud pública y al público en general, no obstante, ante nuevos brotes de virus de reciente aparición se deben establecer y modificar algunos de estos

procedimientos para tratarlos con alta prioridad de tal forma que en presente apartado se referencia la clasificación del virus COVID-19 ante esto se ha encargado la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) y el Comité de Taxonomía de Virus (ICTV por sus siglas en inglés).

La clasificación de los virus de ARN debe considerar su variabilidad genética inherente, que a menudo da como resultado que dos o más virus con secuencias genómicas no idénticas pero similares se consideran variantes del mismo virus. Esto plantea inmediatamente la cuestión de cuánta diferencia con un grupo existente es lo suficientemente grande como para reconocer al virus candidato como miembro de un grupo nuevo y distinto. Esta pregunta se responde en las mejores prácticas evaluando el grado de parentesco del virus candidato con virus previamente identificados que infectan al mismo hospedador o grupos de virus monofiléticos establecidos, a menudo conocidos como genotipos, que pueden incluir o no virus de hospedadores diferentes. Esto se aborda formalmente en el marco de la clasificación oficial de taxonomía de virus y es supervisado y coordinado por ICTV 4 (4).

La nomenclatura de virus es un sistema formal de nombres que se utiliza para etiquetar virus y taxones. El hecho de que haya nombres para casi todos los virus dentro de una especie se debe a la percepción histórica de los virus como agentes causantes de enfermedades específicas en huéspedes específicos, y a la forma en que normalmente catalogamos y clasificamos los virus recién descubiertos, que incluye cada vez más virus que han no se ha relacionado con ninguna enfermedad conocida en sus respectivos huéspedes.

Como los nombres de las especies de virus son a menudo muy similares al nombre del miembro fundador de las respectivas especies, con frecuencia se confunden en la literatura con los nombres de los virus individuales de esta especie. El nombre de la especie está en cursiva, comienza con mayúscula y no debe escribirse en forma abreviada; de ahí el nombre de la especie *Coronavirus* relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo. Por el contrario, esta convención no se aplica a los nombres de virus, por lo que el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus, o SARS-CoV, como es ampliamente conocido.

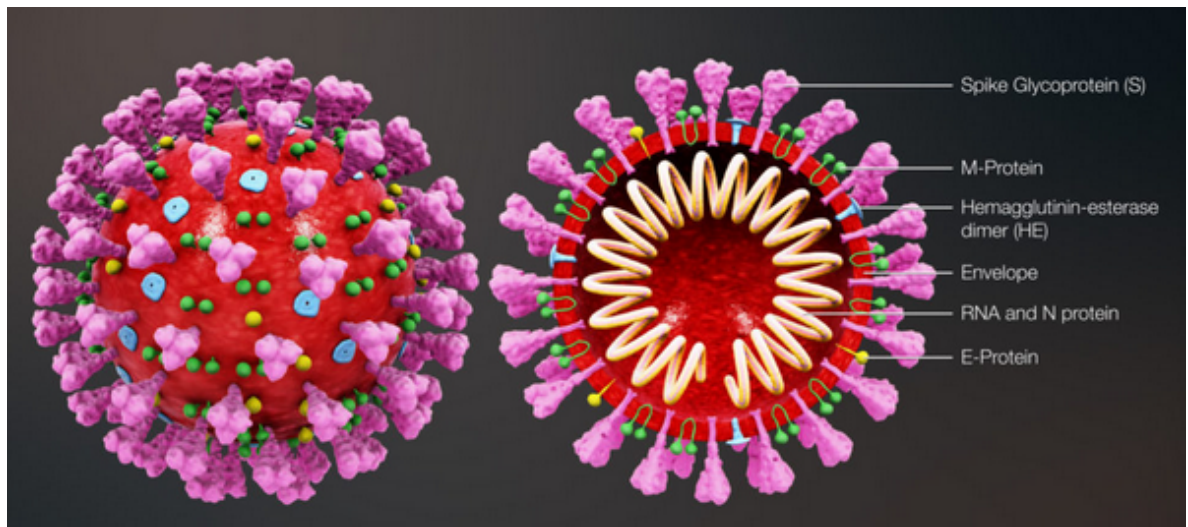
Los investigadores que estudian los coronavirus, una familia de virus de ARN de cadena positiva envueltos que infectan a los vertebrados, se ha enfrentado varias veces a la necesidad de definir si un virus recién surgido que causa una

enfermedad grave o incluso potencialmente mortal en los seres humanos pertenece a un virus existente o nuevo (especies aún por establecer). Esto sucedió con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS por sus siglas en inglés) descubierto en el año 20023 y con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS por sus siglas en inglés) unos años después. Cada vez, el virus se colocó en la taxonomía utilizando información derivada de una clasificación familiar basada en la secuencia.

La clasificación actual de coronavirus reconoce 39 especies en 27 subgéneros, cinco géneros y dos subfamilias que pertenecen a la familia Coronaviridae, suborden Cornidovirineae, orden Nidovirales y reino Riboviria. La clasificación familiar y la taxonomía son desarrolladas por el Coronaviridae Study Group (CSG), un grupo de trabajo del ICTV (4)

“El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alpha Coronavirus, Betacoronavirus, Gama Coronavirus y Deltacoronavirus. Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos, y por lo tanto son principalmente de interés veterinario. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados. Desde el punto de vista eco epidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos” (5)

## **ESTRUCTURA VIRAL**



Estructura molecular SARS-CoV-2. Imagen: David S. Goodsell, RCSB Protein Data Bank; doi: 10.2210/rcsb\_pdb/goodsell-gallery-019, con modificaciones.

“Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta de bicapa lipídica y que contienen ARN monocatenario (ssRNA, por sus siglas en inglés) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. Se les llama coronavirus por la corona de puntas que se observa alrededor del virus en imágenes de microscopía electrónica. Se les llama coronavirus por la corona de puntas que se observa alrededor del virus en imágenes de microscopía electrónica (FIGURA 1).

Dos tercios del ARN viral, ubicados principalmente en el marco de lectura abierto 1a/1b (ORF 1a/1b, por sus siglas en inglés), codifican 16 proteínas no estructurales, que interfieren con la respuesta inmune innata del hospedero. La parte restante del genoma del virus codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación de la partícula viral y eventual formación de su envoltura” (6) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras tres proteínas están asociadas a la envuelta viral. “La proteína S forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contiene el dominio de unión al

receptor de las células que infecta y, por lo tanto, es la proteína determinante del tropismo del virus. Además, es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la célula y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar” (3).

Epidemiología :

La siguiente información es tomada del sitio publicado por el Distrito llamado SALUDATA Observatorio de Salud de Bogotá

A corte de 23 de enero de 2020, la ciudad de Bogotá registró 587.675 casos confirmados acumulados que corresponden al 29,3% de la población Colombiana infectada. De este total de casos el 52,6% son mujeres y la mayor concentración de casos de acuerdo con la edad están entre los 29 y 40 años con un peso porcentual de 60,1.

Las localidades con mayor reporte de casos positivos son: Suba con 15 % de los casos de la ciudad (n= 80.839), seguido por Kennedy con 13,5 % (n= 72.532), Engativá con 11,5 % (n= 61.667), Bosa con 7,8% (n= 41.933) y Usaquén que presenta el 7,1 % (n= 38.172); estas cinco localidades aportan el 54,9 % de los casos confirmados en el Distrito, además se registran 50.021 casos “Sin dato” de localidad que están en investigación epidemiológica. El 7,1 % de los casos se encuentran en estado leve, el 1,0 % moderado, el 0,3 % en estado grave.

Número básico de reproducción en el tiempo  $r(t)$  (Bogotá)

Unos de los indicadores que más está teniendo preocupación en el mundo entero y para el caso de Bogotá se está haciendo un monitoreo constante es la “Número Básico de Reproducción en el Tiempo  $R(t)$ ” por el cual se puede determinar la velocidad del contagio, la evidencia ha mostrado y en capítulos anteriores se ha expuesto que en promedio transcurren 5 días desde la fecha de contagio hasta la fecha de inicio de síntomas.

El  $R(t)$  para la ciudad de Bogotá se venía calculando con la fecha de inicio de síntomas; sin embargo, ante la necesidad de tener una mayor aproximación al posible efecto que pudieron las festividades de diciembre 2020 y puentes festivos, el distrito tomó la decisión de calcular este indicador con la fecha estimada de contagio (52).

Es importante aclarar que no expondremos  $R(0)$ , este indicador es de mucho valor al inicio de la pandemia para enfrentar en las edades tempranas de la misma. El número de reproducción efectivo  $R$  debe ser distinguido del número de reproducción básico  $R(0)$ . Mientras que  $R(t)$  indica cuántas personas se infectan, en promedio, después de tomar medidas de contención o una parte de la población es inmune,  $R(0)$  describe cuántas personas son contagiadas por una persona infectada sin medidas de contención. De modo que,  $R_0$  asume que nadie ha sido vacunado, nadie tuvo la enfermedad y, por lo tanto, es inmune y que no hay manera de frenar la propagación (53).

El instituto alemán de virología Robert Koch supone que la tasa básica de reproducción del SARS-CoV-2 está entre 2,4 y 3,3. Sin medidas de contención, cada persona infectada contagiará por lo tanto a otras dos o tres personas. En otras palabras, para controlar la epidemia (es decir,  $R < 1$ ), se deben evitar cerca de dos tercios de todos los contagios posibles (53). Otros estudios ubican el ratio de infección de SARS-CoV-2 entre 1,5 hasta 4,5

La comprensión de estos datos y su monitoreo constante es una de las principales sustentaciones para adoptar políticas por parte de las entidades gubernamentales de los países respecto a la contención y tratamiento social de la pandemia.

En marzo 2020 el valor de  $R(t)$  estaba en 2,33 esto es mucho mayor que 1, recordemos que para esa época se realizó primer aislamiento preventivo a nivel Distrital y Nacional.

En junio 2020 el valor de  $R(t)$  estaba en 1,33 y conllevó a imponer las “cuarentenas sectorizadas”. Estas medidas y otras complementarias permitieron que a principio de agosto 2020 el  $R(t)$  bajara a 0,97 y se mantuvo por algunas semanas menor a 1 y conllevó a que el gobierno permitiera una reactivación económica y flexibilizar el confinamiento.

En diciembre de 2020 el  $R(t)$  volvió a incrementarse a niveles de 1,23 provocando tener que aplicar de nuevo políticas de aislamiento porque tomó fuerza (aumento de contagios constantemente) el Coronavirus en Bogotá.

La vigilancia de este indicador  $R(t)$  y su control permite regular el confinamiento o desconfinamiento de la población de una manera cada vez más estratégica y analítica tomando como apoyo las nuevas tecnologías (reportes en tiempo real), big data e inteligencia artificial para predecir comportamientos del virus y tomar las medidas “No Farmacológicas (aislamiento)”, es deseable que este indicador se ubique y se mantenga menor que 1

## Virología transmisión y patogenicia

### Replicación

La forma de actuar del virus al interior de nuestras células, a pesar de que no está 100% identificado molecularmente, sigue el estándar habitual de virus con envuelta.

El virus se une a la célula hospedadora e introduce su material genético. Cada virus es muy específico y únicamente infectan a un determinado tipo de células. La unión a un receptor expresado por las células hospedero es el primer paso de una infección viral. El receptor celular que se ha identificado para la glicoproteína espiga (S) de SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)” (6) que está presente en múltiples tejidos del cuerpo humano, especialmente en la mucosa oral, la cual se considera como la primera exposición de nuestro organismo. La proteína S es luego cribada por una proteasa celular (TMPRSS2) (5)

“ECA-2 está presente en células de órganos como el pulmón, corazón, riñón, vejiga y órganos del sistema digestivo. Si se considera también TMPRSS2, proteína implicada en la activación de la proteína S viral el rango de células susceptibles de ser infectadas es menor. El análisis de expresión de diferentes tejidos indica que ECA2 y TMPRSS2 se expresan especialmente en ciertas células de la cavidad nasal (las células caliciformes que producen mucus) de los pulmones (en los neumocitos que mantienen los alvéolos abiertos) y el intestino (enterocitos responsables de la absorción de nutrientes). Interesantemente el



interferón, una molécula implicada en la activación del sistema inmunitario, estimula la expresión de ACE2 en los pulmones” (7)

“Penetración: La membrana de estos virus es de la misma naturaleza que la membrana celular, por lo que puede ocurrir una fusión de membranas, y entra sólo la cápside. O, puede entrar por endocitosis, y la envuelta del virus se fusiona con el lisosoma” (3). Esta es una etapa crítica cuando sucede la entrada del virus, en el cual la glicoproteína espiga (S) utiliza sus dos subunidades funcionales para lograrlo: la subunidad S1, responsable de la unión con el receptor de la célula hospedero y la subunidad S2, responsable de la fusión del virus con las membranas celulares (6). “Cuando la glicoproteína espiga (S) de SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2, el complejo resultante es procesado proteolíticamente por la proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés), lo que conduce a la escisión de ACE2 y a la activación de la glicoproteína espiga (S), iniciando así el proceso de unión y fusión del virus con la membrana celular, finalizando con la entrada del virus a la célula hospedero” (6).

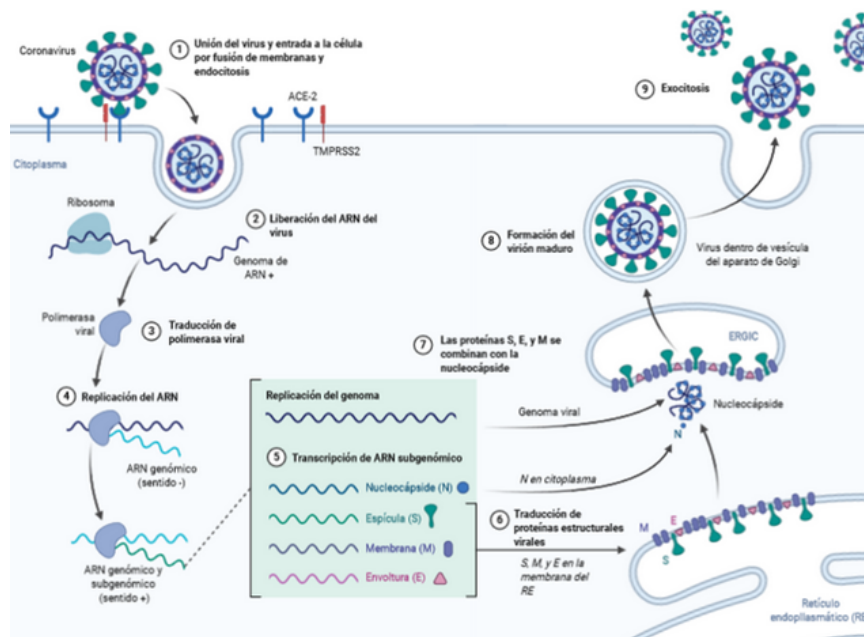
“Decapsidación: El material genético queda libre en el citoplasma a través de diferentes enzimas que degradan las proteínas víricas (3). Mediante las endosomas, se liberan catepsinas, otras proteínas que modifican de nuevo la proteína S, y proteasas que favorecen la liberación del ARN viral al citoplasma. Para este proceso son importantes las condiciones de pH en el interior de las vesículas” (7).

“Síntesis y replicación: En el SARS-CoV-2, al ser un virus con ARN, esta fase ocurre en el citoplasma. El ARN genómico viral liberado en el citoplasma se desnuda para permitir la formación de las poliproteínas (pp) 1a y 1ab, la transcripción de los ARNs sub genómicos y replicación del genoma viral (6). Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa que se forma durante la replicación del genoma viral” (5).

“Ensamblamiento: En este momento, la célula está llena de copias de ARN del virus y de proteínas flotando en el citoplasma. Por diferentes mecanismos, estas proteínas se van uniendo y dejando en su interior una copia del ARN viral” (7), generalmente las glicoproteínas de envoltura apenas inician formación se insertan en el retículo endoplásmico rugoso o en las membranas de Golgi. “Seguidamente, el ARN mensajero y las proteínas de nucleocápside se combinan para formar los

viriones. Las partículas virales recién formadas entonces brotan dentro del compartimento intermedio Retículo Endoplásmico-Golgi (ERGIC, por sus siglas en inglés). De este compartimento, las vesículas que contienen los viriones emergen y migran hacia la membrana plasmática celular con la cual se fusionan, armando así las partículas virales completas” (6).

“Liberación: A través de mecanismos de exocitosis, lo que les facilita rodearse de membrana. Es decir, la membrana de los virus envuelta viene de la membrana celular a la que han infectado. Previamente a la exocitosis, el virus ha incorporado sus proteínas a la membrana celular en la zona dónde se va a producir esta exocitosis” (3). Por último, los viriones se liberan hacia la parte externa de la célula y pueden infectar a otras en un ciclo iterativo que puede culminar con la recuperación o la muerte del paciente.



“Mecanismo de infección del coronavirus SARS-CoV-2. Imagen: Cascella M, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/> con modificaciones” (7).

Transmisión: Los mecanismos de transmisión de COVID-19 pueden ser directos e indirectos:

Directos: COVID 19, como la mayoría de los virus respiratorios, la transmisión es

mediante secreciones respiratorias, como mecanismo principal (persona a persona)

- Transmisión por gotas: Tienen un tamaño  $> 5-10$   $\mu\text{m}$  de diámetro; En una actividad normal de toser, hablar, etc, se desplazan aproximadamente un (1) metro de distancia al hablar y hasta 2 metros al toser o estornudar (9).
- Transmisión por aerosoles: partículas  $< 5$   $\mu\text{m}$  de diámetro que flotan en el aire y medio ambiente siendo inefectivas por al menos tres (3) horas, en las fases iniciales de la enfermedad, la concentración del virus es mayor y durante la realización de procedimientos que generen aerosoles como broncoscopia e intubación endotraqueal (9). Experimentación en modelación demostró que, en una charla de 10 minutos, una persona puede producir hasta 6.000 partículas de aerosoles (10).

#### Indirectos

- Transmisión por contacto: El contacto con alguna superficie y posteriormente, con alguna mucosa (oral, nasal o conjuntival) puede ocasionar la transmisión de la infección por tanto que el virus que se coloque por algunas circunstancias en superficies por las partículas o aerosoles emanados por un individuo infectado permanece vivo por tiempo transitorio en función de las características del material. “Con base en experimentos realizados en virus similares como SARS-Cov, MERS-CoV y otros coronavirus, se ha determinado un tiempo promedio de supervivencia para SARS-CoV-2 en aluminio (de dos a ocho horas), plástico (72-96 horas), cartón (24-96 horas), acero inoxidable (48-72 horas), papel (cuatro a cinco horas), vidrio y madera (cuatro días)” (10).

#### Otros mecanismos

- Fecal: La capacidad de infección a las células del epitelio intestinal por la expresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la proteasa TMPRSS2 hace que este mecanismo sea factible (9). Se ha reportado la excreción viral prolongada en materia fecal en pacientes asintomáticos. En estudios a paciente con COVID-19 se detectó el virus en evacuaciones hasta por 42 días, mientras que el hisopado nasofaríngeo fue negativo (9). Además, la excreción viral prolongada se ha descrito en pacientes pediátricos, detectando el virus en evaluaciones posteriores a 10 días de la remisión de los síntomas (9). A finales de enero de 2021 se conoció que las autoridades chinas habían

implementado el hisopado anal, como un nuevo método para la detección del coronavirus. El país asiático en el que se originó la pandemia a finales de 2019 considera que las pruebas practicadas en muestras de frotis rectal permiten aumentar la tasa efectiva de detección de las personas infectadas con respecto a las muestras de garganta o nariz (11)

- Vertical: Existe la necesidad de mayor evidencia para poder realizar conclusiones respecto al mecanismo de transmisión vertical del COVID-19 en la cual una madre le puede transmitir a su hijo como el caso de un recién nacido hijo de madre con COVID-19, se encontró elevada la IgM dos horas después al nacimiento, pero el hisopado faríngeo fue negativo (9). Se necesitan más estudios para determinar si SARS-CoV-2 atraviesa la membrana placentaria.
- Sexual: En un estudio en el que se examinaron 34 adultos recuperados de COVID-19 en muestras tomadas de semen, aproximadamente un mes después de la confirmación de la infección SARS-CoV-2, no se detectó el virus en las muestras de los pacientes. Se ha documentado positividad en etapas tempranas de la infección; sin embargo, se necesitan más estudios para determinar el rol de esta vía en la transmisión de SARS-CoV-2 (9).
- Ocular: Recientemente se ha investigado este mecanismo de transmisión con estudios muy limitados. La documentación relacionada hacia los receptores ACE2 en tejido de córnea y conjuntiva indica que hay menor proporción al compararse con el tejido pulmonar o corazón (12). Los reportes de conjuntivitis por SARS-CoV-2 son muy escasos y los datos epidemiológicos reportan una incidencia de 0.8-4.8% (12). Se ha documentado RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 en lágrimas y secreciones conjuntivales en pacientes con y sin conjuntivitis (12). Si bien esta vía de transmisión se ha demostrado en modelos experimentales, su incidencia es baja y es considerada una potencial vía de infección, principalmente en hospitales (12).
- Sanguínea: Por el momento no existe evidencia que sugiera la transmisión por transfusión de hemoderivados (13).

Cuando observamos cuál sería el atributo importante para controlar la propagación del virus, definitivamente la detección temprana es fundamental, cuando la pandemia inició, la detección se concentraba en los pacientes con síntomas

claros, justamente por la similitud con otros tipos de coronavirus, incluso la gripe simple, poco tiempo después y al ver el alto grado de transmisibilidad se conoce que los individuos asintomáticos y presintomáticos son importantes en la transmisión del virus.

- **Asintomáticos:** Diversos autores han descrito la existencia de portadores asintomáticos, capaces de transmitir el virus e incluso de desarrollar lesión pulmonar demostrada por imagen a pesar de no presentar ninguna manifestación clínica (10). El padrón de portadores asintomáticos o incluso considerar patrones de infección se hace impreciso porque no hace parte del protocolo general de registro de datos y además por esta misma naturaleza asintomática el individuo no reporta a las entidades de salud. En casos muy específicos como el ocurrido en el crucero Diamond Princess, la proporción de individuos asintomáticos contagiados por el virus alcanzó el 17.9%; esta cifra es dinámica y realmente no se lograría tener una proporción epidemiológica precisa
- **Presintomática:** La transmisión presintomática es la que ocurre durante el periodo de incubación, y se determina elemento clave para la infección de COVID dada la elevada excreción viral en el tracto respiratorio superior, incluso en pacientes presintomáticos. En estudios realizados en China, se registró que la infección logra ocurrir en la fase presintomática, uno a tres días previos al inicio de los síntomas (12). “Así se han reportado contagios en familias durante el periodo de incubación de un caso índice. Hubo una población de estudio en que 43% (10/23) de pacientes con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 inició con síntomas tras una semana de la toma de muestras, conformando, por lo tanto, el grupo de los pacientes positivos en fase presintomáticos” (14). De igual manera las cifras varían entre un 30%-60%.

Se ha considerado que el SARS-CoV-2 es más infeccioso que el SARS-CoV-1, es decir una propagación más eficiente. Varias características del virus orientan a explicar esta transmisión mejorada. Si bien tanto el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 interactúan con el receptor de la enzima convertidora angiotensina 2 (ACE 2), el SARS-CoV-2 tiene diferencias estructurales en sus proteínas de superficie que permiten una unión más fuerte al receptor ACE2 y una mayor eficiencia en la invasión de célula huésped. SARS-CoV-2 también tiene mayor afinidad (o unión) por el tracto respiratorio superior y la conjuntiva, por lo que puede infectar el tracto respiratorio superior y puede conducir las vías respiratorias con mayor facilidad.

## Carga viral y potencial de contagio

La tasa viral suele explicar diferencias entre SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 al ser dinámicas. En el tracto respiratorio, la tasa máxima de SARS-CoV-2 durante la incubación o en etapas tempranas de la enfermedad incluso se determina en los primeros 5 a 7 días de esta, luego de este tiempo suele disminuir, lo que indica el mayor potencial de infecciosidad justo antes o dentro de los primeros 5 días del inicio de los síntomas.

Luego de la infección, los afectados suelen desplegar síntomas en 5-6 días (período de incubación). El COVID-19 genera un extenso espectro de expresiones clínicas, que van desde una infección leve hasta una enfermedad grave acompañada mortalidad. En afectados con infección leve, el sistema inmunológico inicial del cuerpo humano es capaz de controlar la infección. Por el contrario, si la enfermedad escala a nivel grave, la respuesta inmune excesiva acarrea un posible daño orgánico, incorporación en área de cuidados intensivos o llevar hasta muerte. La tasa viral alcanza su punto máximo en la primera semana de infección, luego disminuye gradualmente, mientras que la respuesta de anticuerpos aumenta gradualmente y, a menudo, es detectable el día 14.

En el SARS-CoV-1 las tasas virales más elevadas, al inverso de COVID-19, se detectaron en el tracto respiratorio superior hacia la segunda semana de enfermedad, eso explica su transmisión mínima en la semana inicial luego del comienzo de los síntomas, lo que permite la detección precoz de los casos en la comunidad (15).

La tecnología de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR) puede detectar el ARN viral del SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior durante una media de 17 días (máximo 83 días) después de la aparición de los síntomas (15).

La diseminación del virus relativamente prolongada puede observarse en afectados gravemente enfermos o inmunodeprimidos, y en algunos afectados la diseminación intermitente; sin embargo, los resultados de niveles bajos cercanos

al límite de detección pueden no constituir partículas virales infecciosas. Ahora bien, pacientes asintomáticos pueden propagar la enfermedad, aunque su grado relativo de contagio parezca ser limitado (16).

La fácil y rápida propagación del SARS-CoV-2 se ha determinado porque las personas con síntomas leves (paucisintomáticas) y las asintomáticas aún portan grandes cantidades de virus en el tracto respiratorio superior. Es probable que la transmisión sintomática y presintomática (uno o dos días antes del inicio de síntomas) desempeñe un papel más importante en la propagación del SARS-CoV-2 (16).

### Ruta y dinámica de transmisión

La transmisión depende de factores como el medio ambiente, patrones de contacto, la carga viral del anfitrión, hasta variables socioeconómicas. La mayoría de las veces, la propagación ocurre a través del contacto próximo (como 15 minutos cara a cara y dentro de los dos (2) metros de distancia) (17) y la propagación es eficiente dentro de los hogares y a través de reuniones de familiares y amigos. El vector de ataque secundario en el hogar (la proporción de individuos susceptibles que se infectan dentro de un grupo de contactos susceptibles con un caso primario) varía entre 4% y 35% (18). Pernoctar en el mismo espacio o ser compañero o cónyuge de una persona infectada acrecienta el compromiso de infección, por tanto el aislamiento de la persona infectada y mantener distancia efectiva lejos de la familia se asocia con un menor compromiso de infección. Otros dinamismos identificados como de elevado compromiso incluyen comer o compartir alimentos cerca de la persona infectada, y aglomeraciones. El peligro de contaminación crece exponencialmente en entornos cerrados en comparación con los entornos al aire libre (18). Por ejemplo, una revisión sistemática de los grupos de transmisión encontró que la mayoría de los eventos de super propagación ocurrieron en interiores y si a lo anterior se suma que son ambiente de aglomeración y mal ventilados significa que la transmisión es inevitable.

El papel de la excreción fecal en la transmisión del SARS-CoV-2 y el alcance de la transmisión a través de superficies también quedan por comprender por completo. Tanto el SARS-CoV-2 como el SARS-CoV-1 permanecen viables durante mucho tiempo en superficies lisas (acero inoxidable, plástico, vidrio) y en temperaturas y humedad más bajas (por ejemplo, ambientes con aire acondicionado) (10). Es

decir, trasladar la infección de las superficies contagiadas a la nariz, boca hasta mucosa de los ojos a través de las manos sin aseo es una posible vía de transmisión. De allí la recomendación de aumentar mucho la frecuencia de lavado de manos o desinfección de las mismas con gel antibacterial y de más productos relacionados

“Esta vía de transmisión puede contribuir especialmente en instalaciones con áreas comunes, con mayor probabilidad de contaminación ambiental. Sin embargo, tanto el SARS-CoV-1 como el SARS-CoV-2 se inactivan fácilmente con los desinfectantes de uso común, lo que enfatiza el valor potencial de la limpieza de superficies y el lavado de manos. Se ha encontrado ARN del SARS-CoV-2 en muestras de heces y la eliminación de ARN a menudo persiste durante más tiempo que en las muestras respiratorias” (15), sin embargo, no hay informe expuesto que describe la transmisión fecal/oral, es conocido que en los excrementos se encuentra el virus y su descubrimiento por hisopado anal es una técnica actualmente factible.

#### Interacción viral (síntomas)

“El SARS-CoV-2 al unirse a ACE2 activa la replicación y produce la liberación del virus en las células pulmonares principalmente provocando síntomas inespecíficos como fiebre, mialgia, dolor de cabeza y otros síntomas respiratorios. El virus causa un daño transitorio a las células del epitelio olfatorio, lo que lleva a una disfunción olfativa, lo que puede explicar la pérdida temporal del gusto y el olfato que se observa comúnmente en el COVID-19 (19). La distribución de los receptores ACE 2 en diferentes tejidos puede explicar los sitios de infección y los síntomas del paciente. Por ejemplo, el receptor ACE 2 se encuentra en el epitelio de otros órganos como el intestino y las células endoteliales del riñón y los vasos sanguíneos, lo que puede explicar los síntomas gastrointestinales y las complicaciones cardiovasculares” (20). “Se ha observado endotelitis linfocítica en el examen patológico post mortem de pulmón, corazón, riñón e hígado, así como necrosis de células hepáticas e infarto de miocardio en pacientes que murieron de covid-19” (21). Lo anterior muestra el impacto de muchos órganos a causa del virus, similar a lo observado con el SARS-CoV-1 e Influenza.

#### Respuesta inmune

Acto seguido al ingreso del virus, la respuesta inflamatoria primera atrae a las células T específicas del mismo al sitio de la infección, donde las células



comprometidas se eliminan antes de que el virus se propague, lo que lleva a la recuperación en la mayoría de las personas (22). En afectados que evolucionan a una enfermedad de alta gravedad, el COVID-19 provoca una respuesta inmune exagerada del anfitrión. En las histologías post mortem realizadas a pacientes, los tejidos pulmonares confirmaron la naturaleza inflamatoria de la lesión, se evidencia daño alveolar difuso bilateral, como también una formación de membrana hialina, puede verse infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales hasta la descamación que sería compatible con síndrome respiratorio agudo llegando a ser parecida a la patología pulmonar observada en el síndrome respiratorio severo de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (22).

“Una característica distintiva del covid-19 es la presencia de tapones de moco con exudado fibrinoso en el tracto respiratorio, lo que puede explicar la gravedad del covid-19 incluso en adultos jóvenes. Esto es potencialmente causado por la sobreproducción de citocinas proinflamatorias que se acumulan en los pulmones y eventualmente dañan el parénquima pulmonar. Algunos pacientes también experimentan shock séptico y disfunción multiorgánica. Por ejemplo, el sistema cardiovascular a menudo está involucrado temprano en la enfermedad del covid-19 y se refleja en la liberación de péptidos natriuréticos y troponina altamente sensibles” (22).

De acuerdo con el contexto clínico de la coagulopatía, también se observa hemorragia intraalveolar focal y presencia de trombos plaquetas-fibrina en pequeños vasos arteriales. “Las citocinas normalmente median y regulan la inmunidad, la inflamación y la hematopoyesis; sin embargo, una mayor exacerbación de la reacción inmunitaria y la acumulación de citocinas en otros órganos en algunos pacientes pueden causar daño tisular extenso o un síndrome de liberación de citocinas (tormenta de citocinas), lo que resulta en fuga capilar, formación de trombos y disfunción orgánica” (23).

#### Mecanismos subyacentes y comorbilidades

Diversos factores del anfitrión como por la edad avanzada, el sexo masculino y otras condiciones médicas subyacentes (comorbilidades), así también con factores relacionados con el propio virus (como la cinética de la tasa viral) presentan unos resultados clínicos o sus efectos íntimamente correlacionados por la respuesta

inmune y la posible memoria inmune de reacción cruzada de exposición previa a coronavirus estacionales.

Con respecto al género del afectado, se han registrado algunas diferencias correlacionadas con el sexo en la respuesta inmunitaria, al inicio del estudio las mujeres revelaron que tenían menos citocinas y quimiocinas inmunitarias innatas en plasma con respecto al sexo masculino (24). “Los pacientes masculinos tenían niveles plasmáticos más altos de citocinas inmunes innatas como IL-8 e IL-18 junto con una inducción más robusta de monocitos no clásicos. Por el contrario, las pacientes femeninas tuvieron una activación de células T más robusta que los pacientes masculinos durante la infección por SARS-CoV-2. Notablemente, encontramos que una respuesta deficiente de las células T se correlacionó negativamente con la edad de los pacientes y se asoció con un peor resultado de la enfermedad en los pacientes masculinos, pero no en las mujeres. Por el contrario, los niveles más altos de citocinas inmunes innatas se asociaron con una peor progresión de la enfermedad en pacientes femeninas, pero no en pacientes masculinos. Estos hallazgos proporcionan una posible explicación de los sesgos sexuales observados en COVID-19 y proporcionan una base importante para el desarrollo de un enfoque basado en el sexo para el tratamiento y la atención de pacientes masculinos y femeninos con COVID-19” (24).

Cuando hablamos de una neumonía grave y un aumento de las opacidades en vidrio esmerilado dentro de los pulmones estamos indicando que los niveles de citocinas proinflamatorias son elevados. En personas con enfermedades graves, se observaron concentraciones plasmáticas aumentadas de citocinas inflamatorias y biomarcadores en comparación con personas con enfermedades no graves.

“La evidencia emergente sugiere una correlación entre la dinámica viral, la gravedad de la enfermedad y el resultado de la enfermedad. Las características longitudinales de la respuesta inmune muestran una correlación entre la gravedad de la enfermedad, la carga viral y la respuesta de IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ” (25). El incremento en etapas tempranas de la enfermedad en los niveles de citocinas se relacionó con desastrosos resultados de la enfermedad. Luego de un aumento inicial de las citocinas, los pacientes con COVID-19 moderado mostraron una disminución gradual en las respuestas tipo 1 (antivirales) y tipo 3 (antifúngico). De modo diferente, los pacientes con COVID-19 en diagnóstico grave conservaron estas respuestas elevadas durante el recorrido de la enfermedad. “Además, el COVID-19 grave se acompañó de un aumento de múltiples efectores de tipo 2

(antihelminthos), que incluyen interleucina-5 (IL-5), IL-13, inmunoglobulina E y eosinófilos” (25). Esto profundiza que el peso viral promueve estas citocinas y los probables roles patológicos relacionados con los factores de defensa del anfitrión. Esto está en correspondencia con la patogenia de la influenza, el SARS y el MERS, por lo que la dispersión viral en largo tiempo también se relacionó con la gravedad de la enfermedad.

En personas de edad adulta que tengan afecciones como las que indicaremos pueden tener más probabilidad de enfermarse gravemente por COVID-19. Cuando una persona se diagnostica con enfermedad grave COVID-19 quiere decir que puede necesitar: Ventilador de apoyo, Cuidados Intensivos, Hospitalización para ayudarlos y evitar que fallezcan. La lista no incluye enfermedades raras pero esto no significa que no estén sin peligro.

#### Cáncer

Tener cáncer puede aumentar las probabilidades de enfermarse gravemente por COVID-19. Las personas con cánceres de sangre pueden tener un mayor riesgo de infección prolongada y muerte por COVID-19 que las personas con tumores sólidos. Esto se debe a que estos pacientes a menudo tienen niveles anormales o reducidos de células inmunitarias que producen anticuerpos contra los virus” (26).

#### Enfermedad renal crónica

Las personas con enfermedad renal y otras afecciones médicas crónicas graves tienen un mayor riesgo de padecer una enfermedad más grave. Las personas en diálisis pueden tener un sistema inmunológico más débil, lo que dificulta la lucha contra las infecciones. Sin embargo, es importante saber que los pacientes renales deben continuar con sus tratamientos de diálisis programados regularmente y tomar las precauciones necesarias según lo recomendado por su equipo de atención médica. Las personas con un trasplante de riñón necesitan tomar medicamentos contra el rechazo (también conocidos como medicamentos inmunosupresores). Estos medicamentos actúan manteniendo menos activo el sistema inmunológico, lo que puede dificultar la lucha contra las infecciones. Es importante seguir tomando estos medicamentos” (27).

## Lesión renal aguda

Un nuevo informe completo muestra que las personas hospitalizadas con COVID-19 tienen un riesgo significativo de LRA, que puede provocar enfermedades graves, diálisis e incluso la muerte. El estudio encontró que los pacientes con COVID-19, que fueron hospitalizados tenían el doble de probabilidades de desarrollar LRA en comparación con los pacientes sin COVID que desarrollaron LRA durante el mismo período de tiempo. La LRA parece ser un marcador de la gravedad de la infección por COVID-19 y la tasa de mortalidad es más alta para estos pacientes. Varios efectos relacionados con COVID-19 que se cree que contribuyen a la LRA incluyen lesión tubular renal (necrosis tubular aguda) con choque séptico, microinflamación, aumento de la coagulación sanguínea y probable infección directa del riñón. La mayoría de los pacientes con LRA relacionada con COVID-19 que se recuperan continúan teniendo una función renal baja después del alta hospitalaria” (27).

## Enfermedad pulmonar crónica

“Incluida la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica), asma (moderada a grave), enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística e hipertensión pulmonar. Las enfermedades pulmonares crónicas pueden aumentar sus probabilidades de enfermarse gravemente a causa del COVID-19.

Estas enfermedades pueden incluir” (28):

- Asma, si es de moderada a grave
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que incluye enfisema y bronquitis crónica
- Tener tejido pulmonar dañado o con cicatrices, como enfermedad pulmonar intersticial (incluida la fibrosis pulmonar idiopática)
- Fibrosis quística, con o sin trasplante de pulmón u otro órgano sólido
- Hipertensión pulmonar (presión arterial alta en los pulmones)” (28)

## Demencia o afecciones neurológicas

“Los pacientes con demencia tienen un mayor riesgo de contraer Covid-19 y es más probable que tengan peores resultados. El estudio, dirigido por investigadores de la Universidad Case Western Reserve, revisó los registros médicos electrónicos de 61,9 millones de adultos en los Estados Unidos y encontró que el riesgo de contraer Covid-19 era dos veces mayor para las personas con demencia en comparación con la población general” (29). “También se ha demostrado que el SARS - CoV 2 afecta el cerebro directamente con informes de encefalitis, eventos trombóticos e invasión cerebral. Además, el cerebro se ve afectado por insuficiencia de órganos en otras partes (p. Ej., Corazón o pulmón) y la hipoxemia es una característica de la infección grave y, por sí misma, puede provocar edema y disfunción cerebrales. Debido a estas frecuentes complicaciones cerebrales y a los hallazgos de la autopsia, se plantea la hipótesis que la demencia preexistente, especialmente con la afectación de los vasos sanguíneos del cerebro (demencia vascular) predispone a los pacientes a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por COVID-19” (30).

#### Diabetes mellitus tipo 1 o 2

Las personas con diabetes se enfrentan a que es más probable que tengan peores complicaciones si la contraen el virus, no tanto una mayor probabilidad de contraerlo. En adición, cuantas más comorbilidades tenga un paciente (por ejemplo, diabetes y enfermedad cardíaca), aumenta el riesgo de padecer esas dificultades graves por COVID-19. “Las personas mayores también corren un mayor riesgo de sufrir complicaciones si contraen el virus. Las infecciones virales también pueden aumentar la inflamación o hinchazón interna en personas con diabetes. Esto también puede ser causado por niveles de azúcar en sangre por encima del objetivo y esa inflamación podría contribuir a complicaciones más graves” (31).

#### Síndrome de Down

Un paciente mayor a 40 años con Síndrome de Down aumenta sus probabilidades de necesitar hospitalización, empeorar y hasta morir de COVID-19, en comparación con la población general de la misma edad. Las personas con síndrome de Down infectadas con COVID-19 presentan muchos síntomas similares a los de la población general (fiebre y tos). Sin embargo, estas personas en particular parecen tener más probabilidades de tener complicaciones respiratorias y aquellas relacionadas con las vías respiratorias, además de que

pueden experimentar una mayor confusión mental. Los niños con o sin síndrome de Down generalmente no se enferman gravemente por el virus (32).

#### Afecciones cardíacas

Los factores de riesgo más importantes relacionados con mortalidad son la edad y la presencia de comorbilidades, especialmente de tipo cardiovascular. El incremento en niveles de troponina, péptidos natriuréticos y dímero-D tiene valor pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con COVID-19 tienen un aumento en el riesgo de infarto agudo de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca, choque, arritmias y muerte súbita, en relación con la respuesta sistémica al virus y a los tratamientos necesarios en la fase aguda. La información obtenida de estos modelos experimentales podría sugerir que los pacientes que reciben IECA o ARAII para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares crónicas, como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria, pueden ser susceptibles a un mayor impacto de la infección por SARS-CoV-2, esto asociado a la sobreexpresión de ECA2. Esta hipótesis explicaría el aumento de mortalidad documentada en pacientes cardiopatas infectados” (33).

#### Infección por VIH

“Aproximadamente 1,2 millones de personas en los Estados Unidos viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La mayoría de estas personas están bajo cuidado y muchas están en terapia antirretroviral (ART) y tienen la enfermedad bien controlada. Al igual que en COVID-19, el VIH afecta de manera desproporcionada a las minorías raciales y étnicas ya las personas de nivel socioeconómico más bajo en los Estados Unidos; estos grupos demográficos también parecen tener un mayor riesgo de peores resultados con COVID-19. Actualmente no se sabe si la incidencia de infección por SARS-CoV-2 o la tasa de progresión a enfermedad sintomática es mayor en personas con VIH. Aproximadamente el 50% de las personas con VIH en los Estados Unidos tienen > 50 años y muchas tienen comorbilidades asociadas con enfermedades más graves con COVID-19, como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, trastorno por consumo de tabaco, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad crónica. enfermedad del hígado y cáncer” (34).

#### Inmunosupresión

“Tener un sistema inmunológico debilitado puede hacerlo más propenso a enfermarse gravemente por COVID-19. Muchas afecciones y tratamientos pueden hacer que una persona está inmunodeprimida o tenga un sistema inmunológico debilitado. La inmunodeficiencia primaria es causada por defectos genéticos que pueden heredarse. El uso prolongado de corticosteroides u otros medicamentos que debilitan el sistema inmunológico puede provocar una inmunodeficiencia secundaria o adquirida” (35).

#### Enfermedad hepática

“Algunos pacientes hospitalizados por COVID-19 han tenido mayores niveles de enzimas hepáticas, como la alanina aminotransferasa (ALT) y el aspartato aminotransferasa (AST). Tener mayores niveles de enzimas hepáticas puede significar que el hígado de una persona se encuentra dañado, al menos temporalmente. Las personas con cirrosis (formación de cicatrices en el hígado) pueden tener mayor riesgo de contraer COVID-19. Algunos estudios han demostrado que las personas con enfermedades hepáticas preexistentes (enfermedad hepática crónica, cirrosis o complicaciones relacionadas) a quienes se les diagnosticó COVID-19 tienen mayor riesgo de muerte que las personas sin enfermedades hepáticas preexistentes. Los adultos de cualquier edad con ciertas afecciones subyacentes, incluidas las personas con enfermedades hepáticas (como la hepatitis B o la hepatitis C), podrían tener mayor riesgo de enfermarse gravemente debido al virus que causa el COVID-19. Las personas podrían tener una mayor probabilidad de enfermarse gravemente si sus afecciones no están bien controladas. Las personas que están bajo tratamiento para la hepatitis B o C deberían continuar su tratamiento a menos que su proveedor de atención médica les indique lo contrario” (36).

#### Sobrepeso y obesidad

“Sobrepeso (definido como un índice de masa corporal (IMC)  $> 25 \text{ kg / m}^2$  pero  $< 30 \text{ kg / m}^2$ ), obesidad (IMC  $\geq 30 \text{ kg / m}^2$  pero  $< 40 \text{ kg / m}^2$ ) u obesidad severa (IMC de  $\geq 40 \text{ kg / m}^2$ ), puede aumentar la probabilidad de enfermarse gravemente por COVID-19. El riesgo de enfermedad grave por COVID-19 aumenta drásticamente con un IMC elevado. Si bien se pensaba que solo las personas mayores y las personas con trastornos inmunitarios tenían un mayor riesgo de enfermedad grave, la obesidad ha surgido como un factor de riesgo fuerte e independiente de infección grave y muerte por COVID-19. La obesidad

provoca que la grasa en el abdomen empuje hacia arriba el diafragma. Esto puede causar un flujo de aire restringido a los pulmones que luego resulta en falta de aire o dificultad para respirar. Contraer COVID-19 podría dificultar aún más la respiración. La sangre de las personas con obesidad también tiende a coagularse más, específicamente en los pulmones. En general, el sistema inmunológico de las personas con obesidad no es tan fuerte. A medida que aumenta el IMC, también aumenta el riesgo de enfermedad grave o muerte por COVID-19” (37). “Un estudio de casos de COVID-19 sugiere que los riesgos de hospitalización, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva y muerte son mayores al aumentar el IMC. El mayor riesgo de hospitalización o muerte fue particularmente pronunciado en los menores de 65 años. Más de 900,000 hospitalizaciones por COVID-19 de adultos ocurrieron en los Estados Unidos entre el comienzo de la pandemia y el 18 de noviembre de 2020. Los modelos estiman que 271,800 (30.2%) de estas hospitalizaciones se atribuyeron a la obesidad” (38).

### Embarazo

A inicios de la pandemia, la afectación del COVID en personas en embarazo era inciertos, sin embargo, en un estudio reciente la tasa de infección por COVID-19 del síndrome respiratorio agudo severo en personas embarazadas fue un 70% más alta que en adultos de edad similar en el estado de Washington, lo que no podría explicarse completamente mediante la detección universal en el momento del parto, (39).

### Tabaquismo

“Ser fumador o haber sido fumador incrementa un 96% las posibilidades de tener una evolución grave de la enfermedad y aumenta un 79% las posibilidades de que a lo largo de la evolución de la enfermedad sea necesario el ingreso en la UCI, la intubación y que se produzca muerte. Estos son 2 datos relevantes tanto para clínicos como para gestores. Los clínicos deberán considerar el tabaquismo como un factor de riesgo potente para el desarrollo de una forma clínica grave de la enfermedad y los gestores deberían considerar que en casos de epidemia por COVID-19, la mayor prevalencia de tabaquismo de una determinada población puede condicionar una mayor utilización de recursos sanitarios que en otra con



cifras de prevalencia más bajas. El estudio no permite concluir que los fumadores tienen mayor riesgo para la adquisición de infección por el SARS-CoV-2 pero hay varias razones para suponer que eso sea una realidad: a) hay datos que avalan que las infecciones por otros virus de la misma familia, como el causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV-2) afecta con mayor frecuencia a los fumadores; b) existe suficiente evidencia en la literatura médica que apoya que las infecciones respiratorias tanto producidas por bacterias como por virus son más frecuentes entre los fumadores; c) las sustancias tóxicas del humo del tabaco dañan los mecanismos inmunológicos, tanto celulares como humorales, del sistema respiratorio, y d) en los fumadores el movimiento mano-boca se repite de forma frecuente, con lo cual este grupo de sujetos tiene muchas más posibilidades de padecer infección por vía bucal. No obstante, este estudio no ha podido confirmar que los fumadores tienen mayor riesgo de ser infectados por este virus” (40).

#### Evento cerebrovascular

“Los estados de inflamación e hipercoagulabilidad que se presentan durante la infección por SARS CoV-2 probablemente están en relación con el desarrollo de ACV, lo cual en este caso podrá explicar el gran número de oclusiones de vaso grande. Los marcadores de inflamación generalmente están presentes. En estudio con pacientes que tuvieron ACV isquémico e infección por SARS CoV-2, con edad promedio de 67,4 años, en su mayoría hombres (58,1%), un hallazgo importante fue el número de casos de ACV con oclusión de vaso grande en 22 de 31 casos reportados (71%). La mediana de NIHSS fue de 14,5 puntos. Se presentó una mortalidad del 27,5% de los sujetos con ACV. El estadio más frecuente por covid-19 fue el de condición severa 58,3%. La aparición del ACV luego de la infección por SARS CoV-2 fue de 10,6 días en promedio. En los laboratorios se identificó una elevación del fibrinógeno (92%), dímero-D (76%) y LDH (82%) respectivamente” (41).

#### vacunación:

Para el portal OurWorld Data, tenemos las cifras de dosis administradas en todo el mundo llegando a corte de 30 marzo en 167 millones. Personas completamente vacunadas porque hay vacunas que requiere más de una dosis llegan a 135 millones dejando como resultado que el planeta tiene apenas el 1,7% de población vacunada.

Se resalta países como EE. UU. con más de 154 millones de dosis administradas, seguida por China e India con 127 millones y 68,8 millones respectivamente.

A fecha de 30 de marzo de 2021, Israel se posiciona como el país con una mayor cobertura de vacunación contra la COVID-19, con casi 116 dosis administradas por cada 100 habitantes. Le seguían Emiratos Árabes Unidos y Chile con 83,12 y 53,26 respectivamente. España contaba con en torno a 16,5 dosis por cada 100 personas, aunque con algunas variaciones regionales (55). Israel es ejemplo a nivel mundial por el plan tan eficiente para llevar a cabo la vacunación de sus pobladores, aunque no debemos olvidar que es un país relativamente pequeño (casi 9 millones de habitantes) y muy seguramente en un mes alcanzaría su “inmunidad de rebaño”. Chile es ejemplo en Latinoamérica, este país con cerca de 19 millones de habitantes también ha tenido un plan muy eficiente de vacunación, se estima que en cuatro meses lograría llegar a la meta del 75% de población vacunada para tener la inmunidad de rebaño.

#### Vacunación en Colombia

A corte de 31 marzo 2021, Colombia había alcanzado casi 2 millones de dosis administradas, pero apenas 286 mil personas completamente vacunadas lo que representa el 0,6% de la población

En el portal del Instituto Nacional de Salud se reporta una tasa diaria de vacunación en 57.498. El desafío para las autoridades colombianas es aumentar en al menos el doble para lograr alcanzar la inmunidad de rebaño en unos 12 o 14 meses.

Hemos logrado comprar 20 millones de dosis para 10 millones de colombianos por Covax y por mecanismos bilaterales 41.5 millones de dosis para 25.250.000 personas. De esta manera alcanzamos 61.5 millones de dosis para 35.250.000 millones de personas a vacunar. La distribución de los mecanismos bilaterales es (56):

- Pfizer: 10 millones de dosis adquiridas para 5 millones de personas
- AstraZeneca: Colombia compró 10 millones de dosis para 5 millones de personas.
- Janssen: 9 millones de dosis para 9 millones de personas
- Moderna: el Gobierno Nacional acaba de adquirir 10 millones de dosis para 5 millones de personas

- Sinovac: 2.5 millones de dosis para 1.250.000 personas.

## 1.4.1 MATERIALES Y METODOS

### 1.4.2 METODOLOGÍA

Organización y preparación de los Datos: codificación de los datos dependiendo el tipo de variable; selección subconjuntos de los datos; división del archivo de los datos en varias partes; ordenación casos; agregación de nuevos datos y/o variables; guardar datos y/o resultados

Construcción de tabla resumen de las características de la población (n=1266)

Estadística descriptiva unidimensional:

Variable nominal: tabla frecuencias, Medida de tendencia central (moda)

Variable ordinal: Tabla: distribución de frecuencias; Medida de tendencia central: mediana; Medida de dispersión: Rango intercuartílico

Variables cuantitativas discretas: Gráfico de caja ó Box Plot. Medida de tendencia central: Media. Medida de dispersión: Desviación típica. Varianza

Variables cuantitativas continuas: Gráfico de dispersión de 2 vías; Histogramas; Medida de tendencia central: Media geométrica y Medida de dispersión: Coeficiente de variación

Análisis descriptivo bidimensional:

Análisis de dos variables cualitativas o Categóricas: Diagramas de barras; Tabla de Contingencia (Tabla de doble entrada).

Prueba de independencia (dos variables): Chi cuadrado

Análisis de dos variables cuantitativas: Gráfico de dispersión; Coeficiente de correlación lineal (coeficiente de correlación de Pearson)

Análisis de una variable cuantitativa y otra cualitativa: Diagramas de caja; obtención de los principales estadísticos descriptivos de la variable cuantitativa en cada grupo de la variable cualitativa.

Al igual en el análisis de dos variables cuantitativas, se empleó Contrastes de Hipótesis para poder verificar que las diferencias no se deben al azar. Valor de Significancia estadístico  $p=0,005$ .

Se empleó para manejo de base de datos Excel® y para el proceso de análisis Stata IC/10.

## 1.5 DESARROLLO DEL PROYECTO

Se analiza una cohorte retrospectiva en el periodo de tiempo del 27 de marzo al 27 de octubre del 2020, con un registro de 1266 pacientes con índice de masculinidad de 92,69, estimando que por cada 100 mujeres en condiciones de padecimiento COVID has 93 hombres (Tabla 1). La edad promedio es de 45,3 años (DE=16,83).

**Tabla. 1. Características pacientes diagnosticados con SARS-COV2 hospitalizados CJNC**

VARIABLE	N	(%)
Edad (mediana/ rangos)	45,0 3	18-94
Genero		
Masculino	609	48,10 %
Femenino	657	51,90 %
Peso-kg (Mediana-rangos)	75	45-150
Diagnostico Ingreso		
Rinofaringitis aguda (resfriado común). J00X	103	8.53%
Coronavirus como causa de enfermedades clasificadas en otros capítulos. B972	158	13.08 %
Infección aguda no especificada de las vías respiratorias inferiores. J22X	201	16.64 %
Infección debida a coronavirus, sin otra especificación. B342	220	18.21 %
PaFi (Ingreso)		
Mayor 300	27	10,84 %
Menor 300	222	89,16 %
Estancia(días) (Mediana-rangos)	4,03	0-82
Requerimiento UCI	155	12,24 %
Días Ventilación Mecánica(mediana/rango)	8,81	1-64
Días inserción CVC (mediana/rango)	8,44	0-64
Comorbilidad Ingreso	446	35,23 %
Índice de Charlson		
0- 3 puntos	1.08 6	87,30 %
4-5 puntos	31	2,49%
>5 puntos	127	10,21 %

Fuente: Elaboración propia

Se evidencia una proporción de registro de peso al ingreso de un 7,81%(n=99), con una mediana de 74,51(IC 95 71,52-77,50). La proporción de cuidado crítico

(requerimiento UCI) es del 12,24% (155), con una mediana de 8,81 días de Ventilación mecánica.

**Tabla 2. Medición Índice Charlson por grupos etarios**

INDICE Charlson	< 40 años	40-59 años	>60 años	Total
0- 3 puntos	530	401	155	1,086
	98.15	89.71	60.31	87.30
4-5 puntos	0	1	30	31
	0.00	0.22	11.67	2.49
>5 puntos	<b>10</b>	<b>45</b>	<b>72</b>	127
	1.85	10.07	28.02	10.21
Total	540	447	257	1,244
	100.00	100.00	100.00	100.00
				0

**Fisher's exact = 0.000**

Fuente: Elaboración propia

El Índice de Charlson fue mayor a 5 puntos en 127pacientes (10,21%), al ajustarlo por grupos etarios, aun cuando se observa un gradiente creciente de frecuencia a mayor edad, la predicción de desenlaces fatales no tiene significancia estadística ( $p=0,000$ )(Tabla 2).

Los pacientes fueron diagnosticados de COVID 2(1266), mediante prueba de antígeno en un 11,77%( $n=149$ ) y PCR en un 88,39%( $n=1117$ ) ( $p=0,00$ ). (evidenciando asociación estadísticamente significativa,  $p<0,005$ ), luego las variables no son independientes).

**Tabla. 3. Características de los pacientes diagnosticados con SARS-COV2 hospitalizados CJNC. Marzo-octubre 2020**

Variable	Total	Sobrevivientes	Fallecimientos	Valor P
	1266	1159	107	
<b>Edad</b>				
18-49	793	779	14	0,000
50-69	344	294	50	0,000
70 y mas	129	86	43	0,000
<b>Genero</b>				

Masculino	608	542	66	
Femenino	658	617	41	0,003
<b>Examen de confirmación</b>				
<b>Antígeno</b>	149	136	13	0,0163
PCR	1117	1022	95	0,0346
<b>Comorbilidad</b>				
Si	446	384	62	0,000
No	820	775	45	
<b>Índice de Charlson</b>	1266	1159	107	0,000
0- 3 puntos	1126	1,054	72	0,000
4-5 puntos	15	12	3	0,000
>5 puntos	125	93	32	0,000

Fuente: Elaboración propia

La edad promedio fue de 45,3 años (DE= 16,83) con un rango de 18 a 94 años, evidenciando ligeramente inferior en mujeres (42.6) (Tabla 3). Al estratificar la edad por periodo epidemiológico (Tabla.4) se evidencia que en la semana epidemiológica ocho, la frecuencia aumenta independiente del grupo etario (P = 0.001). Se evidencio un gradiente descendiente por grupo etario en semana cinco, dado por proporción 0,78% (1) en mayores de 70 años, tendencia que se conserva en el periodo ocho con una proporción de 37,21%(48).

**Tabla 4. Distribución etaria por Periodo epidemiológico**

PERÍODO EPIDEMIOLÓGICO	< 39 años	40-69 años	70 años y >	Total
Uno. Enero 1 a 25	2	0	0	2
	0.37	0.00	0.00	0.16
Tres. Febrero 23 a 21 marzo.	1	0	0	1
	0.18	0.00	0.00	0.08
Cuatro. Marzo 22 a 16 abril.	5	5	1	11
	0.91	0.85	0.78	0.87
Cinco. Abril 19 a 16 mayo.	35	11	1	47
	6.40	1.86	0.78	3.71
Seis. Mayo 17 a 13 junio	12	6	0	18
	2.19	1.02	0.00	1.42
Siete. Junio 14 a 11 julio.	105	102	19	226
	19.20	17.29	14.73	17.85
Ocho. Julio 12 a 8 agosto	224	242	48	514
	40.95	41.02	37.21	40.60
Nueve. Agosto 9 a 5 septiembre.	70	109	30	209
	12.80	18.47	23.26	16.51
Diez. Septiembre 7 a 3 octubre.	56	77	17	150
	10.24	13.05	13.18	11.85
Once. Octubre 4 a 31 octubre.	37	38	13	88
	6.76	6.44	10.08	6.95
Total	547	590	129	1,266
	100.00	100.00	100.00	100.00

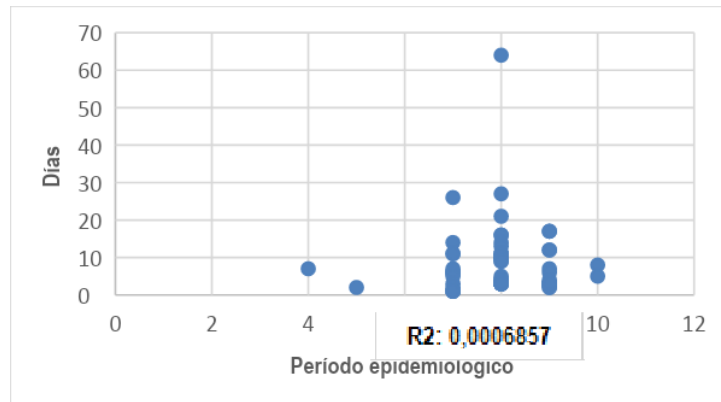
Pearson chi2(18) = 43.2819 Pr = 0.001

Fuente: Elaboración propia



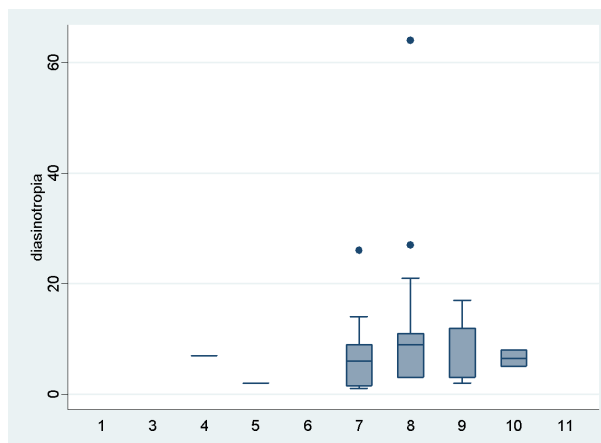
Se analizan las estrategias terapéuticas mayores en estancia en los pacientes: soporte inotrópico (5,61%), ventilación mecánica (10,9%) y catéter venoso central(7,50%).

**Gráfico 1. Días Soporte Inotrópico en COVID 19**



**Fuente: Elaboración propia**

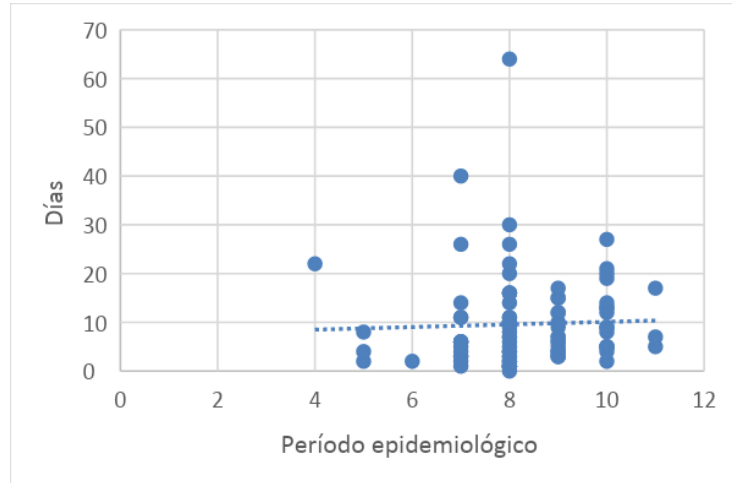
**Gráfico 2. Días Inotropía / periodo epidemiológico**



**Fuente: Elaboración propia**

El número de pacientes que requirieron soporte inotrópico (n=64) representan un total de 532 días de terapia con un promedio de 8,3 días (DE=9,18) (Tabla anexa 1), sin embargo no hay diferencia estadísticamente significativa (p=0,437), esto quiere decir que ninguna de las medianas es diferente, por lo que no se evidencia diferencia entre los grupos.

**Gráfico 3. Días Inserción Catéter Venoso Central COVID 19**

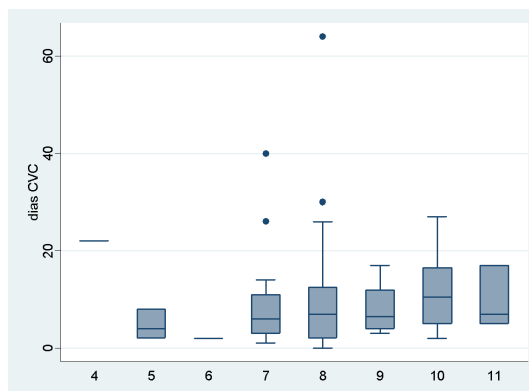


Fuente: Elaboración propia

El número de pacientes que requirieron inserción de catéter venoso central (n=95) representan un total de 897 días con un promedio de 9,6 días (DE=9,4), estimando no diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,2926$ ), o sea que ninguna de las medianas es diferente entre los periodos epidemiológicos analizados (tabla anexa).

Aún cuando la distribución es asimétrica, en los periodos epidemiológicos 7 y 8, es evidente los valores atípicos en prolongación de inserción del CVC

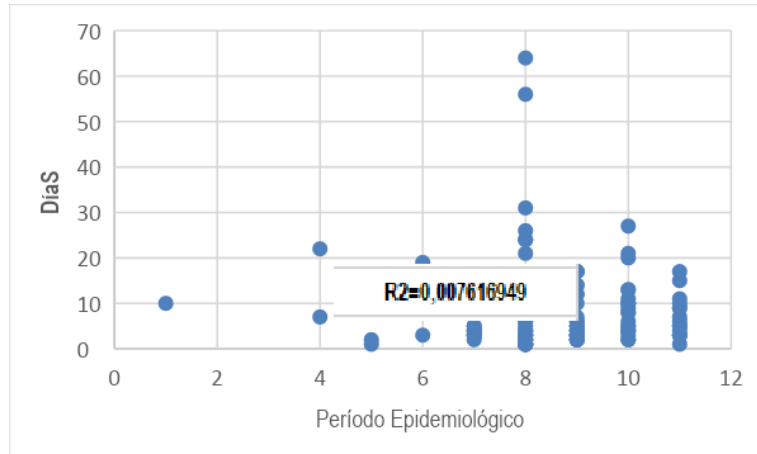
Gráfico 4. Días CVC / periodo epidemiológico



Fuente: Elaboración propia

El numero de pacientes que requirieron ventilación mecánica (138) representan un total de 1217 días de terapia con un promedio de 8,86 días (DE=8,74)(Tabla Anexa)

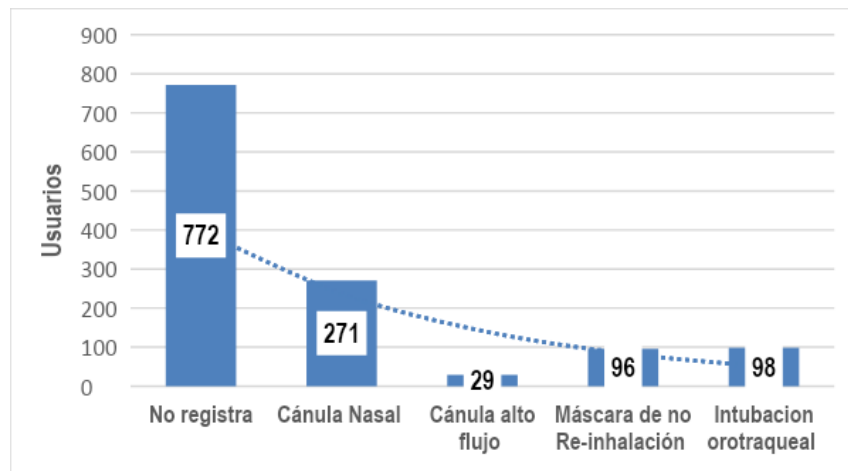
**Gráfico 5. Días Ventilación Mecánica por periodo epidemiológico**



**Fuente: Elaboración propia**

En los periodos epidemiológicos 7 a 10, se evidencian valores atípicos con desviación a prolongación de la Ventilación mecánica. En el manejo integral de COVID se evidencia apoyo respiratorio representado por cánula nasal, Cánula de alto flujo, Mascara de no Re-inhalación, Intubación orotraqueal y CPAP (ventilación mecánica no invasiva).

**Gráfico 6. Apoyo Respiratorio**



**Fuente: Elaboración propia**

En la serie de pacientes analizados se evidencia un 60%(n=772) de no registro de apoyo respiratorio en el proceso de atención. El comportamiento es exponencial(R<sup>2</sup>=0,86) y se evidencia gradiente de exposición al estimar la asociación con grupos etareos(p=0.000). A partir de los 60 años(n=266), la proporción de uso es mayor al 50% en el uso tanto de cánula de alto flujo, como máscara de no reinhalación e intubación orotraqueal (Tabla 4)

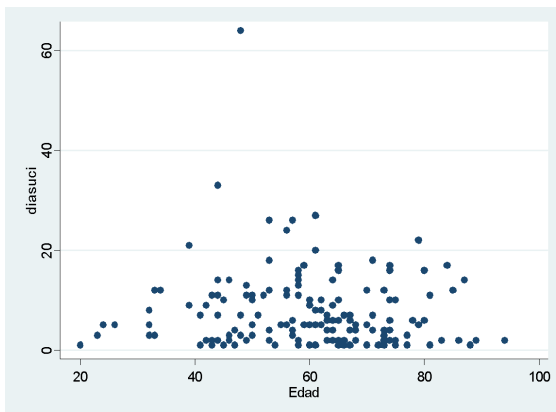
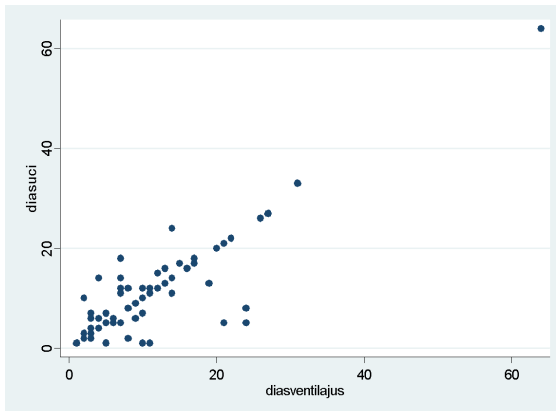
**Tabla 5. Tipo apoyo respiratorio por grupo etario**

GRUPOS ETÁREOS	No registro	Cánula nasal	Cánula alto flujo	Máscara de no Re-inhalación	Intubación orotraqueal	Total
< 40 años	485	44	4	11	3	547
	88.67	8.04	0.73	2.01	0.55	100.00
	62.82	16.24	13.79	11.46	3.06	43.21
40-59 años	251	119	10	35	38	453
	55.41	26.27	2.21	7.73	8.39	100.00
	32.51	43.91	34.48	36.46	38.78	35.78
>60 años	36	108	15	50	57	266
	13.53	40.60	5.64	18.80	21.43	100.00
	4.66	39.85	51.72	52.08	58.16	21.01
Total	772	271	29	96	98	1,266
	60.98	21.41	2.29	7.58	7.74	100.00
	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

Fuente: Elaboración propia

Al evaluar los desenlaces por tipología de apoyo respiratorio, se evidencia que en el apoyo con intubación orotraqueal se encontró la mayor proporción de fallecimientos (65,42%), siendo la hipótesis subyacente de frecuencia mas no de causalidad(n=70) (p=0,000) (Tabla anexo).

La condición estancia en UCI esta relacionada con el procedimiento ventilación mecánica, y se evidencia relación lineal entre días ventilación y días de estancia en UCI (Coeficiente de correlación= 0,88).



**Gráfico 7. Diagrama dispersión días UCI / Ventilación**    **Gráfico 8. Diagrama dispersión días UCI / Edad**

La variable días UCI no está relacionada linealmente en esta serie de pacientes con edad (Coeficiente Correlación: -0.0744), indicando una asociación exploratoria nula.

### **Predictores de gravedad del COVID 19.**

A nivel de marcadores en COVID 19 se han estudiado el dímero D elevado y la linfopenia (que además se asocian a mayor mortalidad) y adicionalmente se plantean LDH, trombocitopenia, proteína C reactiva, ferritina y Troponina

Se elaboran tablas de contingencia 2 x2, a partir del valor punto de corte establecido (valor critico), de cada marcador, estimando la frecuencia de progresión(cambio) en 72 horas del punto crítico a no crítico y viceversa. La condición de no progresión se define como no variación del valor registrado.

### **Linfopenia**

A nivel Linfopenia, el punto corte (valor crítico) es menor a 800 cel., evidenciando progresión las 72 horas a punto no crítico en 32 casos (43,2%) y cambio a valor crítico en 42 pacientes (56,8%) ( $p=0,889$ )

**Tabla 6. Progresión Linfopenia a 72 horas**

Linfopenia	Progresión n	No Progresión	Total
Punto crítico (<800 cels)	32	80	112
Punto no crítico	42	101	143
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>181</b>	<b>255</b>

Pearson  $\chi^2(1) = 0.0195$  Pr = 0.889

### Troponina elevada

A nivel Troponina, el punto corte (valor crítico) es elevación  $>0,013$ , evidenciando progresión las 72 horas a punto no crítico en 14 casos (66.7%) y cambio a valor crítico en 7 pacientes (33,3%) ( $p=0,889$ )

**Tabla 7. Progresión Troponina a 72 horas**

Troponina	Progresión n	No progresión	Total
Punto crítico $>0,013$	14	20	34
Punto no crítico	7	53	60
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>73</b>	<b>94</b>

Pearson  $\chi^2(1) = 10.8930$  Pr = 0.001

### Dímero D

A nivel Dímero D, el punto corte (valor crítico) es mayor a 1mg/ml, evidenciando progresión las 72 horas a punto no crítico en 20 casos (46,5%) y cambio a valor crítico en 23 pacientes (53,5%) ( $p=0,000$ )

**Tabla 8. Progresión Dímero D a 72 horas**

Dímero D	Progresión n	No Progresión	Total
----------	-----------------	------------------	-------

Punto crítico >1mg/ml	20	135	155
Punto no crítico	23	26	49
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>161</b>	<b>204</b>

Pearson chi2(1) = 25.9256 Pr = 0.000

## PCR

A nivel PCR, el punto corte (valor crítico) es mayor a 10 mg/ml, evidenciando progresión las 72 horas a punto no crítico en 10 casos (50,0%) y cambio a valor crítico en 10 pacientes (50,00%) (p=0,000)

**Tabla 9. Progresión PCR a 72 horas**

PCR	Progresión	No progresión	Total
Punto crítico > 10 mg/ml	10	142	152
Punto no crítico	10	3	13
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>145</b>	<b>165</b>

Pearson chi2(1) = 55.6325 Pr = 0.000

Se estratifica el riesgo en estancia mediante el empleo de las escalas NEWS2, CALL y CURB 65. La escala para identificar la gravedad y el riesgo de mortalidad en pacientes con sospecha de infección (NEWS 2) (Nacional Early Warning Score), se recodifico por rango clínico.

**Tabla 10. NEWS 2. Rango clínico por edad**

NEWS 2 ingreso	< 40 años	40-59 años	>60 años	Total
< = 4	185 86.45	176 66.92	96 54.86	457 70.09
5-6	20 9.35	57 21.67	46 26.29	123 18.87
7 ó >	9 4.21	30 11.41	33 18.86	72 11.04
<b>Total</b>	<b>214</b> 100.00	<b>263</b> 100.00	<b>175</b> 100.00	<b>652</b> 100.00

Pearson chi2(4) = 49.5949 Pr = 0.000

Se evidencia el riesgo creciente de mortalidad por grupos etarios en la población medida(n=652), siendo creciente la frecuencia de registro en el nivel de rango clínica alto (11,0%).

Al reclasificar el CURB 65 por 0-2(1) y tres y más (2), en la muestra registrada (n=329), la población al ingreso clasificada para condiciones de hospitalización y UCI fue del 5,47%(n=18), evidenciando en estancia UCI (n=103) la progresión del estado de salud a una proporción del 13,59%(n=14) con CURB 65 > 3 y 86,41%(n=89) con valor de 0 a 2(p=0,000)

**Tabla 11. Requerimiento UCI. CURB 65**

REQUERIMIENTO O UCI	0-2	>3	Total
NO	222 98.2 3	4 1.77	226 100.0 0
SI	89 86.4 1	14 13.5 9	103 100.0 0
Total	311 94.5 3	18 5.47	329 100.0 0

Pearson chi2(1) = 19.1212 Pr = 0.000

La relación del gradiente edad con clasificación CURB65 mayor a 3, se conserva(p=0,001). El grupo mayor de 60 años(n=141), tuvo una proporción CURB 65 bajo del 89,36%(n=126)

**Tabla 12. Clasificación CURB 65 por edad**

CURB 65	< 40 años	40-59 años	>60 años	Total
0-2	43 100.00	142 97.93	126 89.36	311 94.53
>3	0 0.00	3 2.07	15 10.64	18 5.47
Total	43 100.00	145 100.00	141 100.00	329 100.0 0

Pearson chi2(2) = 13.0131 Pr = 0.001

El denominado CALL-SCORE, con rango de 4 a 13 puntos (comorbilidad 1-4, edad 1-3, linfocitos 1-3, LDH 1-3), clasificándose en 3 niveles de riesgo de



acuerdo con sus probabilidades de progresión de la neumonía COVID19. El reporte en 259 pacientes, evidencio una distribución no normal ( $p=0,000$ ) y se recategorizo en puntos 4-6(28,57%), bajo riesgo; 7-9 riesgo intermedio (36,29%) y 10-13 alto riesgo (35,14%).

**Tabla 13. CALL SCORE por edad**

Grupo etáreo	Bajo Riesgo (4-6)	Riesgo Intermedio (7-9)	Alto Riesgo (10-13)	Total
< 40 años	14	14	1	29
	18.92	14.89	1.10	11.20
40-59 años	37	47	24	108
	50.00	50.00	26.37	41.70
>60 años	23	33	66	122
	31.08	35.11	72.53	47.10
Total	74	94	91	259
100.00	100.00	100.00	100.00	

Pearson  $\chi^2(4) = 40.6697$  Pr = 0.000

El grupo etario mayor de 60 años es el de mayor frecuencia (122), evidenciando proporción de alto riesgo (72,53%) ( $p=0,000$ ), asociación de proporcionalidad que no se conserva al estratificar por genero (0,906). La mortalidad fue de 22,78%(59) y relación de comorbilidad del 46,72%(121), 40,76%(97) tuvo un recuento de linfocitos menor a 800; al ingreso LDH mayor a 350 U/L con una proporción de 64.22%(149).

### 1.5.1 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

En el presente estudio se registró el peso en 75 pacientes, que tuvieron un rango de 45 a 150 kg, sin embargo, no se monitorizó el peso posteriormente; situación que requiere continua exploración puesto que se ha evidenciado impacto de COVID 19, tanto en el peso corporal como el estado nutricional, hayan tenido manejo en casa u hospitalización (Di Filippo L, et al. 2021). La evidencia plantea que casi el 30% de los pacientes perdió más del 5% del peso corporal inicial y más de la mitad estaban en riesgo de desnutrición (Di Filippo L, et al. 2021).

El Índice de Charlson fue mayor a 5 puntos en 127 pacientes, en los que se presentó una proporción de mortalidad del 74%( $p=0,000$ ) y al ajustarlo por edad, la predicción de desenlaces fatales no tuvo significancia estadística ( $p=0,000$ ), lo cual es contrastable con el nivel de incertidumbre estimado en otros estudios, donde la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson ajustada por edad (CCIS) predice los desenlaces fatales en forma incierta ( $p < 0,001$ ) (Do Hyung Kim et al. 2021)

Teniendo en cuenta la distribución por periodo epidemiológico, llama la atención el reporte mayor de casos en el periodo octavo (40,60%) (514), comprendido entre semanas 29 a 32 del 12 julio a 8 de agosto, en correspondencia con la Alerta epidemiológica de dengue en el contexto de COVID-19(28 de julio de 2020), y la alerta OMS por la notificación en Américas de 8980181 casos y 346554 muertes (OMS. Julio 2021).

Con corte a 30 de julio de 2020, se han confirmado por laboratorio 286 020 casos de COVID-19 en Colombia en 38 entidades territoriales del orden departamental y distrital, afectando 875 municipios. La incidencia acumulada es de 567,81 casos por cada 100 000 habitantes. Entre el 28 de junio al 25 de julio se reportaron 111 157 casos de COVID-19, para una incidencia de 221,28 casos por 100 000 habitantes. A nivel Bogotá (567,63), durante este periodo se superó la incidencia de periodo nacional (INS, 2020).

Teniendo en cuenta la información disponible acerca del apoyo ventilatorio en pacientes con infección por SARS COV 2 es estudiado que dentro de la caracterización de esta estrategia se debe tener en cuenta que el comportamiento es similar a pacientes con neumonía viral grave por lo cual un porcentaje de los casos graves terminarán por desarrollar SDRA, La titulación de la FiO2 se debe realizar con el objetivo de buscar la normoxemia en gases arteriales o saturaciones parciales de O2 entre 88-92%

Lo que evidencia el presente estudio definiendo grupos etarios los pacientes que hacen parte del grupo menor a 40 años en su mayoría no requirieron ningún tipo de apoyo ventilatorio, los que debieron usarlo el 16 % requirieron manejo para normoxemia con aportes de oxígeno por cánula nasal, y en su minoría 3% requirieron intubación orotraqueal , al contrario del grupo etario mayor a 60 años que evidencia 51.7% de esta población requirió aporte de oxígeno por cánula de alto flujo y un 58.1 % del total requirió manejo con ventilación mecánica invasiva esto se equipara a las estadísticas de la OMS hablan actualmente de aproximadamente un 15% presenta enfermedad grave que requiere oxigenoterapia, y un 5% enfermedad crítica, apoya la hipótesis de que el grupo etario con mayor afectación a este nivel y a su vez con desenlaces críticos y fatales son los pacientes > 60 años , por ende en este grupo se describe la mayor proporción de fallecimientos 65.2 %.

## 1.6 CRONOGRAMA

## 1.7 CONCLUSIONES

En el presente estudio hemos descrito, analizado y representado un grupo de datos utilizando métodos numéricos y gráficos que resumen y presentan la información en una institución Universitario de alto nivel de complejidad en el área de la pandemia por COVID 19.

A partir de una cohorte retrospectiva se evidencia la dinámica epidemiológica en un periodo de tiempo crítico por la alta frecuencia de uso de los servicios de salud y la incertidumbre terapéutica en el complejo manejo de la patología considerada devastadora para la Humanidad.

Las características clínicas no difieren de las cohortes distritales e incluso son análogas en algunos de sus aspectos como el género, los grupos etarios y el requerimiento de UCI, con grupos de países en condiciones de pandemia; sin embargo, al estratificar la edad por periodo epidemiológico se evidencia que en la semana epidemiológica ocho, la frecuencia aumentó independiente del grupo etario ( $P = 0.001$ ).

A partir de las Características de los pacientes diagnosticados con SARS-COV2 hospitalizados CJNC, en el periodo de tiempo Marzo-octubre 2020, describimos comparativamente las subpoblaciones de sobrevivientes y fallecidos, iniciando una exploración de la comorbilidad y su impacto como variable determinante en la progresión hacia la gravedad de los pacientes. El Índice de Charlson al ajustarlo por grupos etarios, aun cuando se observa un gradiente creciente de frecuencia a mayor edad, la predicción de desenlaces fatales no tuvo significancia estadística.

De manera exploratoria y como aporte al conocimiento, analizamos las estrategias terapéuticas mayores en estancia en los pacientes: soporte inotrópico, ventilación mecánica y catéter venoso central, estimando los días de uso y su comportamiento como variable independiente por periodo epidemiológico. Se analiza el apoyo Respiratorio, estimando su comportamiento como gradiente de exposición por grupos etarios. Al evaluar los desenlaces por tipología de apoyo respiratorio, se evidencia que en el apoyo con intubación orotraqueal se encontró la mayor proporción de fallecimientos, siendo la hipótesis subyacente de frecuencia mas no de causalidad.

Consideramos como aporte metodológico en tiempos de pandemia, el análisis de Predictores de gravedad del COVID 19. Se elaboran tablas de contingencia 2 x2, a partir del valor punto de corte establecido (valor crítico), de cada marcador, estimando la frecuencia de progresión(cambio) en 72 horas del punto crítico a no crítico y viceversa. La condición de no progresión se define como no variación del valor registrado.

Se realiza la estratificación del riesgo en estancia mediante el empleo de las escalas NEWS2, CALL y CURB 65. El denominado CALL-SCORE lo clasificamos en 3 niveles de riesgo de acuerdo con sus probabilidades de progresión de la neumonía COVID19. El reporte en 259 pacientes, evidencio una distribución no normal y se recategorizo en puntos 4-6, bajo riesgo; 7-9 riesgo intermedio y 10-13 alto riesgo.

Nuestro aporte es significativo por el aporte a la robustez y depuración de la base de datos, logrando un análisis descriptivo amplio, sin embargo, por el alto registro de variables categóricas se requiere continuidad en el componente analítico que permita ampliar desde el registro mayor exhaustividad en el componente cuantitativo de las variables independientes.

Adicionalmente como aporte a nuestra formación profesional, conocimos las estrategias de abordaje por tipo de distribución probabilista de los datos, permitiendo el uso correcto de pruebas paramétricas y no paramétricas para el análisis, obteniendo mejores resultados, que en tiempos de pandemia son determinantes para el proceso de apropiación del conocimiento.

El estudio tiene varias limitaciones, relacionadas con el tamaño de la muestra, al estar solo un centro de atención. En la exploración de predictores de gravedad se requiere adicionar otros marcadores específicos que puedan dar mayor rendimiento en términos de sensibilidad y especificidad.

## 1.8 RECOMENDACIONES

En la actualidad se está construyendo el conocimiento sobre esta noble enfermedad, especialmente en lo relacionado con la estratificación de la severidad, las estrategias terapéuticas y los desenlaces. Es importante estandarizar un registro institucional que permita homogeneidad en la captura y procesamiento de los datos.

Las buenas prácticas en el procesamiento de la información deben abordar crítica de información de los Registros que permitan la detección oportuna de las inconsistencias, faltantes e incluso datos ficticios.

En la Historia clínica de los usuarios se debe evidenciar integralidad a la atención, por lo que es importante el buen registro de las diferentes disciplinas incluyendo el cuidado y la rehabilitación.

El fortalecimiento de estrategias de medicina basada en la evidencia requiere ser formalizadas puesto que en el proceso de construcción de la evidencia es necesario la lectura crítica a partir de los diseños primarios y la aplicación de herramientas evaluativas de los diferentes estudios. Ante la multiplicidad de las fuentes no es infrecuente la literatura potencialmente sesgada.

## 1.9 BIBLIOGRAFÍA

### Referencias

1. Zunyou Wu MP. <https://jamanetwork.com>. [Online].; 2020 [cited 2021 2 24]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>.
2. Suliman Khan RS. Emergence of a Novel Coronavirus, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Biology and Therapeutic Options. [Online].; 2020 [cited 2021 2 24]. Available from: <https://jcm.asm.org/content/58/5/e00187-20>.
3. COBCM Bd. Blog Oficial del Colegio Oficial de Biólogos de la Comunidad de Madrid. [Online].; 2020 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://cobcm.net/blogcobcm/2020/04/14/sars-cov-2-biologia-estructura/>.
4. Gorbalenya AE,B. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus. [Online].; 2020 [cited 2021 3 15]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>.
5. Francisco Javier Díaz-Castrillón AIM. Editorial Medica Colombiana. [Online].; 2020 [cited 2021 2 22]. Available from: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>.
6. Marín JEO. Revista Alerta. [Online].; 2020 [cited 2021 3 12]. Available from: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>.
7. Tolosa A. Genetica Medica News. [Online].; 2020 [cited 2021 3 21]. Available from: [https://genotipia.com/genetica\\_medica\\_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/](https://genotipia.com/genetica_medica_news/coronavirus-estructura-infeccion-celulas/).
8. Bette Korber WMF. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. [Online].; 2020 [cited 2021



- 3 21]. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420308205>.
9. Vunnam KPP&SR. Springer Nature - Transmission of SARS-CoV-2: an update of current literature. [Online].; 2020 [cited 2021 3 14]. Available from:  
<https://doi.org/10.1007/s10096-020-03961-1>.
  10. N VD. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. [Online].; 2020 [cited 2021 3 14]. Available from:  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmc2004973>.
  11. Liu RRWyR. Reuters. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from:  
<https://www.reuters.com/article/salud-coronavirus-anal-idESKCN2AW260>.
  12. Chen X. British Journal of Ophthalmology. [Online].; 2020. Available from:  
<https://bj.o.bmj.com/content/early/2020/08/25/bjophthalmol-2020-316263>.
  13. Le Chan YYLW. Transfusion Medicine Reviews. [Online].; 2020. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887796320300146>.
  14. Melissa M. Arons RN,KM. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. [Online].; 2020 [cited 2021 3 14]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2008457>.
  15. Muge Cevik MT. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. [Online].; 2021 [cited 2021 5 05]. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666524720301725>.
  16. Qiu X. Defining the role of asymptomatic SARS-CoV-2 transmission – a living systematic review. [Online].; 2021 [cited 2021 4 14]. Available from:  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.01.20135194v1>.
  17. Control ECfDPa. European Centre for Disease Prevention and Control. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from:  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/surveillance/surveillance-definitions>.
  18. Muge Cevik JLM. Clinical Infectious Diseases. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from:  
<https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa1442/5910315>.

19. Sin Fun Sia LMY. Nature. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2342-5>.
20. Monteil V. ScienceDirect. [Online].; 2020 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420303998>.
21. Varga Z FA. The Lancet. [Online].; 2020 [cited 2021 3 21]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30937-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30937-5/fulltext).
22. Mangalmurti N HC. Immunity. [Online].; 2020 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.06.017>.
23. Liu PP. Circulation. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>.
24. Takahashi T. Nature. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2700-3>.
25. Lucas C. Nature. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2588-y>.
26. National\_Cancer\_Institute. NCI National Cancer Institute. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coronavirus/coronavirus-cancer-patient-information>.
27. National\_Kidney\_Foundation. National Kidney Foundation. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.kidney.org/coronavirus/kidney-disease-covid-19>.
28. American\_Lung\_Association. American\_Lung\_Association. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/covid-19/chronic-lung-diseases-and-covid>.
29. Gajewski M. Forbes. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.forbes.com/sites/mishagajewski/2021/02/09/people-with-dementia-are-twice-as-likely-to-get-covid-19-and-four-times-more-likely-to-die-from-it/>.
30. Wang Q. Alzheimer's Association. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12296>.

31. American\_Diabetes\_Association. American\_Diabetes\_Association. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.diabetes.org/coronavirus-covid-19/how-coronavirus-impacts-people-with-diabetes>.
32. NDSS. National Down Syndrome Society. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.ndss.org/ndss-covid-19-down-syndrome-resource/>.
33. Triana JFF. <https://www.elsevier.es>. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-covid-19-enfermedad-cardiovascular-S0120563320300760>.
34. NIH. National Institute Health. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/hiv/>.
35. NIH. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/types-pidds>.
36. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/liver-disease.html>.
37. Shetye B. Obesityaction. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.obesityaction.org/community/covid-19-and-obesity-what-does-it-mean-for-you/>.
38. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/data/obesity-and-covid-19.html>.
39. Lokken EM. American Journal of Obstetrics Gynecology. [Online].; 2021 [cited 2021 4 11]. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(21\)00098-3/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(21)00098-3/fulltext).
40. Jimenez-Ruiz CA. Archivos de Bronconeumología. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381922/>.
41. Ortiz M. Acta Neurologica Colombiana. [Online].; 2020 [cited 2021 4 11]. Available from: <https://doi.org/10.22379/24224022280>.

42. OMS. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2020 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/how-do-vaccines-work>.
43. FH. <https://www.huesped.org.ar>. [Online].; 2020 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://www.huesped.org.ar/informacion/vacunas/que-son-y-como-funcionan/>.
44. Salud OMdl. <https://www.who.int/es>. [Online].; 2021 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>.
45. Bolan B. Banner Health. [Online].; 2020 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://www.bannerhealth.com/es/healthcareblog/teach-me/what-is-herd-immunity>.
46. INS\_Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social. [Online].; 2020 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Como-se-desarrolla-una-vacuna.aspx>.
47. College\_Philadelphia. The College of Physicians of Philadelphia. [Online].; 2018 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://www.historyofvaccines.org/index.php/es/contenido/articulos/desarrollo-p-ruebas-y-reglamentos-para-las-vacunas>.
48. Financial\_Times. Financial Times. [Online].; 2021 [cited 2021 3 21]. Available from: <https://www.ft.com/content/ac5e5ef8-bccb-482b-9f8d-0dab5cac6f9a>.
49. Plotkin SA,OWA,OPA. <https://www.historyofvaccines.org>. [Online].; 2018 [cited 2021 03 21]. Available from: <https://www.historyofvaccines.org/es/contenido/articulos/diferentes-tipos-de-vacunas>.
50. Hoffmann. BSK&C. The Lancet - Infectious Disease. [Online].; 2020 [cited 2021 5 3]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30581-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30581-8).
51. Worldmeter. [www.worldometers](http://www.worldometers). [Online].; 2021 [cited 2021 5 3]. Available from: <https://www.worldometers.info/>.
52. SaludBogota. SaluData. [Online].; 2020 [cited 2021 1 31]. Available from: <https://saludata.saludcapital.gov.co/osb/index.php/datos-de-salud/enfermedades-trasmisibles/covid19/>.

53. Carthaus A. Coronavirus: El factor R y los cuatro parámetros de contagio. [Online].; 2020 [cited 2021 3 31]. Available from: <https://p.dw.com/p/3bH4u>.
54. Diaz JA. RTColombia. [Online].; 2020 [cited 2021 3 31]. Available from: <http://www.rtcolumbia.com>.
55. Statista. Statista.com. [Online].; 2021 [cited 2021 3 30]. Available from: <https://es.statista.com/>.
56. MinSalud. Ministerio de Salud Colombia. [Online].; 2021 [cited 2021 3 31]. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/Vacunacion/Paginas/Vacunacion-covid-19.aspx>.