

**UNIVERSIDAD MAYOR, REAL Y PONTIFICIA DE SAN  
FRANCISCO XAVIER DE CHUQUISACA**

**VICERRECTORADO**

**CENTRO DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**



**“PREVALENCIA DE ANTICUERPOS IGG ANTI SARS- COV-2  
MEDIANTE QUIMIOLUMINISCENCIA Y SUS FACTORES  
ASOCIADOS, EN PACIENTES POST COVID 19 DEL CENTRO DE  
SALUD INTEGRAL NICOLAS ORTIZ DE YOTALA, AGOSTO -  
SEPTIEMBRE 2021”**

**TRABAJO EN OPCIÓN AL GRADO DE MAGISTER EN MICROBIOLOGÍA**

**MAESTRANTE: TALIA DANIELA ALURRALDE CALDERON**

**TUTOR: M.SC. EDWIN LIENDO LIZARAZU**

**SUCRE –BOLIVIA**

**2021**

## **CESIÓN DE DERECHOS**

Al presentar este trabajo, como uno de los requisitos previos para la obtención del Título de Magister en Microbiología de la Universidad Mayor Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca, autorizo al Centro de Estudios de Posgrado e Investigación o a la Biblioteca de la Universidad, para que se haga de este Trabajo un documento disponible, para su lectura, según normas de la Universidad.

Asimismo, manifiesto mi acuerdo en que se utilice como material productivo dentro del Reglamento, siempre y cuando esa utilización no suponga ganancia económica ni potencial.

También cedo a la Universidad Mayor, Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca los derechos de publicación de este trabajo o parte de él, manteniendo mis derechos de autor hasta un período de 30 meses posterior a su aprobación.

Lic. Talia Daniela Alurralde Calderón

Sucre, septiembre, de 2024

## **DEDICATORIA**

A Dios por cuidar de mi e iluminar mis pasos.

A mi abuelito Tomás, por todo el cariño y consejos recibidos.

A mis padres, Carlos Alurralde y Carmen Calderón, que me han dado la existencia, por brindarme su amor, comprensión y esfuerzo de manera incondicional para ayudarme a cumplir todas mis metas.

A mi hija Lucianita por ser el motor que me impulsa a seguir adelante día a día.

A mi familia y amigos.

## **AGRADECIMIENTOS**

Expreso mis agradecimientos a mi familia, en especial a mis padres, quienes con su amor y comprensión me han apoyado e impulsado a seguir adelante para ser mejor cada día.

Al Personal del Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz de Yotala por su calidez humana y por brindarme la oportunidad de realizar mi proyecto.

A todas aquellas personas que me ayudaron en la realización de mi tesis

## ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN .....	1
1. Antecedentes .....	1
2. Situación problemática .....	6
3. Formulación del problema de investigación.....	8
4. Justificación .....	8
5. Objeto de estudio .....	9
6. Campo de acción .....	9
7. Hipótesis .....	9
8. Objetivos .....	9
8.1. Objetivo general .....	9
8.2. Objetivos específicos .....	10
9. Diseño metodológico.....	10
9.1. Alcance de la investigación .....	10
9.2. Tipo de investigación.....	10
9.3. Métodos .....	11
9.4. Técnicas.....	11
9.5. Instrumentos de investigación .....	11
9.7. Población .....	11
9.8. Muestra .....	12
9.9. Criterios de inclusión y exclusión .....	12
9.9.1. Criterios de inclusión .....	12
9.9.2. Criterios de exclusión .....	12
9.10. Procedimientos e identificación de variables .....	13
CAPÍTULO I.....	15
MARCO TEORICO Y CONTEXTUAL .....	15
1.1. Marco teórico y conceptual .....	15
1.1.1. Sistema inmune .....	15
1.1.1.1. Elementos humorales en la respuesta inmune .....	20
1.1.1.2. Clases de anticuerpos .....	24

1.1.2. Inmunidad Frente a los Virus.....	27
1.1.2.1. Inmunidad innata frente a los virus.....	27
1.1.2.2. Inmunidad adaptativa frente a los virus.....	28
1.1.2.3. Evasión inmunitaria por parte de los virus.....	31
1.1.3. Virología.....	33
1.1.3.1. Agente etiológico.....	33
1.1.3.2. Estructura viral.....	34
1.1.3.3. Replicación viral.....	36
1.1.3.4. Tipos de anticuerpos inhibidores del virus.....	38
1.1.4. Epidemiología.....	38
1.1.5. Patogénesis.....	41
1.1.6. Manifestaciones clínicas.....	41
1.1.7. Epidemiología y características de los coronavirus causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2),.....	44
1.1.8. MERS-CoV y el MERS.....	45
1.1.9. SARS-CoV-2 y COVID-19.....	46
1.1.10. SARS-CoV-2.....	51
1.1.10.1. Orígenes zoonóticos.....	51
1.1.10.2. Transmisión.....	51
1.1.10.3. Permanencia en superficies.....	52
1.1.10.4. Inactivación de SARS-COV-2.....	53
1.1.10.5. Susceptibilidad Como SARS-CoV-2.....	53
1.1.10.6. Transmisión en entornos de atención sanitaria.....	54
1.1.10.7. Transmisión en entornos cerrados.....	54
1.1.10.8. Infecciones Asintomáticas.....	54
1.1.10.9. Características epidemiológicas del brote de COVID -19.....	55
1.1.11. Factores de riesgo para COVID-19.....	55
1.1.10.1. Hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, cardiopatía.....	55
1.1.10.2. Diabetes.....	57
1.1.10.3. Adultos mayores.....	59

1.1.10.4. Enfermedad renal.....	59
1.1.10.5. Mujeres embarazadas, transmisión perinatal y lactancia.....	61
1.1.10.6. Población pediátrica .....	62
1.1.11. Recomendaciones.....	63
1.1.11.1. Pacientes en etapa I: Enfermedad leve .....	63
1.1.11.2. Pacientes en etapa II.....	65
1.1.11.3. Pacientes en etapa III.....	67
1.1.12. Complicaciones por la COVID-19.....	67
1.1.13. Diagnóstico: Quimioluminiscencia (CLIA) .....	72
1.1.13.1. Fundamentos teóricos .....	74
1.1.13.2. Tipos de luminiscencia .....	74
1.2. Marco contextual.....	76
1.2.1. Bolivia .....	76
1.2.2. Departamento de Chuquisaca.....	80
1.2.3. Municipio de Yotala .....	82
1.2.4. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz .....	88
CAPÍTULO II.....	90
DIAGNÓSTICO .....	90
2.1. Resultados sociodemográficos.....	90
2.2. Resultados de la sintomatología .....	93
2.3. Resultados factores clínicos.....	104
2.4. Identificación de IgG .....	105
2.5. Componente analítico .....	106
2.6. Discusión de resultados .....	115
CAPÍTULO III.....	117
PROPUESTA: SEGUIMIENTO A PACIENTES CON COVID-19.....	117
3.1. Introducción .....	117
3.2. Objetivo.....	117
3.3. Procedimiento .....	117
3.3.1. Identificación del paciente .....	117

3.4.2. Información clínica .....	118
3.4.3. Diagnóstico .....	118
3.3.4. Evaluación y seguimiento del paciente.....	119
3.4. Registro de seguimiento del paciente.....	122
3.5. Responsables .....	123
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	124
CONCLUSIONES .....	124
RECOMENDACIONES .....	126

## ÍNDICE DE TABLA

Tabla N° 1.....	90
Tabla N° 2.....	91
Tabla N° 3.....	92
Tabla N° 4.....	93
Tabla N° 5.....	94
Tabla N° 6.....	95
Tabla N° 7.....	96
Tabla N° 8.....	97
Tabla N° 9.....	98
Tabla N° 10.....	99
Tabla N° 11.....	100
Tabla N° 12.....	101
Tabla N° 13.....	102
Tabla N° 14.....	103
Tabla N° 15.....	104
Tabla N° 16.....	105
Tabla N° 17.....	106
Tabla N° 18.....	106

Tabla N° 19.....	107
Tabla N° 20.....	108
Tabla N° 21.....	108
Tabla N° 22.....	109
Tabla N° 23.....	109
Tabla N° 24.....	110
Tabla N° 25.....	111
Tabla N° 26.....	111
Tabla N° 27.....	112
Tabla N° 28.....	112
Tabla N° 29.....	113
Tabla N° 30.....	114
Tabla N° 31.....	114

## ÍNDICE DE FIGURA

Figura N° 1 .....	90
Figura N° 2 .....	91
Figura N° 3 .....	92
Figura N° 4 .....	93
Figura N° 5 .....	94
Figura N° 6 .....	95
Figura N° 7 .....	96
Figura N° 8.....	97
Figura N° 9.....	98
Figura N° 10 .....	99
Figura N° 11 .....	100
Figura N° 12 .....	101

Figura N° 13 .....	102
Figura N° 14 .....	103
Figura N° 15 .....	104
Figura N° 16.....	105

## RESUMEN

**Introducción:** El presente trabajo de investigación surge debido a la situación actual que se está viviendo con la COVID-19, una enfermedad pandémica de reciente aparición que en poco tiempo a afectado al mundo entero, saturando los sistemas de salud.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de Ac. IgG anti SARS-CoV-2, detectados mediante quimioluminiscencia y sus factores asociados en pacientes post Covid-19, del Centro de Salud Integral "Nicolás Ortiz" de Yotala, durante los meses de agosto - septiembre de 2021.

**Metodología:** El tipo de investigación es observacional, descriptivo, analítico y transversal. La población en estudio estuvo constituida por 146 pacientes post COVID-19 que asistieron al Centro Integral de Salud Nicolás Ortiz del Municipio de Yotala, en los cuales se investigó la presencia de anticuerpos IgG anti SARS CoV 2, mediante la técnica de quimioluminiscencia, relacionando los resultados obtenidos, posteriormente, con factores asociados.

**Resultados:** El 59,6 % de pacientes estudiados presentó anticuerpos IgG anti SARS CoV 2. El grupo etario con mayor presencia en el presente estudio es el de 21 - 30 años de edad con el 41%, en cuanto al sexo, el 59,6% corresponde al sexo femenino, el 86,3% tiene una ocupación distinta al área de salud. La sintomatología más frecuente fue: cefalea 60,3%, fiebre 24,0%, dolor de garganta 43,2%, dolor muscular 21,9%, pérdida del olfato 3,4%, pérdida del gusto 4,1%, tos seca 24,0%, dificultad para respirar 3,4% y rinorrea 5,5%. El 92,5% de la población post COVID -19 no presentaron enfermedad de base.

Los factores asociados como la edad, sexo, ocupación, contacto con pacientes COVID-19 (+), cefalea, fiebre, dolor de garganta, dolor muscular, pérdida del olfato, pérdida del gusto, tos seca, dificultad respiratoria, rinorrea y enfermedad de base presentaron un OR>1 con factor de riesgo a desarrollar anticuerpos IgG anti SARS

CoV 2, pero sin significancia estadística  $p < 0,0001$ .

Conclusión: Las evidencias de este estudio sobre la presencia de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 en pacientes post COVID-19 y factores asociados proveen información que puede contribuir a la toma de decisiones, tanto a nivel local como regional, para la adecuada planificación de la vacunación y manejo de la pandemia.

**Palabras claves:** Covid-19, SARS-CoV-2, anticuerpos IgG. CLIA

## ABSTRACT

**Introduction:** This research work arises from the current situation that is being experienced COVID-19 is a recently emerged pandemic disease that in a short time has affected the entire world, saturating health systems.

**Objective:** To identify IgG anti-SARS-CoV-2 antibodies and their associated factors in post-COVID-19 patients attending the Nicolas Ortiz Comprehensive Health Center in the Municipality of Yotala.

**Methodology:** The type of research is observational, descriptive, analytical and cross-sectional. The population were post-Covid-19 patients who attended the Nicolas Ortiz Comprehensive Health Center of the Municipality of Yotala and this was 146.

**Results:** The quantification of IgG antibodies greater than 10 U/ml in post-COVID-19 patients is 59.6%. The age group with the greatest presence is that of 21-30 years of age with 41%, women 59.6%, 86.3% have an occupation other than the health area. The most frequent symptoms were: headache 60.3%, fever 24.0%, sore throat 43.2%, muscle pain 21.9%, loss of smell 3.4%, loss of taste 4.1%, cough dry 24.0%, shortness of breath 3.4% and runny nose 5.5%. 92.5% of the post-COVID-19 population did not have an underlying disease. Factors associated with age, sex, occupation, contact with COVID-19 (+) patients, headache, fever, sore throat, muscle pain, loss of smell, loss of taste, dry cough, shortness of breath, runny nose and underlying disease presented an OR>1 with a risk factor for elevated IgG, but without statistical significance  $p<0.0001$ .

**Conclusion:** The evidence from this study on the presence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in post-COVID-19 patients and associated factors can contribute to decision-making, both at the local and regional levels, for the proper planning of vaccination. and management of the pandemic.

**Keywords.** Covid-19, SARS-CoV-2, IgG antibodies

# INTRODUCCIÓN

## 1. Antecedentes

En el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. Los estudios epidemiológicos iniciales mostraron que la enfermedad se expandía rápidamente, que se comportaba más agresivamente en adultos entre los 30 y 79 años, con una letalidad global del 2,3%. (Wu & McGoogan, 2020)

Al respecto, la mayoría de los primeros casos correspondían a personas que trabajaban o frecuentaban el Huanan Seafood Wholesale Market, un mercado de comidas de mar, el cual también distribuía otros tipos de carne, incluyendo la de animales silvestres, tradicionalmente consumidos por la población local. (Khan, y otros, 2020). Los estudios etiológicos iniciales dirigidos a los agentes comunes de la infección respiratoria aguda, incluyendo los agentes de 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. (3)

Los Coronavirus son conocidos por causar infecciones respiratorias y gastrointestinales en animales y aves. Algunos de estos virus provocan infecciones en los seres humanos y producen síntomas respiratorios leves. Hasta ahora se han identificado siete subtipos de coronavirus humanos: los alfacoronavirus HCoV-229E y HCoV-NL63; los betacoronavirus HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 que causan enfermedades respiratorias leves, y los betacoronavirus MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 que originan enfermedades respiratorias agudas y graves. Los virus SARS CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, causan síndromes respiratorios agudos graves (SARS) y tienen la capacidad de replicarse en el tercio inferior del tracto respiratorio, producir neumonías graves con complicaciones fatales en un porcentaje significativo (31).

Los Coronavirus fueron descritos por primera vez en la década de 1930 por Arthur Schlak y M.C.Hawn en infecciones respiratorias agudas en pollos. Después, en 1966, Tyrrell y Bynoe los identificaron en cultivos de muestras de pacientes con resfriado común. El origen de los coronavirus alfa y beta parecen ser los mamíferos, en particular murciélagos, mientras que para los gamma y delta son las aves y los cerdos. La diversidad de estos virus se asocia con la presencia de ancestros comunes, la cantidad de especies afectadas y la variedad de coronavirus presentes en dos especies alfa/betacoronavirus en murciélagos y gamma delta coronavirus en aves.

La enfermedad por Coronavirus 2019, o COVID -19 (*coronavirus disease - 19*), es causada por la infección de un tipo nuevo de coronavirus denominado SARS-CoV-2. Este se extendió desde Wuhan hacia todo el mundo (31)

Desde el 31 de diciembre del 2019 al 5 de febrero del 2021, se han reportado globalmente 105,4 millones de casos y 2.3 millones de fallecidos en 212 países. El país más afectado es Estados Unidos, con más de 26,8 millones de contagios y por encima de los 461.000 fallecimientos, seguido de India, que supera los 10,8 millones de casos y las 154.000 muertes, y de Brasil, que rebasa los 9,4 millones de diagnosticados y acumula más de 230.000 decesos. Por detrás, se encuentran Reino Unido, Rusia y Francia, que superan los tres millones de contagios. España, Italia, Turquía, Alemania y Colombia, por su parte, ya rebasan los dos millones.

En Europa, superan también el millón de casos Polonia, Ucrania, República Checa y Países Bajos. En el resto del mundo, también rebasan esa cifra: Argentina, México, Irán, Perú, Sudáfrica e Indonesia. (3)

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la ocurrencia de la pandemia de COVID-19, exhortando a todos los países a tomar medidas y aunar esfuerzos de control en lo que parece ser la mayor emergencia en la salud pública mundial de los tiempos modernos. (4)

Bolivia reportó los primeros casos el 10 de marzo de 2020, un caso en el departamento de Oruro y otro en el departamento de Santa Cruz. El caso de Oruro se trató de una persona de sexo femenino, de 64 años de edad, boliviana, residente en Italia de donde llegó días antes.

El caso de Santa Cruz, también una persona de sexo femenino, de 60 años de edad, proveniente también de Italia. A partir de ahí el brote se expandió de manera exponencial a todo el territorio nacional. (3)

En el marco de la Constitución Política del Estado, artículo 18 en el cual se menciona que el Estado garantiza la inclusión y el acceso a la salud de todas las personas, al igual que en cumplimiento del Decreto Supremo 4200 y las competencias según los niveles establecidos en la Ley N°031, Ley Marco de Autonomías y descentralización “Andrés Ibáñez”; el Gobierno Central se encuentra realizando grandes esfuerzos, con la finalidad de poder mejorar la capacidad de respuesta del Sistema de Salud frente al COVID-19.

El 30 de enero del 2020 con más de 9,700 casos confirmados de 2019-nCoV en la República Popular China y 106 casos confirmados en otros 19 países, el Director General de la OMS, declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional. (ESPII) En fecha 26 de febrero 2020, la Organización Panamericana de la Salud (OPS), emitió Alerta Epidemiológica para América Latina sobre el nuevo coronavirus, el mismo se extendió a la región, presentando un caso positivo confirmado en Brasil el 25 de febrero 2020. Es así como el 11 de marzo, tras una evaluación de la situación a nivel mundial, la OMS lo declara como pandemia. La OMS en colaboración y consulta con la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) y la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), ha denominado la enfermedad como COVID-19, abreviatura, por sus siglas en inglés, de “Enfermedad por Coronavirus 2019”. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), autoridad global para la designación de nombres a los virus, ha denominado a éste como SARS-CoV-2. (5)

La pandemia de COVID-19 ha causado daños de magnitud a nivel mundial en las dimensiones de salud, social y económicas tanto a nivel familiar como estatal, por lo que contar con vacunas seguras y eficaces va a contribuir a la reducción del número de casos de hospitalizaciones y fallecimientos relacionados con la infección por el COVID-19, así como restaurar las actividades sociales y económicas de Bolivia.

En los últimos años, se han producido importantes adelantos tecnológicos que permiten acceder a nuevas vacunas con posibilidades de hacer frente a más enfermedades que afectan a la población, las vacunas anti COVID 19. Actualmente están en estudio varias opciones de vacunas contra el SARS-CoV-2/COVID-19 a nivel mundial, de las cuales hay 63 vacunas candidatas que ya han iniciado evaluación clínica y 174 están en evaluación preclínica. Esta información se encuentra en constante actualización y está disponible en la página oficial de la OMS. (3)

Así también el uso de métodos de secuenciación profunda, que no requieren información previa sobre el agente que se busca, y el aislamiento en cultivo de células, seguido de microscopía electrónica y de secuenciación profunda, demostró que se trataba de un agente viral nuevo, perteneciente al grupo de los coronavirus, y fue inicialmente llamado 2019-nCoV (novel coronavirus de 2019), genéticamente relacionado, pero distinto al agente del SARS (1).

El Covid-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus conocido como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Después de días a semanas del inicio de los síntomas se desarrollan anticuerpos IgM e IgG detectables en la mayoría de las personas infectadas. Es incierto el por qué algunos pacientes parecen no desarrollar una respuesta inmune humoral, como se refleja en la falta de anticuerpos detectables.

A esta incertidumbre se suma la relación poco clara entre la respuesta de anticuerpos más altos. Sin embargo, la detección de anticuerpos y títulos más altos no siempre se correlacionan con la mejoría clínica en COVID-19. Además, los síntomas de Covid-19 leve pueden resolverse antes de la seroconversión (como se refleja en IgM e IgG

detectables), Aunque en general los anticuerpos IgM e IgG detectables han precedido las disminuciones en la carga viral de SARS-Cov-2. (6)

Lo que parece más seguro es que la carga viral generalmente alcanza su punto máximo en la fase temprana de la enfermedad, y luego disminuye a medida que se desarrollan anticuerpos y los títulos de anticuerpos aumentan en las siguientes 2 a 3 semanas posteriores. Es así que lo que queda por determinar es si una respuesta IgG robusta se corresponde con inmunidad. Sin embargo, a corto plazo se pueden identificar posibles recurrencias para determinar si se puede confirmar la recurrencia, es por ello que la respuesta inmune al COVID-19 no se comprende en su totalidad y faltan datos definitivos sobre la inmunidad post infección. (6)

Sin embargo, últimos estudios revelan que aquellas personas que se recuperaron de Covid-19 tienen un riesgo sustancialmente menor de reinfección con SARS-CoV-2. No obstante, se ha informado de que los niveles de anticuerpos séricos anti –SARS-CoV2 disminuyen rápidamente en los primeros meses después de la infección, lo que genera preocupación por la posibilidad de que no se generen células plasmáticas de médula ósea de larga vida fuente persistente y esencial de anticuerpos protectores, de larga duración y la inmunidad humoral contra el SARS-CoV-2 de corta duración (7)

Dada la gran variabilidad de sintomatología del COVID-19, que va desde asintomático hasta enfermedad severa con posibilidad de muerte, surge la necesidad estudiar el comportamiento de los anticuerpos desarrollados por el personal de salud, con el fin de establecer si existe prevalencia de los mismos y durabilidad de la inmunidad a COVID-19. Los anticuerpos IgG aparecen y permanecen en la sangre después de haber cursado una infección. La presencia de estos anticuerpos anti-SARS-CoV-2 indican que se tuvo contacto con el virus y que el organismo generó anticuerpos que pudieran brindar cierta protección contra COVID-19. Actualmente se desconoce la duración de la protección que ofrecen dichos anticuerpos. Se han realizado múltiples estudios de seroprevalencia, en diferentes contextos, alrededor del mundo. El objetivo de la mayoría de estos estudios es detectar pacientes asintomáticos que generaron

anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2, sin haber tenido un diagnóstico confirmatorio por rRT-PCR. Otros estudios analizan el tiempo promedio de seroconversión de los pacientes con rRT-PCR positiva y cuáles son los pacientes que no desarrollan anticuerpos IgG detectables a pesar de tener una rRT-PCR positiva. (8)

Actualmente son objeto de estudio los mecanismos de respuesta humoral ante el SARS-CoV-2 y, aunque no se conocen en detalle, existe evidencia de que la infección COVID-19 produce una respuesta inmunogénica distinta según factores dependientes del paciente y de la enfermedad (estado clínico del paciente, gravedad, duración de la enfermedad, edad, etc.). Los anticuerpos dirigidos contra la proteína S tienen capacidad neutralizante y son la diana habitual de las vacunas. La proteína N es altamente inmunogénica y los anticuerpos dirigidos contra ella, aunque no se conoce en detalle su función, suelen tener un pico alrededor de los 14 días tras el inicio de los síntomas. La duración de la inmunidad frente al SARS-CoV-2 continúa en investigación, aunque existen estudios que demuestran la disminución de la cantidad de anticuerpos a lo largo del tiempo, también existen evidencias de su permanencia.

Los anticuerpos juegan un rol esencial en la neutralización del virus y en la protección del huésped contra la reinfección viral. Los niveles de anticuerpos contra la proteína spike son particularmente importantes ya que esta gran glicoproteína trimérica alberga el dominio de unión al receptor (RBD). Este receptor facilita el acceso del SARS-CoV-2 a las células humanas al unirse a su contrarreceptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), se ha demostrado que los anticuerpos neutralizantes se dirigen al RBD. La mayoría de los estudios coinciden en que los anticuerpos IgG contra la proteína spike de SARS-CoV-2 y los antígenos RBD se detectan en la sangre en más del 90% de los sujetos a los 10-11 días posteriores al inicio de los síntomas. Sin embargo, si los niveles de IgG específicos para el antígeno del SARS-CoV-2 o, eventualmente, disminuyen. (9)

## **2. Situación problemática**

La pandemia de COVID-19 afecta a todos, pero no por igual. Las consecuencias son

diferentes según las condiciones de vulnerabilidad individual y social, y también de acuerdo con las capacidades personales e institucionales para afrontarla de manera eficaz, y los anticuerpos juegan un rol esencial en la neutralización del virus y en la protección del huésped contra la reinfección por el virus.

Los anticuerpos son uno de los componentes más importantes de la respuesta inmunitaria contra las infecciones. Hasta el momento, poco se conoce sobre la contribución de éstos en la protección contra el virus SARS-CoV-2 que produce la enfermedad COVID-19, causante de la actual pandemia. Determinar la presencia y los niveles de anticuerpos contra el virus en la población, permitirá conocer qué personas han sido infectadas, aunque no hayan presentado síntomas y podría ser de utilidad para saber si las personas que tienen ciertos niveles de anticuerpos ya se encuentran protegidas contra la enfermedad. (32)

Un estudio por investigadores de la Escuela de Medicina Icahn en Mount Sinai (EUA), demostró que anticuerpos de tipo IgG, IgM e IgA dirigidos contra la proteína S del SARS-CoV-2 son generados en pacientes infectados con el virus. Adicionalmente, dichos anticuerpos son detectables tan pronto como tres días después de la aparición de síntomas. Estos resultados han sido depositados en un repositorio público de datos científicos y aún están en espera de ser sometidos a revisión por la comunidad científica. (33)

La gran mayoría de los afectados producen anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2. Sin embargo, aún continúa siendo objeto de estudio su declinación y su desaparición, si la presencia de dichos anticuerpos confiere inmunidad contra las reinfecciones y cuál debería ser el umbral de protección. (34)

El identificar los anticuerpos IgG anti SARS CoV 2 y su relación con los antecedentes de riesgo en los pacientes con Covid-19 del Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz, permitirá realizar un seguimiento de la evolución de la enfermedad y proveerá información que permitirá diseñar y optar estrategias de manejo de la pandemia, tanto desde el punto de vista de implementar medidas adecuadas para la vacunación como

enfrentar las características propias de la enfermedad, en esa población

### **3. Formulación del problema de investigación**

¿Cuál es la prevalencia de Ac IgG anti SARS-CoV-2, detectados mediante quimioluminiscencia y sus factores asociados, en pacientes post Covid 19, que acuden al Centro de Salud Integral “Nicolás Ortiz” de Yotala, agosto y septiembre de 2021?

### **4. Justificación**

El presente trabajo surge por la situación actual en la se vive en el mundo. El Covid-19 es un nuevo tipo de coronavirus originado en Wuhan, China, que posteriormente se extendió por todo el mundo declarándose como una enfermedad pandémica de reciente aparición afectando al mundo entero en poco tiempo, saturando los sistemas de salud.

Los anticuerpos son uno de los componentes más importantes de la respuesta inmunitaria contra las infecciones y hasta el momento, poco se conoce sobre la contribución en la protección contra el virus SARS-CoV-2 que produce la enfermedad de Covid-19, causante de la actual pandemia.

La información publicada sobre los anticuerpos anti SARS-CoV-2 y factores asociados que esta enfermedad produce es muy limitada. Por tanto, se puso en marcha una iniciativa para realizar este estudio con el fin de identificar los factores implicados en el desarrollo de estas complicaciones.

El propósito de la presente investigación es el de detectar anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 en la población de Yotala, que permitirá conocer que personas han sido infectadas, aunque no hayan presentado síntomas y podría ser de utilidad, para saber si las personas que presenten diferentes concentraciones de anticuerpos se encuentran protegidas contra la enfermedad, para así establecer protocolos, para desarrollar estudios a futuro, de la cinética de los anticuerpos, información muy importante y poder comprender de manera más amplia la respuesta inmune al SARS

– CoV-2.

Se ha estudiado a nivel mundial la presencia de anticuerpos en la sangre (suero o plasma) contra el virus causante de COVID-19, especialmente a partir de pasados los primeros meses desde la aparición de los casos más tempranos. Sin embargo, hay escasa evidencia sobre seroprevalencia y persistencia de anticuerpos en población rural del Municipio de Yotala del departamento de Chuquisaca.

## **5. Objeto de estudio**

Los Anticuerpos IgG anti SARS - CoV-2.

## **6. Campo de acción**

Detección de Ac. IgG anti SARS-CoV-2, post Covid-19.

## **7. Hipótesis**

La prevalencia de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2, mediante quimioluminiscencia en pacientes post Covid 19, que acuden al Centro de Salud Integral “Nicolás Ortiz” de Yotala, durante los meses de agosto a septiembre de 2021, es superior al 50% y está relacionada a factores de edad, sexo, ocupación, cefalea, fiebre, dolor de garganta y muscular, pérdida del olfato y del gusto, tos seca, dificultad para respirar y rinorrea.

## **8. Objetivos**

### **8.1. Objetivo general**

Determinar la prevalencia de Ac. IgG anti SARS-CoV-2, detectados mediante quimioluminiscencia y sus factores asociados en pacientes post Covid-19, del Centro de Salud Integral “Nicolás Ortiz” de Yotala, agosto - septiembre de 2021.

## **8.2. Objetivos específicos**

- Caracterizar los aspectos sociodemográficos: sexo, edad y ocupación de los pacientes post COVID-19 que fueron admitidos en el Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz.
- Identificar la sintomatología de los pacientes post COVID-19.
- Describir los factores clínicos de los pacientes post COVID-19.
- Detectar anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 en pacientes post COVID-19 mediante quimioluminiscencia.
- Asociar la presencia de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2 con aspectos sociodemográficos, factores sintomatológicos y clínicos que presentaron los pacientes post Covid-19.

## **9. Diseño metodológico**

### **9.1. Alcance de la investigación**

La investigación tiene un alcance descriptivo y analítico ya que establece la asociación entre el anticuerpo IgG anti SARS-CoV-2 y las variables sociodemográficas, sintomatologías y clínicas en pacientes post Covid-19 del Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz del Municipio de Yotala, durante agosto y septiembre - 2021.

### **9.2. Tipo de investigación**

El tipo de investigación es observacional, descriptivo, analítico y transversal.

Observacional, no existe intervención del investigador; los datos reflejan la evolución natural de los eventos, ajena a la voluntad del investigador.

Descriptivo, porque se determinó valores a partir de datos existentes sin intervención del observador. Se describió las características sociodemográficas, sintomatologías y clínicas de los pacientes post Covid-19.

Analítico, porque en este estudio se determinó la asociación entre los anticuerpos IgG

y factores de riesgo en pacientes post Covid-19 del Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz.

Transversal, la investigación se realizó en el Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz en un lapso de tiempo de agosto a septiembre de 2021.

### **9.3. Métodos**

**Método deductivo.** Es el razonamiento mental que conduce de lo general a lo particular permitiéndonos adquirir conocimientos del anticuerpo IgG contra el coronavirus Covid-19 y relacionarlo con los factores de riesgo.

**Método bibliográfico.** Se utilizó para elaborar el marco teórico de la investigación.

**Método estadístico.** Se utilizó para procesar datos de la ficha epidemiológica y el libro de registro del laboratorio, realizando la tabulación de los datos y hacer mediciones con estos.

### **9.4. Técnicas**

La técnica utilizada para el análisis fue documental, porque se obtuvieron los datos de fuente de información secundaria, que fue la ficha de vigilancia epidemiológica de la población post Covid-19 del Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz, de Yotala.

### **9.5. Instrumentos de investigación**

Los instrumentos que se utilizaron fueron la ficha de vigilancia epidemiológica post Covid – 19, la cual permitió recabar información como, antecedentes epidemiológicos, datos clínicos, enfermedad de base y también se utilizó el libro de registro del laboratorio en el Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz, de Yotala.

### **9.7. Población**

Personas mayores de 18 años que asisten al Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz del Municipio de Yotala, entre agosto y septiembre del 2021, con prueba PCR positiva,

para Covid-19.

## **9.8. Muestra**

No se efectuó muestreo probabilístico, se trabajó con toda la población.

## **9.9. Criterios de inclusión y exclusión**

### **9.9.1. Criterios de inclusión**

- Población mayores 18 años.
- Pacientes Post COVID-19.
- Pacientes de ambos sexos.

### **9.9.2. Criterios de exclusión**

Pacientes vacunados

- Población que no presenta la enfermedad de Covid-19
- Pacientes que no deseen colaborar con el trabajo de investigación

## 9.10. Procedimientos e identificación de variables

Tabla N° 1

### Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad Medida	Instrumento
IgG	Las IgG o gammaglobulinas es el tipo de anticuerpo que más abunda en el cuerpo. Se encuentra en la sangre y en otros fluidos, y brinda protección contra las infecciones bacterianas y víricas. La IgG puede tardar un tiempo en formarse después de una infección o vacunación.	Según resultado laboratorial obtenido de pacientes con Covid-19	IgG > 10 U/ml IgG < 10 U/ml	Registro del Laboratorio
Sexo	Condición biológica que define al hombre y a la mujer	Género asignado en la ficha de registro	Masculino Femenino	Ficha epidemiológica
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Número de años vividos asignado en la ficha de registro	Años	Ficha epidemiológica
Ocupación	La ocupación de una persona hace referencia a lo que ella se dedica; a su trabajo, empleo, actividad o profesión, lo que le demanda cierto tiempo	Según registro que el paciente post Covid-19 menciona en la ficha epidemiológica	Personal de salud Otros	Ficha epidemiológica
Contacto con paciente Covid-19 (+)	Contacto de casos confirmados o infectados con COVID-19	Según registro que el paciente post Covid-19 menciona en la ficha epidemiológica	No Si	Ficha epidemiológica
Cefalea	Sensación dolorosa en cualquier parte de la cabeza, que va desde un dolor agudo a un dolor leve y puede ocurrir con otros síntomas	Sintomatología referida por el paciente descrita en la ficha clínica	No Si	Ficha epidemiológica
Fiebre	Es el aumento temporal en la temperatura	Se tomó de la medición de la	No	Ficha

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad Medida	Instrumento
	del cuerpo mayor a 38°C en respuesta a alguna enfermedad o padecimiento	ficha clínica revisada	Si	epidemiológica
Dolor de garganta	El dolor de garganta es malestar, carraspera o irritación de la garganta	Sintomatología referida por el paciente descrita en la ficha clínica	No Si	Ficha epidemiológica
Dolor muscular	Las mialgias o dolores musculares consisten en dolores o molestias que pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo	Se tomó de la medición de la ficha clínica revisada	No Si	Ficha epidemiológica
Pérdida del olfato	El deterioro del olfato, anosmia es la pérdida total o parcial o la percepción anormal del sentido del olfato.	Sintomatología referida por el paciente descrita en la ficha clínica	No Si	Ficha epidemiológica
Pérdida del gusto	Síntoma semiológico que denota alguna alteración en la percepción relacionada con el sentido del gusto, Disgeusia.	Sintomatología referida por el paciente descrita en la ficha clínica revisada	No Si	Ficha epidemiológica
Tos seca	Reflejo que mantiene despejada las vías respiratorias	Sintomatología referida por el paciente descrita en la historia clínica	No Si	Ficha epidemiológica
Dificultad para respirar	La dificultad para respirar, conocida en medicina como disnea, a menudo se describe como una opresión intensa en el pecho, falta de aire, dificultad para respirar, falta de aliento o una sensación de ahogo	Sintomatología referida por el paciente descrita en la historia clínica	No Si	Ficha epidemiológica
Rinorrea	La rinorrea, o goteo nasal, sucede cuando un exceso de líquido fluye por la nariz.	Sintomatología referida por el paciente descrita en la historia clínica	No Si	Ficha epidemiológica

**Fuente:** Elaboración propia

# CAPÍTULO I

## MARCO TEORICO Y CONTEXTUAL

### 1.1. Marco teórico y conceptual

#### 1.1.1. Sistema inmune

La principal función del sistema inmune es la discriminación de lo propio/no propio. Esta habilidad para distinguir lo propio de lo no propio es necesaria para proteger al organismo de invasores patógenos y para eliminar células propias modificadas o alteradas como las células malignas. Ya que los patógenos se pueden replicar intracelularmente (virus y algunas bacterias y parásitos) o extracelularmente (la mayoría de las bacterias, hongos y parásitos), los diferentes componentes del sistema inmune han tenido que evolucionar para protegernos de estos diferentes tipos de patógenos. Es importante recordar que la infección con un organismo no necesariamente significa enfermedad, ya que en la mayoría de los casos el sistema inmune es capaz de eliminar la infección antes de que ocurra la enfermedad. La enfermedad se presenta solo cuando la infección es muy severa, cuando la virulencia del organismo es grande o cuando la inmunidad está comprometida. Aunque el sistema inmune, en su mayor parte, tiene efectos benéficos, puede también tener efectos nocivos. Durante la inflamación producida en respuesta a un organismo invasor puede haber irritación local y daños colaterales a los tejidos sanos como resultado de los productos tóxicos producidos por la respuesta inmune. Además, en algunos casos la misma respuesta puede dirigirse hacia los tejidos propios resultando en una enfermedad autoinmune. (14)

El sistema inmune defiende al organismo de agresiones externas permitiendo la homeostasis del mismo.

## Hay dos tipos de inmunidad:

- **Inmunidad innata:** Comprende barreras físicas (epitelios continuos, movimiento ciliar, flujo de aire, etc.), químicas (enzimas microbicidas como la lisozima de la saliva y las lágrimas, el pH ácido del estómago, las sales biliares, etc.) y microbianas (la propia microbiota saprófita de la piel, el intestino, la vagina, etc. Que dificulta el asentamiento y proliferación de microorganismos patógenos) y en segundo lugar una serie de efectores celulares y solubles (o humorales) que desarrollan una acción antimicrobiana por sí mismos y además están involucrados en la orientación de la respuesta tanto innata como adaptativa.

En general podemos considerar que en la respuesta innata frente a bacterias extracelulares tienen un papel relevante los fagocitos, las proteínas de fase aguda (producidas en el hígado por estímulo de los fagocitos) y el sistema del complemento. En el caso de una infección vírica o por bacterias intracelulares tienen mayor importancia los interferones, las células dendríticas y los linfocitos NK. Cuando se trata de una parasitación por helmintos serán reclutados eosinófilos y mastocitos. La respuesta del sistema inmune innato se caracteriza por ser rápida, inespecífica y no conferir memoria.

- **La inmunidad adaptativa:** Consta principalmente de efectores celulares: los linfocitos.

La respuesta tarda más en desarrollarse porque es específica y además genera memoria. Los linfocitos T y B son los efectores celulares que circulan por los órganos linfoides secundarios esperando activarse, al reconocer un epítipo antigénico determinado, para expandirse clonalmente y desarrollar memoria inmunológica. En general podemos decir que los linfocitos B tienen más peso en la respuesta frente a microorganismos extracelulares y linfocitos T frente a los intracelulares.

La inmunidad adaptativa puede ser de dos tipos:

- Activa: si se produce como consecuencia de una infección (natural) y en la vacunación (artificial).
- Pasiva: cuando se transfieren Ac específicos a un individuo de forma que queda inmunizado sin la participación de su propio sistema inmune (y por tanto nunca generara memoria). Esto ocurre de forma natural entre la madre y el feto (transferencia transplacentaria de IgG) y entre la madre y el lactante (Transferencia IgA a través de la leche materna). De manera artificial, puede transferirse suero de un animal inmunizado para una determinada enfermedad, a un ser humano. Esto resulta útil en infecciones potencialmente mortales como el tétanos, en la que se transfiere al enfermo suero que contiene Ac anti-toxina tetánica y así se consigue una respuesta rápida que puede salvarle la vida (11).

Ambos sistemas inmunes desarrollan la respuesta inmune que consta de 5 fases:

- **Migración de leucocitos a los sitios donde se localiza el patógeno.**

En la llamada diapédesis o paso a través de células endoteliales (en concreto emplea las "HEV" o vénulas de endotelio alto) intervienen moléculas de adhesión como selectinas (Eselectina, P-selectina, L-selectinas), citoquinas quimiotácticas (IL-8, FNT-alfa) e integrinas (ICAM-1/LFA-1, VCAM-1/VLA-4).

La quimiotaxis es el proceso por el que las células del sistema inmune se mueven hacia una zona "de peligro" gracias a receptores para moléculas que se liberan en esa zona y que por tanto están en mayor concentración (por ej. Factores del complemento como C5a son quimiotaxis que atraen leucocitos al foco).

Reconocimiento no antígeno-específico de los patógenos por macrófagos y otras células y sistemas (por ej. Complemento del sistema inmune innato).

Amplificación de la respuesta inflamatoria con reclutamiento de células efectoras específicas mediado por componentes del complemento, citoquinas, metabolitos del

ácido araquidónico y mediadores liberados por mastocitos / basófilos.

Participación de macrófagos, neutrófilos y linfocitos en la destrucción y eliminación del antígeno por fagocitosis (macrófagos y neutrófilos) o mecanismos de citotoxicidad directa (macrófagos, neutrófilos y linfocitos) (11).

- **Las características del sistema inmune son:**

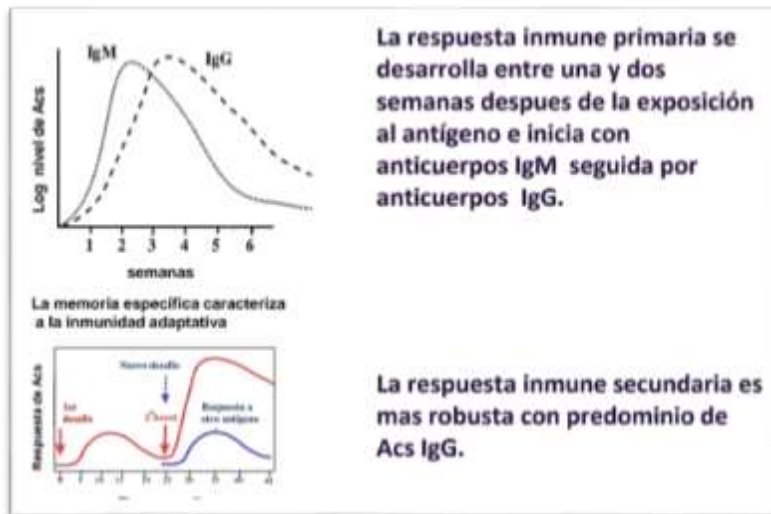
Especificidad: los diferentes Antígenos, e incluso porciones de ellos, darán lugar a respuestas inmunes específicas.

Diversidad: la variedad de Antígenos que pueden ser conocidos por el sistema inmune es elevadísima.

Clonalidad: un linfocito prolifera cuando entra en contacto con el Antígenos que reconoce específicamente, es decir, se divide para dar lugar a clones que expresan receptores idénticos para el mismo antígeno.

Memoria: La primera vez que un antígeno se ponen contacto con el organismo se produce una respuesta primaria. La segunda vez y sucesivas que este mismo antígeno estimula el sistema inmune tiene lugar una respuesta secundaria que es más rápida, intensa, eficiente y duradera que la primaria. Esto se debe a la presencia de linfocitos de memoria que permanecen después del primer contacto con un antígeno determinado. La memoria inmunológica es el fundamento de las vacunas. (11).

**Figura N° 1**  
**Respuesta inmune humoral**



**Fuente:** [https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/JoselgnacioSantos\\_analisis.pdf](https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/JoselgnacioSantos_analisis.pdf)

La respuesta inmunitaria adaptativa constituye un mecanismo de defensa anti infecciosa de los vertebrados que se desencadena frente a las proteínas o polisacáridos microbianos, que son reconocidos como extraños (antígenos).

**Tiene dos ramas efectoras:**

1. La humoral, que da lugar a la producción de anticuerpos.
2. El celular, que consiste en la activación de diversas células con funciones defensivas, como los macrófagos y las células citocidas. (14)

Otros mecanismos de defensa son inducidos o estimulados por la exposición a sustancias extrañas, son específicos para distintas macromoléculas y aumentan en magnitud y capacidad defensiva con cada exposición sucesiva a una macromolécula en particular. Estos mecanismos constituyen inmunidad específica o adquirida. Los principales elementos implicados son los linfocitos (B y T), las células presentadoras de antígeno (células dendríticas, macrófagos, monocitos, etc.) y los anticuerpos o

inmunoglobulinas producidas por los linfocitos B, así como el sistema de complemento y las citocinas, que van a organizar y coordinar el comportamiento de los componentes celulares.

Hay sistemas, como el del complemento, que puede actuar tanto en la inmunidad natural como en la específica, por eso la clasificación principal está basada en la naturaleza de los componentes que intervienen en el mecanismo, dividiendo el estudio en elementos humorales y celulares (14).

#### **1.1.1.1. Elementos humorales en la respuesta inmune**

##### **Anticuerpos**

Los anticuerpos o inmunoglobulinas son productos de las células B, capaces de unirse de forma específica a un fragmento de antígeno.

Un antígeno es toda estructura que es reconocida por el sistema inmunológico. Si además el antígeno es capaz de producir una respuesta inmune específica se denomina inmunógeno. No solo se reconocen sustancias ajenas a nuestro organismo, lo que es propio también es siempre reconocido, pero no es atacado, pues existe un sistema de control que permite que no se elimine. En la autoinmunidad, el sistema inmune pierde la tolerancia a determinados antígenos propios de modo que reaccionan ante lo propio como si fuera extraño.

Un antígeno corresponde químicamente a una proteína, glúcido o glucoproteína. Es, por tanto, una estructura relativamente grande. Dentro de esta estructura global las partes que son reconocidas de forma específica se denominan epítomos o determinantes antigénicos.

Hay sustancias antigénicas que no son capaces por sí solas de provocar una respuesta inmune, son los denominados haptenos (es el caso de muchos fármacos). Si estos haptenos se combinan con una proteína transportadora o carrier, adquieren la capacidad inmunógena (13).

Las respuestas de anticuerpos primarias son el resultado de la activación de las células B, previamente no estimuladas, mientras que las respuestas secundarias se deben a la estimulación de clones expandidos de células de memoria. La respuesta secundaria está caracterizada por una producción más rápida y más abundante de anticuerpos, así como por el aumento de la afinidad media de estos anticuerpos.

Los anticuerpos se producen en una forma asociada a la membrana y en una forma secretada. La Ig de membrana, sobre la superficie de la célula B, es el receptor de la célula B para el antígeno. Los anticuerpos secretados, neutralizan los antígenos, activan el sistema de complemento y opsonizan antígenos aumentando su fagocitosis por diferentes células.

Los anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig), están formadas por cuatro cadenas de aminoácidos, dos cadenas pesadas o cadenas H (del inglés, heavy) y dos cadenas ligeras o cadenas L, que se unen entre sí por puentes disulfuro, resultando una disposición en forma de Y. Las dos cadenas H y las dos cadenas L de una molécula dada de Ig son idénticas entre sí (13).

Hay dos tipos de cadenas L, denominadas kappa ( $\kappa$ ) y lambda ( $\lambda$ ). Por otra parte existen cinco clases o isotipos de cadena H, que si determinan diferencias funcionales importantes: cadenas g1(IgG1), g2(IgG2), g3(IgG3), g4(IgG4), m(IgM), a1 (IgA1), a2(IgA2)d(IgD) y e (IgE).

A la secuencia de aminoácidos de los dominios amino terminales se les llama regiones variables (V), para distinguirlas de las regiones constantes (C), del resto de la cadena, que están más conservadas. Los tramos dentro de las regiones V que muestran una extraordinaria diversidad se llaman regiones hipervariables. Las tres regiones hipervariables de una cadena ligera y las tres regiones hipervariables de la cadena pesada, pueden mantenerse juntas en el espacio tridimensional para formar la superficie de unión al antígeno. Por esto, a las regiones hipervariables se las denomina regiones determinantes de la complementariedad (CDR, del inglés complementary – determining regions). Las diferencias de secuencia en esta región permiten distinguir

anticuerpos producidos por diferentes clones de célula B y son la base estructural del idiotipo (13).

Hay moléculas de anticuerpo diferentes en cada individuo, cada uno con una secuencia de aminoácidos única en los lugares de combinación con el antígeno.

El tratamiento de la molécula de Ig con la enzima digestiva papaína escinde ésta en tres fragmentos, dos idénticos (Fab) y un tercero (Fc). El fragmento Fc o fragmento cristalizante contiene la mayor parte de la región constante de las dos cadenas pesadas, incluyendo los enlaces disulfuro de la región denominada bisagra; y ejerce importantes funciones. Diferentes isotipos de anticuerpos se unen a receptores de Fc sobre los eosinófilos, los mastocitos y las células agresoras naturales, y estimulan sus funciones al unirse al antígeno.

Otros receptores de Fc de las células epiteliales y placentarias median el transporte transepitelial de los anticuerpos IgA e IgG respectivamente (13).

## **Funciones de las inmunoglobulinas**

### **Las principales funciones de las inmunoglobulinas son:**

- Inmovilización. Los anticuerpos pueden unir los flagelos de una bacteria para inmovilizarla y disminuir su capacidad invasora.
- Neutralización. Los anticuerpos reaccionan con toxinas o con partículas virales, para impedir su fijación a membranas celulares.
- Activación de la fagocitosis. La unión de un anticuerpo de la clase de IgG a los receptores especiales que para ellos tienen los fagocitos refuerza su capacidad de actuar como opsonina.
- Activación del complemento para incrementar la inflamación y la fagocitosis.
- Protección del feto por el traspaso de anticuerpos IgG de la madre al feto a través de la placenta. En el niño lactante, por el paso de IgG e IgA en el calostro y en la leche.

- Incremento de la quimiotaxis por la activación del complemento que genera la liberación de moléculas C5a.

Incremento de la actividad citotóxica de Mos y NKs, por medio del mecanismo conocido como citotoxicidad mediada por anticuerpos. Gracias a este mecanismo, los anticuerpos, al unirse a los receptores FcY RIIIA de estas células, establecen puentes entre el microorganismo que ha sido cubierto por anticuerpos y la célula citotóxica (35).

### **Catabolismo y control de la producción de inmunoglobulinas**

La concentración plasmática de las inmunoglobulinas es el resultado del balance entre su producción y su destrucción. La IgA es catabolizada cuatro a cinco veces más rápido que la IgG, por lo tanto, su concentración plasmática es mucho menor. La IgD desaparece del plasma muy rápidamente después de ser producida, y es una de las proteínas plasmáticas de más corta vida.

La producción de anticuerpos se frena una vez que se ha logrado el nivel necesario. El control de esta producción se regula por medio de receptores Fc presentes en algunas poblaciones de linfocitos, que cuando se saturan con moléculas de Inmunoglobulina generan señales que frenan a las células plasmáticas (35).

### **Control genético de la producción de inmunoglobulinas**

Origen de la diversidad de los anticuerpos. El número de anticuerpos con distinta especificidad es del orden de  $10^5$  a  $10^8$ , lo cual es una de las características más extraordinarias de la respuesta inmune específica. Inicialmente se consideró que el antígeno le enseñaba al organismo a producir una molécula complementaria, sirviéndole de molde sobre el cual se formaba el anticuerpo. Hoy se sabe que la diversidad de las regiones variables se origina por la recombinación somática de más de 765 genes, y que la diversidad se incrementa por medio de mutaciones y recombinaciones ocurridas durante el desarrollo evolutivo del sistema inmune (35).

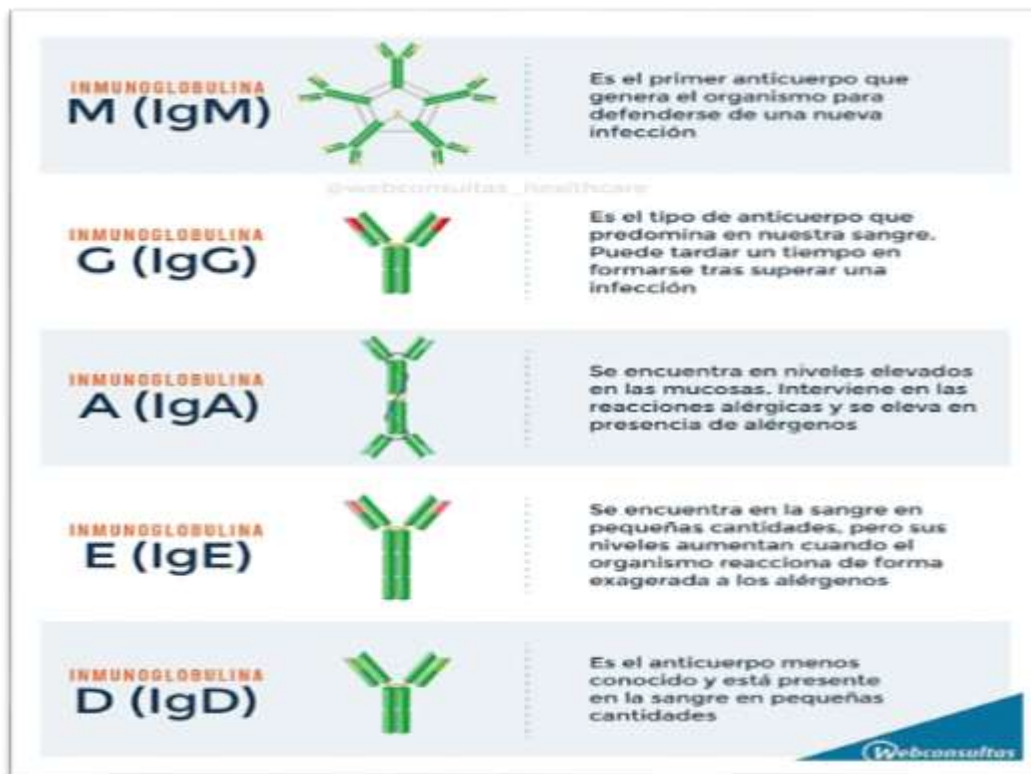
## Reacciones antígeno – Anticuerpo in vivo

Especificidad de la reacción antígeno anticuerpo. Los anticuerpos son específicos para cada antígeno. Variaciones mínimas en la constitución del Antígeno van a inducir la producción de anticuerpos diferentes. La sola sustitución de un aminoácido puede ser suficiente para que una molécula antigénica no sea reconocida por un anticuerpo (35).

### 1.1.1.2. Clases de anticuerpos

Según el tipo de cadena H que posean las inmunoglobulinas, se dividen en 5 clases con propiedades distintas (13).

**Figura N° 2**  
**Tipos de anticuerpos**



**Fuente:** [www.webconsultas.com](http://www.webconsultas.com)

IgM: se producen en la respuesta inmunitaria primaria. Son formas arcaicas de elevado

peso molecular se secretan a la circulación en forma pentamérica, activan fácilmente el sistema de complemento y actúan como opsoninas (recubren al agente extraño y facilitan su fagocitosis por los macrófagos).

IgA: es el anticuerpo predominante en las secreciones seromucosas y constituye la defensa ante las infecciones bacterianas. No atraviesa la placenta, pero puede transmitirse al recién nacido en el calostro. Los eosinófilos pueden utilizar la IgA para dirigir la ADCC (13).

IgD: minoritaria en el plasma, se encuentra en las mucosas y en las membranas de los linfocitos B, por lo que parece jugar un papel importante en la diferenciación linfocitaria inducida por antígeno.

IgE: también escasa en el plasma, aparece en la membrana de basófilos y mastocitos, juega un papel importante en las reacciones de hipersensibilidad inmediata, anafilaxia y también reacciones parasitarias. La interacción de las IgE de la superficie celular con un alérgeno induce la degranulación de los mastocitos, liberando sustancias farmacológicamente activas, como la histamina, prostaglandinas y otros intermediarios de la respuesta inflamatoria. (13)

IgG: Son las más abundantes. Existen al menos cuatro subclases de IgG. Predominan en la respuesta inmunitaria secundaria y tienen actividad antitoxina. Activan el sistema de complemento facilitando así la fagocitosis. Atraviesan la placenta, por lo que confieren inmunidad al neonato. Median la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo o ADCC que es un proceso lítico que ejercen varias poblaciones celulares, diferentes a los linfocitos T citolíticos, como neutrófilos, eosinófilos, monocitos y especialmente los NK (células agresoras naturales o Natural killer), y que requiere para la muerte de la célula diana que esta esté recubierta por IgG específica (14).

La IgG Constituye el 85% del total de las inmunoglobulinas presente en el plasma. La mayor parte de los anticuerpos producidos contra bacterias Gram positivas, virus y toxinas, corresponden a esta clase de inmunoglobulinas. Su concentración plasmática

varia de 700 a 1800 mg/100 ml. Su vida media es de 15 a 35 días. Por su segmento CH2, la inmunoglobulina inicia la activación del complemento por la vía clásica. El CH3 es citofílico para los más y al unirse a ellos hace que estos sean mil veces más activos en su función fagocítica. Su bajo peso molecular les facilita el paso a los tejidos y es, por lo tanto, la más importante en la defensa contra las infecciones fuera del torrente sanguíneo.

Existen cuatro subclases que, como ya se mencionó, tienen actividad diferente para fijar el complemento; la IgG3 es la más potente biológicamente en este aspecto, seguida por la IgG1 y la IgG2, e n tanto que la IgG4 carece de la capacidad de activar el complemento por la vía clásica. Se requiere la presencia de dos moléculas próximas para activar el complemento. Los M<sub>1</sub> y M<sub>2</sub> tienen receptores para las IgG1, IgG2 e IgG3. El 70 % del total de la IgG es IgG1, 20 % Es IgG2, 7% es IgG3 y 3% es IgG4.

La producción de determinadas subclases de inmunoglobulinas depende en parte de las características de algunos antígenos. La Brucella induce la síntesis de IgG2 e IgG3, pero no la IgG1. Polisacáridos de neumococo y meningococo propician la producción de IgG2. El IFN $\alpha$  induce el paso de IgG a IgG2. La IgG3 participa en el control de los virus respiratorios y de la Moraxella Catarrhalis. Los eritrocitos heterólogos inducen la producción de IgG1 e IgG2 pero no de IgG3. La deficiencia congénita de la producción de IgG2 se acompaña de una mayor susceptibilidad a infecciones por gérmenes encapsulados, que tienen polisacáridos en su pared, como el neumococo.

La IgG4 es una subclase que representa normalmente el 5% de la IgG total. Aun cuando tiene 95% de homología con las otras subclases de IgG, difiere estructuralmente en el segundo segmento constante, alteraciones que dificultan o impiden la unión a ella del factor C1q del complemento.

Tiene además la curiosa característica de contar con una capacidad limitada de unir sus fragmentos FAb a antígenos, por lo cual no pueden formar complejos inmunes. Por esta característica se le había tenido como una inmunoglobulina inflamatoria. Recientemente se ha logrado esclarecer la etiopatogenia de diferentes síndromes

conocidos desde hace varios años, y que afectan las vías biliares, glándulas salivares, tejido periorbital, riñones, pulmón meninges, aorta y páncreas, alguno de los cuales se ha conocido como síndrome de Mikulicz, tumor de Kuttner y tiroiditis de Riedel. En todos ellos está implicada la IgG4 (35).

### **1.1.2. Inmunidad Frente a los Virus**

Los virus son microorganismos intracelulares obligados que usan componentes del ácido nucleico y la maquinaria sintética de proteínas del anfitrión para replicarse y diseminarse. Los virus suelen infectar a varios tipos celulares usando moléculas celulares normales de la superficie como receptores para entrar en las células. Tras entrar en las células, el virus puede causar una lesión tisular y enfermedad por cualquiera de diversos mecanismos. La replicación vírica interfiere con la síntesis y función de las proteínas celulares normales, y lleva a la lesión y, finalmente, a la muerte de la célula infectada. Esto da lugar a un tipo de efecto citopático del virus, y se dice que la infección es lítica, porque se lisa la célula infectada. El virus también puede causar infecciones latentes, lo que se expondrá más adelante. Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas frente a los virus pretenden bloquear la infección y eliminar las células infectadas. La infección se impide con interferones del tipo I como parte de la inmunidad innata, y los anticuerpos neutralizadores contribuyen a la inmunidad adaptativa. Una vez que se establece la infección, las células infectadas son eliminadas por los linfocitos NK en la respuesta innata y los linfocitos citotóxicos (CTL) en la respuesta adaptativa (14).

#### **1.1.2.1. Inmunidad innata frente a los virus**

Los principales mecanismos de la inmunidad innata contra los virus son la inhibición de la infección por los interferones del tipo I y la muerte de las células infectadas por los linfocitos NK. La infección provocada por muchos virus se asocia a la producción de interferones del tipo I en las células infectadas, especialmente en las células dendríticas del tipo plasmocitoide. Los interferones del tipo I inhiben la replicación vírica en las células infectadas y sin infectar. Los linfocitos NK matan otras células

infectadas por diversos virus y son un mecanismo importante de inmunidad contra los virus al principio de la infección, antes de que se desarrollen las respuestas inmunitarias adaptativas. La expresión de moléculas de la clase I del MHC se suspende a menudo en las células infectadas por el virus como un mecanismo de escape de los linfocitos citotóxicos CTL. Esto posibilita que los linfocitos NK maten a las células infectadas porque la falta de la clase I libera a los linfocitos NK de un estado normal de inhibición (14).

### **1.1.2.2. Inmunidad adaptativa frente a los virus**

La inmunidad adaptativa contra las infecciones víricas está mediada por anticuerpos, que bloquean la unión y entrada del virus en las células del anfitrión, y por los CTL, que eliminan la infección, matando a las células infectadas. Los anticuerpos son eficaces contra los virus solo durante el estadio extracelular de las vidas de estos microbios. Los virus pueden ser extracelulares al principio de la infección, antes de que infecten a las células del anfitrión o cuando se liberen de las células infectadas por gemación, o si las células infectadas mueren. Los anticuerpos antivíricos se unen a la cubierta vírica o a antígenos de la cápside y funcionan, sobre todo, como anticuerpos neutralizadores para impedir la unión del virus y su entrada en las células del anfitrión. De este modo, los anticuerpos impiden la infección inicial y la propagación entre las células. Los anticuerpos secretados del isotipo IgA son importantes para neutralizar los virus dentro de las vías respiratoria e intestinal. La vacunación oral contra el virus de la poliomielitis actúa induciendo una inmunidad mucosa. Además de la neutralización, los anticuerpos pueden opsonizar las partículas víricas y promover su eliminación por los fagocitos. La activación del complemento también puede intervenir en la inmunidad vírica mediada por los anticuerpos, sobre todo al promover la fagocitosis y, posiblemente, la lisis directa de los virus con envolturas lipídicas.

La importancia de la inmunidad humoral en la defensa contra las infecciones víricas se apoya en la observación de que la resistencia frente a un virus particular, inducida por infección o vacunación, es a menudo específica para ese tipo serológico (definido por

anticuerpos) del virus. Un ejemplo es el virus de la gripe, en el que la exposición a un tipo serológico no confiere resistencia frente a otros serotipos del virus. Los anticuerpos neutralizadores bloquean la infección vírica de las células y la propagación del virus de una célula a otra, pero, una vez que el virus entra en las células y comienza a replicarse en su interior, es inaccesible a los anticuerpos. Por tanto, la inmunidad humoral inducida por una infección o vacunación anterior es capaz de proteger a los sujetos de la infección vírica, pero no puede erradicar por sí misma la infección establecida (14).

La eliminación del virus que reside dentro de las células está mediada por los linfocitos citotóxicos CTL, que matan a las células infectadas. La principal función fisiológica de los linfocitos citotóxicos CTL es vigilar contra la infección vírica. La mayoría de los CTL específicos frente a los virus son linfocitos T CD8+ que reconocen péptidos víricos citosólicos, habitualmente sintetizados dentro de la célula, presentados o por moléculas de la clase I del MHC. Si la célula infectada es una célula tisular y no una célula presentadora de antígenos (APC) profesional, como una célula dendrítica, la célula infectada puede ser fagocitada por la célula dendrítica, que procesa los antígenos víricos y los presenta a los linfocitos T CD8+ vírgenes. La diferenciación completa de los CTL CD8+ requiere, a menudo, citocinas producidas por linfocitos cooperadores CD4+ o coestimuladores expresados en las células infectadas. Los linfocitos T CD8+ proliferan de forma masiva durante la infección vírica y la mayoría de las células que proliferan son específicas frente a algunos pocos péptidos víricos. Algunos de los linfocitos T activados se diferencian en CTL efectores, que pueden matar a cualquier célula nucleada infectada. Los efectos antivíricos de los CTL se deben, sobre todo, a la muerte de las células infectadas, pero otros mecanismos son la activación de las nucleasas dentro de las células infectadas que degradan los genomas víricos y la secreción de citocinas, que activa los fagocitos y puede tener cierta actividad antivírica. La importancia de los CTL en la defensa contra la infección vírica se ha demostrado por la mayor propensión a tales infecciones en los pacientes y los animales que carecen de linfocitos T, y por la observación experimental de que

puede protegerse a los ratones contra algunas infecciones víricas mediante transferencia adoptiva de CTL específicos frente al virus y restringidos por la clase I. Además, muchos virus son capaces de alterar sus antígenos de superficie, como las glucoproteínas de la cubierta, y de escapar así al ataque de los anticuerpos. Sin embargo, las células infectadas pueden producir algunas proteínas víricas que son invariantes, de manera que la defensa mediada por los CTL continúa siendo eficaz contra tales virus. En las infecciones latentes, el ADN vírico persiste en las células del anfitrión, pero el virus no se replica ni mata a las células infectadas. La latencia es, a menudo, un estado de equilibrio entre la infección y la respuesta inmunitaria. Se generan CTL que pueden controlar la infección, pero no erradicarla. Como resultado de ello, el virus persiste en las células infectadas, a veces durante toda la vida del sujeto. Cualquier deficiencia en la respuesta inmunitaria del anfitrión puede dar lugar a la reactivación de la infección latente, con la expresión de genes víricos que son responsables de los efectos citopáticos y de la propagación del virus. Estos efectos citopáticos pueden abarcar la lisis de las células infectadas o la proliferación incontrolada de las células. Tales infecciones latentes son frecuentes con el virus de Epstein-Barr y otros virus ADN de la familia de los herpesvirus (14).

En algunas infecciones víricas, la lesión tisular puede deberse a los CTL. Un modelo experimental de una enfermedad en la que el trastorno se deba a la respuesta inmunitaria del anfitrión es la infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica (VCML) en los ratones, que induce una inflamación de las meninges de la médula espinal. El VCML infecta las células meníngeas, pero no es citopático ni daña las células infectadas directamente. El virus estimula el desarrollo de CTL específicos frente al virus que matan a las células meníngeas infectadas durante un intento fisiológico de erradicar la infección. Por tanto, la meningitis aparece en ratones normales con sistemas inmunitarios intactos, pero los ratones con una deficiencia de linfocitos T no sufren la enfermedad y, en cambio, se convierten en portadores del virus. Esta observación parece contradecir la situación habitual, en la que los sujetos con inmunodeficiencia son más sensibles a las enfermedades infecciosas que los

sujetos normales. La infección por el virus de la hepatitis B en los seres humanos muestra algunas similitudes con el VCML murino en que las personas con inmunodeficiencias se infectan, pero no presentan la enfermedad, sino que se hacen portadores que pueden transmitir la infección a personas, por lo demás, sanas. Los hígados de los pacientes con hepatitis aguda o crónica activa contienen un gran número de linfocitos T CD8+ y pueden aislarse CTL específicos frente al virus de la hepatitis y restringidos por la clase I del MHC a partir de muestras de biopsia hepática y propagarse en el laboratorio. Las respuestas inmunitarias a las infecciones víricas pueden participar en la producción de enfermedad de otras formas. Una consecuencia de la infección persistente por algunos virus, como la hepatitis B, es la formación de inmunocomplejos circulantes compuestos de antígenos víricos y de anticuerpos específicos. Estos complejos se depositan en los vasos sanguíneos y llevan a vasculitis sistémicas. Algunas proteínas víricas contienen secuencias de aminoácidos que también están presentes en algunos antígenos propios. Se ha propuesto que, gracias a esta imitación molecular, la inmunidad antivírica puede llevar a respuestas inmunitarias contra antígenos propios (14).

### **1.1.2.3. Evasión inmunitaria por parte de los virus**

Los virus han desarrollado numerosos mecanismos para evadir de la inmunidad del anfitrión.

Los virus pueden alterar sus antígenos y así dejar de ser dianas de las respuestas inmunitarias. Los antígenos afectados suelen ser las glucoproteínas de la superficie, que son reconocidas por los anticuerpos, pero los epítomos del linfocito T también pueden sufrir variaciones. Los principales mecanismos de la variación antigénica son las mutaciones puntuales y la mezcla de genomas ARN (en virus ARN), lo que lleva a una deriva antigénica y un cambio antigénico. Estos procesos tienen una gran importancia en la propagación del virus de la gripe. Los dos principales antígenos del virus son la hemaglutinina trimérica vírica (la proteína espigón vírica) y la neuraminidasa. Los genomas víricos sufren mutaciones en los genes que codifican las

proteínas de superficie y la variación que se produce como resultado de ello se llama deriva antigénica. Los genomas de ARN segmentado de los virus de la gripe que habitan normalmente en diferentes especies de anfitriones pueden recombinarse en las células del anfitrión, y estos virus con mezcla pueden diferir mucho de las cepas prevalentes. Las mezclas de los genes víricos dan lugar a cambios importantes en la estructura antigénica que se llama cambio antigénico, que crea virus distintos, como el virus de la gripe aviaria o el de la gripe porcina. Debido a la variación antigénica, un virus puede hacerse resistente a la inmunidad generada en la población por las infecciones anteriores. (14)

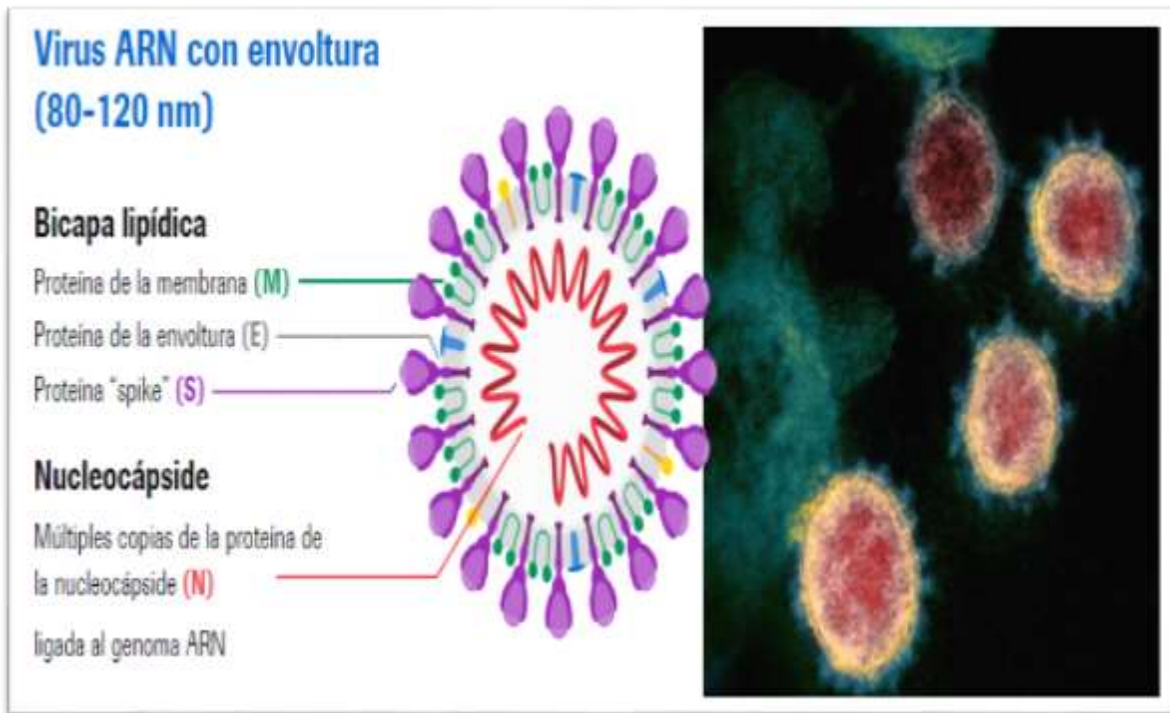
Las pandemias de gripe que se produjeron en 1918, 1957 y 1968 se debieron a diferentes cepas del virus, y la pandemia H1N1 de 2009 se debió a una cepa en la que cadenas del genoma ARN se mezclaron entre cepas endémicas en los cerdos, las aves de corral y los seres humanos. Son más frecuentes variantes víricas más sutiles. Hay tantos serotipos de rinovirus que la vacunación contra el catarro común puede no ser una estrategia preventiva factible. Algunos virus inhiben la presentación de antígenos proteínicos citosólicos asociados a la clase I del MHC. Los virus pueden producir diversas proteínas que bloquean diferentes pasos en el procesamiento, transporte y presentación del antígeno. La inhibición de la presentación del antígeno bloquea el ensamblaje y la expresión de las moléculas estables de la clase I del MHC y la muestra de los péptidos víricos. Como resultado de ello, las células infectadas por tales virus no pueden ser reconocidas ni muertas por los CTL CD8+. Como ya se ha mencionado, a los linfocitos NK los activan células infectadas, especialmente sin moléculas de la clase I del MHC. Algunos virus pueden producir proteínas que actúan como ligandos para los receptores inhibidores de los linfocitos NK y así inhiben su activación. (14)

### **1.1.3. Virología**

#### **1.1.3.1. Agente etiológico**

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: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus 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 ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos. Los coronavirus humanos circulan libremente en la población de todos los continentes, suelen causar enfermedad respiratoria leve. Se estima que producen entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave. El origen de los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, parece ser zoonótico. En particular, los betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido su fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario; dicho intermediario para el SARS-CoV fue la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos, y para el MERS-CoV fue el dromedario. Aún no es claro cuál pudo haber sido el intermediario para el SARS-CoV-2, o si pasó directamente del murciélago al humano. (4)

**Figura N° 3**  
**Esquema de SARS-CoV – 2**



**Fuente:** [https://ceydes.com/wp-content/uploads/2021/05/Screenshot\\_2.png](https://ceydes.com/wp-content/uploads/2021/05/Screenshot_2.png)

### 1.1.3.2. Estructura viral

Los coronavirus tienen forma esférica o irregular, con un diámetro aproximado de 125 nm. Su genoma está constituido por RNA de cadena sencilla, con polaridad positiva, y con una longitud aproximada de 30.000 ribonucleótidos. Poseen una cápside de simetría helicoidal, constituida por la proteína de nucleocápside (N). La proteína N es la única presente en la nucleocápside y se une al genoma viral en forma de rosario; se cree que participa en la replicación del material genético viral en la célula y en el empaquetamiento del mismo en las partículas virales. Los coronavirus tienen una envoltura lipídica con tres proteínas ancladas en ella, denominadas E (envoltura), M (membrana) y S (del inglés, spike, o espícula), la cual le da al virión (partícula infecciosa) la apariencia de una corona, y es la proteína que media la unión al receptor y facilita su fusión con la membrana celular. Las funciones de las proteínas M y E aún

no están bien establecidas, pero se considera que podrían participar en el ensamblaje y liberación del virión.

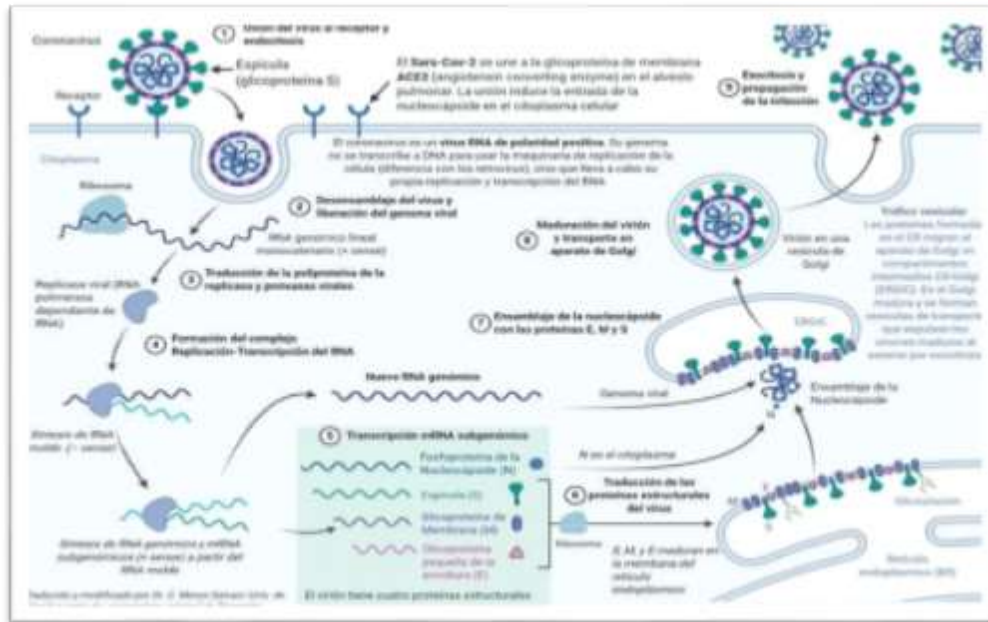
El genoma viral es notable por su extensión de aproximadamente 30 kb con 15 marcos de lectura abiertos (ORFs, del inglés, Open Reading Frames), que le permiten formar hasta 28 proteínas, un número inusualmente elevado para un virus con genoma RNA de cadena simple. La mayoría de las proteínas codificadas en dichos ORFs no hacen parte de la estructura del virión, y por lo tanto se denominan no estructurales (NS). Además, el genoma cuenta con un extremo 5' no codificante, el cual tiene un gorro o cap, y un extremo 3' con una cola de poli (A), que le permiten actuar como RNA mensajero (mRNA).

Aproximadamente las dos terceras partes codificantes del genoma hacia el extremo 5' están ocupadas por los ORFs 1a y 1b, los cuales generan poliproteínas largas, que mediante proteólisis producen una gran cantidad de proteínas no estructurales de tamaño variable. Entre estas se destacan la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), una helicasa y dos proteasas; estas últimas se encargan de partir las poliproteínas en sus fragmentos funcionales. La otra tercera parte del genoma, hacia el extremo 3', contiene los ORFs correspondientes a las proteínas estructurales (S, E, M y N) y a otras nueve proteínas pequeñas de función desconocida, que se traducen a partir de mRNAs subgenómicos.(4)

Estos virus de distribución mundial se identificaron a mediados de los años 60 y se sabe que infectan a los humanos y a una variedad de animales. En humanos, se ha demostrado que los Coronavirus (HCoV) endémicos causan infección del tracto respiratorio y gastrointestinal, con mayor frecuencia de resfrío común o similares en individuos inmunocompetentes (15-30%) siendo las cepas: 229E, OC43, HKU1 y NL63. En Wuhan-China (diciembre 2019), se identifica un nuevo beta coronavirus, denominado "Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo" (SARS-CoV-2).(15)

Figura N° 4

Ciclo replicativo intracelular del SARS-CoV-2



Fuente: Cesar Menor Salván / WWW.BIORENDER.COM

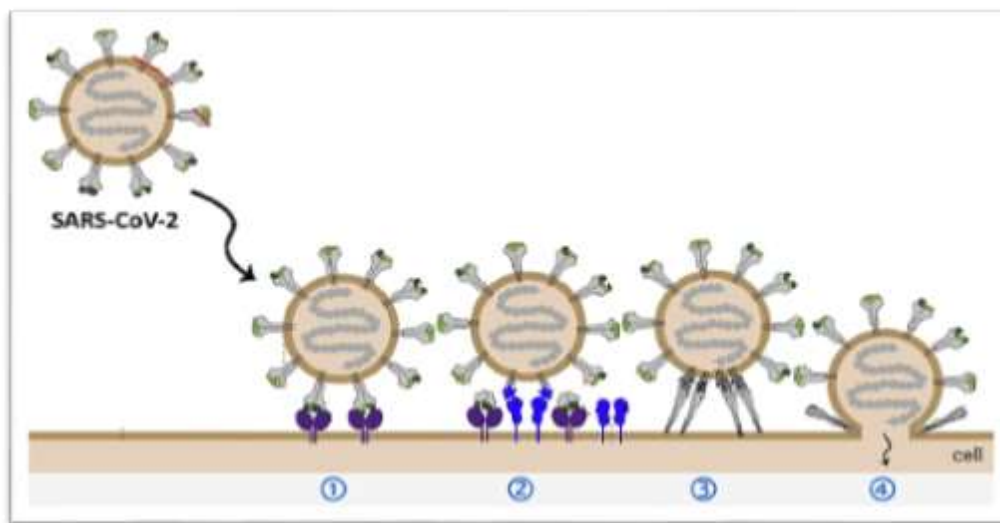
En un análisis filogenético de 103 cepas de SARS-CoV-2 de China, se identificaron dos tipos diferentes de SARS-CoV-2, designado tipo L (que representa el 70% de las cepas) y tipo S (que representa el 30 por ciento). El tipo L predominó durante los primeros días de la epidemia en China, pero representó una menor proporción de cepas fuera de Wuhan que en Wuhan. Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son inciertas. (15)

### 1.1.3.3. Replicación viral

Al llegar a la célula blanco, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La proteína S es luego clivada por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el péptido para la fusión a la membrana celular. Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es

desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción. de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. 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. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis. (4)

**Figura N° 5**  
**Estrategia de entrada en las células del SARS - CoV-2**



**Fuente:** [https://ceydes.com/wp-content/uploads/2021/05/Screenshot\\_3.png](https://ceydes.com/wp-content/uploads/2021/05/Screenshot_3.png)

Características que contribuyen a la rápida propagación, síntomas graves y altas tasas de mortalidad.

SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2 de las células a través de la proteína spike

Las proteasas de la célula huésped activan la proteína spike en el límite S1/S2. La

subunidad S1 se escinde.

- La subunidad S2 sufre un cambio conformacional.
- Fusión de la envoltura vírica con la membrana celular.

#### **1.1.3.4. Tipos de anticuerpos inhibidores del virus**

Los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 van dirigidos especialmente a la proteína spike

La actividad neutralizante es el mejor vínculo con la presunta inmunidad protectora

Los anticuerpos neutralizantes y reactivos a spike correlacionan con la protección frente al SARS-CoV-2 en modelos animales y humanos.

#### **1.1.4. Epidemiología**

A la fecha, abril 24 de 2020, se han confirmado más de 2,6 millones de casos de COVID-19 a nivel mundial, con un estimado de 180.000 muertes y más de 700.000 pacientes recuperados, números que cambian día a día, y que pueden ser monitoreados en tiempo real en el sitio web de la Universidad Johns Hopkins, o con el Worldometer.

En Bolivia el 10 de marzo de 2020 reportan don mujeres que estuvieron en Italia presentaron síntomas posteriores a su llegada al país (Departamentos de Santa Cruz y Oruro). El 15 de Marzo de 2020 se confirma el primer caso de coronavirus en el departamento de La Paz.

El 31 de marzo de 2020, la pandemia del coronavirus COVID-19 deja en Bolivia un saldo de 115 casos positivos y siete fallecidos a nivel nacional. El 7 de abril de 2020 en Bolivia el número de casos confirmados asciende a 194, descartados acumulados 1355, sospechosos 29 y 14 decesos (36).

De acuerdo con la OMS, las definiciones de los casos se establecen de la siguiente manera:

**Caso sospechoso:**

Paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), Y con historia de viaje o de residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.

Paciente con enfermedad respiratoria aguda, Y que haya estado en contacto con un caso probable o confirmado de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas.

Paciente con enfermedad respiratoria aguda severa (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria severa, como tos, disnea, etc.), Y que requiera hospitalización, Y que no tenga otra alternativa diagnóstica que pueda justificar la clínica.

**Caso probable:**

Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS-CoV-2.

Caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica.

Caso confirmado: paciente con prueba positiva de laboratorio para SARSCoV-2, sin importar su situación clínica.

Contacto: Un contacto es una persona que haya tenido exposición a un caso probable o confirmado en los dos días previos o en los 14 días posteriores al comienzo de los síntomas de este caso, de una de las siguientes formas:

- Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado a menos de un metro de distancia y por más de 15 minutos.
- Contacto físico directo con un caso probable o confirmado.
- Estar al cuidado de un paciente con enfermedad COVID-19 probable o confirmada, sin utilizar el equipo de protección adecuado.

Cualquier otra situación señalada como un riesgo a nivel local. Para disminuir la diseminación del virus SARS-CoV-2 y “aplanar la curva” epidémica, y así evitar que haya un colapso en los sistemas de atención en salud, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC (del inglés, Centers for Disease Control and Prevention), recomiendan el distanciamiento social, lo cual describen como evitar las multitudes y mantener un espacio de 2 metros, en particular con aquellos que muestren signos de la enfermedad, como tos, estornudos, fiebre o malestar general, debido a que se considera que la principal vía de transmisión del virus es de persona a persona, mediante el contacto directo, gotas de saliva, fómites, y posiblemente por aerosoles. El CDC también recomienda el lavado frecuente de las manos como medida preventiva. La permanencia viable del virus en superficies se ha estimado hasta de 3 días, dependiendo del inóculo, muy similar a la del virus causante del SARS. Recientemente se ha encontrado evidencia de excreción fecal del virus, lo cual sugiere que la transmisión por vía entero-fecal también sea posible. De igual forma, se ha reportado transmisión del virus a partir de casos asintomáticos. El periodo de incubación es variable, pero generalmente dura de 2 a 7 días, aunque a veces puede ser hasta de 2 semanas; esto sugiere un periodo de cuarentena ideal mínimo de 14 días. Se han establecido modelos matemáticos que asumen que la transmisión comienza entre 1 y 2 días antes del inicio de los síntomas. Entre los factores de riesgo para enfermedad severa y muerte, se ha encontrado que la edad avanzada es tal vez el principal. Otros factores también asociados son las comorbilidades, como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y cáncer (4).

### **1.1.5. Patogénesis**

El SARS-CoV-2 entra a la célula utilizando como receptor a la ACE2, al igual que el virus SARS-CoV, causante del SARS; sin embargo, la afinidad del SARS-CoV-2 por la ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la del SARS-CoV. La ACE2 se encuentra presente en mayores cantidades en el riñón, los pulmones y el corazón, y participa en la transformación de la angiotensina I en angiotensina 1-9, y de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores que reducen la presión arterial, con efecto protector frente a la hipertensión, la arteriosclerosis, y otros procesos vasculares y pulmonares. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II altos, y que sus niveles se correlacionan con la carga viral y el daño pulmonar.

Por otra parte, se ha observado que el SARS-CoV-2 induce la producción de daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca, con un aumento en los niveles de troponina asociados a una mayor mortalidad. La alta incidencia observada de síntomas cardiovasculares parece relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica. Se sugiere que, en gran parte, la virulencia asociada a la infección por SARS-CoV-2 es debida a su poderosa capacidad de activar una respuesta inmune, con una cascada de citoquinas inflamatorias, como uno de los mecanismos para el daño a nivel de órganos. (4)

### **1.1.6. Manifestaciones clínicas**

El curso de la COVID-19 es variable y va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal. La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras.

Los síntomas más comunes, fiebre y tos, están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos sintomáticos. La fiebre puede ser alta y prolongada, lo que se asocia a desenlace desfavorable. La tos puede ser seca o productiva con igual frecuencia, y a veces se acompaña de hemoptisis. La fatiga es común, y las mialgias y la cefalea ocurren entre el 10% y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias muy variables, desde 8% hasta más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio; la disnea puede aparecer desde el segundo día, pero puede tardar hasta 17 días, y dicha aparición tardía parece asociarse a desenlaces más graves.

Otros síntomas de afectación del tracto respiratorio alto, como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea, se presentan en menos del 15% de los casos.

Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente en los pacientes. La anorexia se manifiesta en uno de cada cuatro casos, y es más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad. Estos síntomas digestivos se correlacionan con mayor frecuencia de detección y mayor carga viral en materia fecal. Las alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia) también son frecuentes.

Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico. Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina. (4)

En las 2 últimas décadas 3 nuevos Coronavirus humanos de origen animal (zoonóticos) han sido descritos:

- Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS)

Es una neumonía atípica que apareció por primera vez en noviembre de 2002 en la provincia de Cantón, China. Se propagó a Hong Kong y Vietnam a finales de febrero de 2003, y luego a otros países a través de personas infectadas con viajes por medio aéreo o terrestre. La OMS declaró el brote de SARS contenido el 5 de julio de 2003. Un total de 8096 casos de SARS y se informaron 774 muertes en 29 países para una tasa general de letalidad de 9.6%.

**1.1.7. Epidemiología y características de los coronavirus causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2),**

**Tabla N° 1**

**Síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) y de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19)**

Agente causal	SARS-CoV	MERS-CoV	SARS-CoV-2
Género	Beta-CoV, linaje B	Beta-CoV, linaje C	Beta-CoV linaje 2B
Posible reservorio natural	murciélago	murciélago	murciélago
Posible hospedero Intermediario	Gatos de Civeta	Camello Dromedario	Pangolín?
Origen	provincia Guangdong, China	Península arábiga	Ciudad de Wuhan, China
Número total reportado	8.098	2.494 hasta jun 2020	8.155.256 a Junio16, 2020
Países afectados	29	27	Pandemia
Mortalidad	9,6%	34,4*	1,5% en < 60 años 4,5% en > 60 años*
R0	1,7-1,9	0,7	2,5
Patrones de transmisión	De animal a humano. De humano a humano.	De animal a humano. De humano a humano.	De animal a humano. De humano a humano.
Modos de transmisión	Gotitas, contacto, aerosoles	Gotitas, contacto, aerosoles	Gotitas, contacto, aerosoles
Receptor a célula humana	ACE 2*	DPP4* o CD26	ACE 2
Período de incubación	5 días (2-14)	5,2 días (1,9-14,7)	5-7 días (2-14)
Principales síntomas	Fiebre, tos seca, malestar general, disnea. Ocasionalmente diarrea	Fiebre, tos seca, malestar general, disnea. Ocasionalmente diarrea. Compromiso renal	Fiebre, tos seca, malestar general, disnea. Ocasionalmente diarrea

\* Esta estimación es tomada de WHO para SARS y MERS y Referencia para COVID-19

\*\* ACE 2: Enzima convertidora de la angiotensina humana 2; DPP4: Dipeptidil 1 pedptidasa 4 humana

**Fuente:**<http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/download/1523/1932/7408>

### **1.1.8. MERS-CoV y el MERS**

El 23 de septiembre de 2012, la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó dos casos de un síndrome respiratorio agudo con insuficiencia renal, asociado con un nuevo CoV en dos pacientes del Medio Oriente y, paralelamente, se anunció el primer caso de un nuevo coronavirus en Arabia. Por la ubicación geográfica, este nuevo cuadro clínico fue nombrado síndrome respiratorio por Coronavirus del Medio Oriente (MERS) en mayo del 2013. Con rapidez, la OMS comunicó la secuencia completa del genoma y se estableció un método diagnóstico confiable, que incluso permitió que retrospectivamente se confirmara un brote asociado al CoV-MERS, en abril del 2012 en Jordania.

Rápidamente se fueron confirmando casos en Europa y países de Oriente Medio, especialmente, del reino de Arabia Saudita, Emiratos Árabes Unidos, Jordania, Qatar, Omán, etc.

A pesar de que también se considera una zoonosis y que el origen de este coronavirus son los murciélagos, a diferencia del SARS-CoV, el hospedero intermediario son los dromedarios y, probablemente, con un salto de especie al menos 30 años atrás, de acuerdo con los estudios filogenéticos. Para el año 2015, ya se describen casos importados en varios países, fuera de la región de Oriente Medio, tanto en Europa como en Estados Unidos y Asia y, a la fecha, se ha confirmado su presencia en 27 países.

Desde el punto de vista epidemiológico, se considera que la persistencia de la epidemia está relacionada con la repetición de transmisiones de dromedarios a humanos que están en contacto frecuente con residentes en la región. Además, se amplifica de persona a persona en una transmisión que no se sostiene por un  $R_0 < 1$ , pero se asocia a brotes durante la atención en salud y grupos de contacto estrecho. La posible razón de este comportamiento puede estar relacionado con el momento de mayor transmisión (mayor excreción viral), que ocurre varios días después de presentar síntomas y, por ende, asociarse cuando ya se encuentra hospitalizado. El

periodo de incubación se estima en 5,2 días, con un rango de 1,9 a 14,7 días, y el 95% de los pacientes infectados tienen síntomas al día 12. (16)

De la misma forma que se observó en el SARS y ahora en COVID-19, en los casos de MERS hay un predominio de contagio en hombres y, aquellos que presentan una edad mayor a 60 años o comorbilidades (hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, diabetes, obesidad), tienen mayor riesgo de hospitalización y severidad clínica, asociado con un peor desenlace clínico.

En la actualidad, dado que el MERS sigue siendo una enfermedad relativamente rara sobre la que los profesionales de la salud tienen poca conciencia y escaso conocimiento, sumado a que los síntomas de la infección por MERS-CoV son inespecíficos, es posible que cuando se presente un nuevo caso, fácilmente puedan ocurrir brotes en los hospitales. Así mismo, dada la relación epidemiológica del contacto con el dromedario, el MERS seguirá circulando en aquellas áreas en las que haya contacto estrecho de humanos con dicho mamífero artiodáctilo, aunque seguirán apareciendo casos importados alrededor del mundo. (17)

### **1.1.9. SARS-CoV-2 y COVID-19**

A fines de diciembre de 2019, se produjo un brote de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, provincia de Hubei (China). Teniendo en cuenta la vigilancia establecida después del brote de SARS de 2002- 2003, en el Hospital Wuhan Jinyintan, se recogieron tres muestras de lavado broncoalveolar de un paciente con neumonía de etiología desconocida, en las que se descartó la presencia de MERS-CoV, influenza aviar, influenza y otros virus respiratorios comunes. Los ensayos de PCR en tiempo real (RT-PCR), en estas muestras, fueron positivos para un virus pan-betacoronavirus. Rápidamente, se realizó la secuenciación del genoma completo y, la alineación de la secuencia de este genoma de longitud completa de este nuevo virus con otros genomas disponibles de Beta coronavirus, mostró una relación muy cercana con la cepa Bat Cov RaTG13, similar al SARS tipo murciélago, con una identidad del 96%. El 2019-nCoV es un  $\beta$  CoV del grupo 2B y, dada la similitud encontrada con la

secuencia genética del SARS-CoV, ha sido nombrado SARSCoV-2 por la OMS. A partir de estos análisis filogenéticos, realizados con disponibilidad completa en las secuencias del genoma, los murciélagos parecen ser el reservorio del virus COVID-19 y, al parecer, los pangolines, los hospedadores intermediarios. A partir de estos casos iniciales de Wuhan, según la OMS, en la actualidad existen cerca de 8 millones de casos confirmados y 450.000 muertes, cifras que probablemente se seguirán multiplicando vertiginosamente alrededor del mundo.

Algunas características que comparte el SARS-CoV-2, con los dos descritos previamente, es la forma de transmisión (gotitas, contacto y aerosoles), posible origen zoonótico, periodos de incubación y manifestaciones clínicas.

Con la comparación entre estos tres virus se puede enfatizar que, aunque el periodo de incubación es similar, es posible que las diferencias den el periodo infectante para el SARS-CoV-2, que puede ser incluso 1 a 2 días antes de la aparición de síntomas; la posibilidad de transmisión de la población asintomática, sumado a una menor tasa de letalidad, facilita su propagación.

Aunque aún no se conoce con certeza su tasa de letalidad, modelos predictivos calculan que puede ser cercana a 1,5% en personas menores de 60 años y hasta 4,1% en los mayores de 60 años (17)

En principio, conserva ciertas similitudes con el SARS, como: el receptor de entrada a la célula (ACE 2), las manifestaciones clínicas (predominio de síntomas respiratorios y ocasionalmente gastrointestinales), más frecuente en hombres, mayor tasa de complicaciones asociadas a la edad y presencia de comorbilidades tales como hipertensión arterial, obesidad, diabetes, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo, entre otras.

Específicamente para el COVID-19, aún no sabemos cuál es la verdadera prevalencia de personas infectadas que permanecen asintomáticas; en la literatura hay una variedad de publicaciones que pueden oscilar entre 10 y 40%, dependiendo de la

metodología realizada y la población seleccionada. El verdadero espectro de la enfermedad clínica, implica determinar: las proporciones de personas infectadas que son asintomáticas; quiénes son sintomáticos, pero aparentemente (para otros) asintomáticos; quiénes tienen una enfermedad similar a la influenza, neumonía focal o compromiso respiratorio severo; y también las muertes. Lo que es consistente en todos los países. Las proporciones de gravedad han sido aproximadamente: del 80% leves a moderadas; del 15% graves; y del 5% críticas (que requieren ingreso en la UCI) (2, 29). Aproximadamente, el 5% de todas las personas infectadas requieren hospitalización. (19)

En casi todos los estudios realizados hasta la fecha, los hombres son mucho más propensos a infectarse y a tener peores resultados, en comparación con las mujeres. Robustos datos sobre el espectro de enfermedades, han surgido del experimento natural autónomo a bordo del crucero Diamond Princess, donde ocurrieron más de 700 casos entre 3.700 pasajeros (en su mayoría, mayores) y miembros de la tripulación (en su mayoría, más jóvenes). De estos casos, más de 380 fueron sintomáticos y más de 330 fueron asintomáticos (el 18% de estos casos, nunca desarrollaron síntomas); entre los casos sintomáticos, 37 requirieron cuidados intensivos y 9 fallecieron (todos tenían más de 70 años)

Hasta el 5% de los pacientes con COVID-19 han desarrollado el síndrome de dificultad respiratoria aguda. El manejo clínico involucra atención de apoyo, que incluye soporte hemodinámico, oxígeno suplementario y soporte de ventilación mecánica cuando esté indicado. Se ha demostrado claramente la hipercoagulabilidad, incluida la embolia pulmonar y el accidente cerebrovascular (hasta el 1% de los casos hospitalizados; incluso en personas jóvenes), y niveles muy elevados de dímero-D. Se ha informado de un síndrome inflamatorio multisistémico similar a la enfermedad de Kawasaki, raro pero severo, en niños y adolescentes, y se presenta con fiebre persistente, hipotensión, dolor abdominal, compromiso cardíaco y marcadores inflamatorios elevados. El tiempo de recuperación es de aproximadamente 2 semanas para personas con enfermedad leve y de 3 a 6 semanas para personas con enfermedad

grave o crítica, muchas de las cuales requieren cuidados intensivos. Las secuelas de enfermedades graves incluyen fibrosis pulmonar, lesión miocárdica, arritmias, cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca.

Por otra parte, los pacientes con COVID-19, con enfermedad típica de leve a moderada (que representan más del 90% de los casos), han demostrado que el virus con capacidad infectante no puede aislarse después de 8 días de síntomas (21).

Los datos de 129 pacientes con COVID-19 grave o crítico, muestran que la duración de la eliminación del virus infeccioso varió de 0 a 20 días (mediana de 8 días), después del inicio de los síntomas. La probabilidad de detectar virus con capacidad infectante cayó por debajo del 5% después de 15 días. Los pacientes graves o críticos, generalmente requieren 30 o más días de hospitalización y convalecencia domiciliaria prolongada. Estos nuevos datos no tienen implicaciones para el regreso al trabajo o la comunidad, para pacientes típicos. Para los pacientes con enfermedades leves, el desprendimiento de ARN viral de la saliva y las secreciones nasofaríngeas, está en su valor máximo el día del inicio de los síntomas, permanece alto durante aproximadamente 6 días, disminuye de forma significativa en la segunda semana de enfermedad y, generalmente, cesa en el día 14.

El máximo de duración de la prueba de PCR nasofaríngea positiva es de 43 días, desde el inicio de los síntomas, y 28 días desde la resolución de los síntomas. El 19% de los pacientes son PCR positivos 2 semanas después de la resolución de los síntomas, pero esto no significa que la persona sea infectante. La eliminación del ARN viral del esputo (tracto respiratorio inferior), generalmente persiste durante 21 días desde el inicio de los síntomas (más tiempo para pacientes gravemente enfermos).

La eliminación del ARN nasofaríngeo, fluctúa de positivo a negativo en muchas personas y puede ser negativo durante 2 o más días, antes de ser detectable nuevamente. Tales fluctuaciones no deben interpretarse como reinfección o recrudescimiento de la replicación viral infecciosa.

Con respecto a la seroconversión de los pacientes con COVID-19, la mayoría seroconvierten a la proteína de la espiga del SARS-CoV-2. Los anticuerpos IgG se desarrollan durante 7 a 50 días desde el inicio de los síntomas, y 5 a 49 días desde la resolución de los síntomas. Las medianas para títulos de anticuerpos más altos, son: 24 días desde el inicio de los síntomas y 15 días desde la resolución de los síntomas. Por lo anterior, las pruebas de anticuerpos deben realizarse al menos 3 a 4 semanas después del inicio de los síntomas y, al menos 2 semanas después, de la resolución de los síntomas. No todos los ensayos de anticuerpos disponibles están dirigidos a la proteína de pico de SARSCoV-2. La presencia simple de anticuerpos en suero, aún no se ha demostrado de manera definitiva, que sea uniformemente efectiva contra la reinfección, pero la mayoría de las personas con COVID-19 clínicamente significativa desarrollarán anticuerpos neutralizantes contra la proteína de la espiga del SARS-CoV-2. Los datos están menos disponibles para la infección asintomática o leve.

La transmisión asintomática y pre sintomática entre los contactos del hogar (rango estimado 46% –62% de las transmisiones del hogar) es significativa, y la cuarentena de todos los contactos del hogar es una estrategia de mitigación importante. No se ha demostrado que la transmisión por aerosoles se produzca en la comunidad. El posible papel de los sistemas de ventilación en interiores en la propagación viral, sigue sin estar claro. La transmisión en aerosol ocurre durante los procedimientos médicos y, quizá más ampliamente, en entornos hospitalarios. La transmisión fecal no parece ocurrir, a pesar del desprendimiento de ARN del SARS-CoV-2 en muestras de heces, durante períodos prolongados después de la resolución de la enfermedad.

Por otra parte, la secuenciación secuencial de más de 11.000 aislados virales a lo largo del tiempo, hasta la fecha, indica una alta homología (pequeñas mutaciones en 10-20 ubicaciones). A pesar de las frecuentes publicaciones teóricas en la literatura, no se han demostrado nuevas mutaciones virales funcionalmente significativas, aunque el virus ahora se puede dividir en múltiples clados (S, G, V y otros).

### **1.1.10. SARS-CoV-2**

El 30 de diciembre de 2019, se recogieron tres muestras de lavado broncoalveolar de un paciente con neumonía de etiología desconocida, una definición de vigilancia establecida después del brote de SARS de 2002-2003, en el Hospital Wuhan Jinyintan.

El análisis PCR en tiempo real (RT-PCR) en estas muestras fue positivo para el Betacoronavirus. Se adquirieron todas las secuencias del genoma del virus. Los análisis bioinformáticos indicaron que el virus tenía características típicas de la familia del virus de la corona y pertenecía al linaje del Betacoronavirus.

La alineación de la secuencia del genoma de longitud completa del virus COVID-19 y otros genomas disponibles de Betacoronavirus mostró que la relación más cercana era con la cepa BatCov RaTG13 tipo SARS tipo murciélago, identidad 96%. El análisis de secuenciación del genoma completo de 104 cepas del SARS-CoV-2 aisladas de pacientes en diferentes localidades con inicio de síntomas entre finales de diciembre de 2019 y mediados de febrero de 2020 mostró una homología del 99.9%, sin mutación significativa.

#### **1.1.10.1. Orígenes zoonóticos**

De los análisis filogenéticos realizados con secuencias genómicas completas disponibles, los murciélagos parecen ser el reservorio de COVID-19, pero los hospederos intermedios aún no se han identificado claramente.

#### **1.1.10.2. Transmisión**

Se transmite a través de gotas y fómites durante el contacto directo sin protección entre una persona infectada y una expuesta. La propagación en el aire no se ha informado para SARS-CoV-2 y no se cree que sea un importante impulsor de la transmisión según la evidencia disponible, sin embargo, se consideraría posible, si se llevan a cabo procedimientos de generación de aerosoles en los centros de salud.

El virus del SARS-CoV-2 puede detectarse inicialmente 1–2 días antes del inicio de los síntomas en las muestras del tracto respiratorio superior.

El virus puede persistir durante 7 a 12 días en casos moderados y hasta 2 semanas en casos graves.

La eliminación viral prolongada de los aspirados nasofaríngeos, hasta al menos 24 días después del inicio de los síntomas, fue reportada entre pacientes con COVID-19 en Singapur.

En las heces, se detectó ARN viral en hasta el 30% de los pacientes desde el día 5 después del inicio y hasta 4 a 5 semanas en casos moderados. Hay evidencia del virus en las heces, pero no hay evidencia de que el virus sea infeccioso. La importancia del desprendimiento viral fecal para la transmisión aún no es clara.

Se ha observado la propagación prolongada del virus en niños en vías respiratorias, (22 días) y heces (entre dos semanas y más de un mes).

Aunque la ruta oral-fecal no parece ser causa de gran impacto en la transmisión de COVID-19, su importancia queda por determinar.

Se debe aconsejar a los pacientes dados de alta que sigan estrictamente las precauciones de higiene personal para proteger los contactos del hogar. Esto se aplica a todos los pacientes convalecientes, pero particularmente a los convalecientes niños.  
Transmisión en el hogar:

Los estudios de transmisión en el hogar están actualmente en curso, pero estudios preliminares estiman que el ataque secundario en hogares fue de 3-10% aproximadamente.

#### **1.1.10.3. Permanencia en superficies**

Se ha detectado SARS-CoV-2, hasta cuatro horas en el cobre, hasta 24 horas en el cartón y hasta dos o tres días en el plástico y el acero inoxidable. La detección de

SARS-CoV-2 en partículas de aerosol (generadas en condiciones experimentales no reproducibles en situaciones reales) hasta tres horas después, no refleja los entornos clínicos en los que se practican procedimientos que generan aerosoles.

Es importante tener en cuenta que la detección de ARN mediante RT-PCR en muestras ambientales no significa que estas contengan partículas virales que puedan contagiar.

#### **1.1.10.4. Inactivación de SARS-COV-2**

Los coronavirus humanos, se pueden inactivar de manera eficiente mediante procedimientos de desinfección de superficies utilizando etanol al 62–71%, peróxido de hidrógeno al 0,5% o hipoclorito de sodio al 0,1 – 0,5% en 1 minuto, y glutaraldehído al 2%. Otros agentes biocidas como el cloruro de benzalconio al 0,05–0,2% o el digluconato de clorhexidina al 0,02% son menos efectivos. Se espera un efecto similar contra el SARS-CoV-2. En condiciones experimentales, el SARS-CoV-2 se redujo en 4-6 log<sub>10</sub> a los 5 minutos de aplicar lejía casera en concentraciones de 1:49 y 1:99, etanol 70%, povidona yodada 7,5%, cloroxilenol 0,05%, clorhexinina 0,1%, cloruro de benzalconio 0,1%, y solución de jabón líquido.

#### **1.1.10.5. Susceptibilidad Como SARS-CoV-2**

Es un patógeno recientemente identificado, no se conoce inmunidad preexistente en humanos. Según las características epidemiológicas observadas hasta ahora en China, se supone que todos son susceptibles, aunque puede haber factores de riesgo que aumentan la susceptibilidad a la infección. Esto requiere estudios adicionales, así como para saber si hay inmunidad neutralizante después de la infección. Los anticuerpos contra el virus se inducen en aquellos que se han infectado.

La evidencia preliminar sugiere que algunos de estos anticuerpos son protectores, pero esto aún no se ha establecido definitivamente. Además, se desconoce si todos los pacientes infectados tienen una respuesta inmune protectora y cuánto durará cualquier efecto protector. Los datos sobre la inmunidad protectora después de

COVID-19 están investigándose. Una serie de casos que evaluaba plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19 identificó actividad neutralizante en plasma de pacientes recuperados que parecían transferirse a receptores después de la infusión de plasma.

#### **1.1.10.6. Transmisión en entornos de atención sanitaria**

Hasta el 20 de febrero de 2020, se habían reportado 2.055 casos confirmados por laboratorio de COVID-19 entre los trabajadores de salud en 476 hospitales de China. La mayoría de los casos de trabajadores de salud (88%) se informaron desde Hubei. En otra serie de casos reportan un 3.8% de personal de salud infectado de un total de 44.672 casos confirmados. Según las conclusiones de la misión de la OMS en China, una vez se tomaron medidas de protección individual adecuadas, la transmisión a sanitarios descendió drásticamente.

#### **1.1.10.7. Transmisión en entornos cerrados**

Ha habido informes de transmisión de COVID-19 en las cárceles, hospitales y en centros de cuidados a personas (asilos, casas hogar, etc.). La proximidad y el contacto cercano entre las personas en estos entornos y el potencial de contaminación ambiental son factores importantes que podrían amplificar la transmisión.

**Formas de presentación** Los síntomas de COVID-19 no son específicos y la presentación de la enfermedad puede variar desde ningún síntoma hasta neumonía grave y muerte. Las personas con mayor riesgo de enfermedad grave y muerte incluyen personas mayores de 60 años y aquellas con afecciones subyacentes como enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión, enfermedades respiratorias crónicas y cáncer u otras que cursen con inmunosupresión.

#### **1.1.10.8. Infecciones Asintomáticas**

En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen las características de todos los casos detectados en China continental desde el inicio del brote hasta el 11 de febrero de 2020 (72.314 casos), el

1,2% de los casos fueron asintomáticos. Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares y algunos acabaron desarrollando síntomas. En contraste, en el barco Diamond Princess, cuarentenado en Japón, en el que se realizaron pruebas diagnósticas a 3.700 pasajeros, el 50% de los que tuvieron resultados positivos estaban asintomáticos. Posteriormente, tras 14 días de observación, la mayoría desarrollaron síntomas, siendo el porcentaje de verdaderos asintomáticos de 18%.

Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños y se ha observado que algunos de ellos presentan alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales y alteraciones analíticas, como la elevación de la fosfatasa alcalina.

#### **1.1.10.9. Características epidemiológicas del brote de COVID -19**

Al igual que muchos países Bolivia atraviesa estos años la peor de sus crisis sanitarias que en términos de magnitud tal vez podría compararse con el sarampión en las décadas de los 60 a 80 antes de la inmunización colectiva, pero si comparamos según la capacidad rápida de extensión geográfica y afectación de áreas y sectores laborales con la sentida paralización de la industria y el turismo en su máximo esplendor y el mismo confinamiento estricto implementado, no se tiene precedentes en la historia de Bolivia, la propia pandemia por influenza H1N1 (2009) no llegó a afectar en la misma medida en la que por lo menos afectó al personal de salud de primera línea pero que aunque tuvo baja letalidad inició el presagio de eventos próximos en los que la letalidad o el número de casos serían significativos en el personal de salud como el mismo brote de Arenavirus en hospitales del departamento de La Paz. (37)

#### **1.1.11. Factores de riesgo para COVID-19**

##### **1.1.10.1. Hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, cardiopatía**

La reducción de los receptores ACE2 y los altos niveles de Angiotensina II se relacionan con la Insuficiencia Respiratoria y el Distrés Respiratorio Agudo. El SARS-CoV-2, produce daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca, en varios estudios se

han detectado niveles de tensión arterial muy elevada (PAS: 145 mmHg), y en otros, elevación de biomarcadores de daño miocárdico. La alta incidencia observada de síntomas cardiovasculares parece relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica, el efecto de la desregulación de ACE2, así como de la propia disfunción pulmonar y la hipoxia. Resultando en daño agudo de las células miocárdicas. Informes de varias series de casos publicados durante esta pandemia Covid-19 en China, han hecho mención al número elevado de casos asociados a hipertensión arterial (15%). Especialmente en aquellos casos graves, o que ingresaron a la UTI, o que fallecieron, que entre aquellos pacientes que cursaron con un cuadro leve. Y se presentan de manera más frecuente en personas de edad avanzada, que ya por sí solo es el predictor más fuerte de mortalidad en COVID-19. ACE2 es una enzima contrarreguladora clave que degrada la angiotensina II a angiotensina, atenuando así sus efectos sobre la vasoconstricción, retención de sodio y fibrosis, es decir tiene un efecto protector indirecto. En estudios en humanos, las muestras de tejido de 15 órganos han demostrado que ACE2 se expresa ampliamente en corazón, riñones y células epiteliales alveolares.

El SARS-CoV-2 si bien ingresa a través de ACE2, también posteriormente baja su expresión en las superficies celulares de modo que la enzima no pueda ejercer efectos protectores en los órganos. Aún no demostrado, pero se cree que la angiotensina II no disminuida puede ser en parte responsable de la lesión orgánica en COVID-19.

Esta regulación negativa de la actividad de ACE2 en los pulmones facilita la infiltración inicial de neutrófilos y puede ocasionar acumulación de angiotensina II que, según estudios pequeños, está relacionada con la carga viral total y el grado de lesión pulmonar. Si bien existe duda sobre un daño potencial relacionado con la retirada de los inhibidores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS) en pacientes en condiciones estables, COVID-19 es particularmente grave en pacientes con enfermedades cardiovasculares subyacentes, y en muchos de estos pacientes, se desarrollan lesiones miocárdicas y cardiomiopatía durante el curso de la enfermedad.

Los inhibidores de RAAS han establecido beneficios en la protección del riñón y el miocardio, y su retirada puede arriesgarse a la descompensación clínica en pacientes de alto riesgo. Con relación a los pacientes COVID-19 positivos que se encuentra recibiendo tratamiento con IECA's o ARA II, no existe evidencia suficiente para recomendar su retiro y/o reemplazo por otros fármacos, por lo que deberán continuar su tratamiento. En situación de pandemia actual, ante un paciente con IC crónica con aumento de su disnea habitual acompañada de fiebre, tos y/o contacto con personas con diagnóstico de COVID 19 será necesaria la exclusión del COVID19 como causa de la descompensación. Deberíamos considerar al paciente como caso sospechoso y tomar las medidas generales de protección.

#### **1.1.10.2. Diabetes**

El motivo por el cual la Diabetes supone un factor de riesgo para desarrollar enfermedad grave por COVID-19 no está bien establecido, pero también se sugiere que la sobreexpresión de ACE2 en pacientes diabéticos puede estar implicada en el proceso. La sobreexpresión de la ACE2 en diabéticos parece un mecanismo compensatorio para frenar el deterioro de la microvasculatura renal implicada en la nefropatía diabética a largo plazo, así como para limitar el daño cardiovascular a largo plazo en pacientes diabéticos mediante la activación del eje ACE2/Ang.

Cuando las personas con Diabetes presentan un proceso viral, puede ser más difícil de tratar debido a las fluctuaciones de los niveles de glucosa en sangre y posiblemente a la presencia de complicaciones de la Diabetes. Las personas mayores y con afecciones médicas preexistentes parecen ser más vulnerables una vez que desarrollan la infección. Esto es debido en parte al compromiso del sistema inmunológico lo que dificulta la lucha contra el virus y provoca un período de recuperación más largo y al hecho de que el virus crece de forma más agresiva en un entorno de hiperglicemia. Esto se ve agravado en personas que tienen un control metabólico deficiente.

Las personas con Diabetes todavía tenían un riesgo significativamente mayor de neumonía severa, liberación de enzimas relacionadas con lesiones tisulares, respuestas inflamatorias incontroladas excesivas y estado hipercoagulable asociado con el metabolismo de glucosa desregulado, en comparación con aquellos sin Diabetes.

Los estudios en China mostraron que los pacientes con Diabetes tienen el doble de riesgo de requerir ingreso a UTI y uso de ventilación mecánica, y 3 veces más riesgo de morir. La presencia de comorbilidades, en especial Hipertensión arterial y patologías pulmonares, fueron factores de agravamiento y agresividad de la enfermedad.

Muchos de los pacientes diabéticos presentan además obesidad, enfermedad metabólica considerada como factor agravante de la condición clínica. Para el adecuado tratamiento de la Diabetes durante la infección de COVID-19, el control glicémico es muy importante en cualquier infección, y por lo tanto también en esta, por lo que se debe monitorizar la glicemia más frecuentemente y tener contacto constante con su médico tratante para modificar el tratamiento de acuerdo a los requerimientos del paciente.

La presencia de fiebre, las modificaciones de la ingesta alimenticia, y el uso de medicamentos que inducen hiperglicemia, como los corticoides, pueden dificultar el control metabólico del paciente. Debe suspenderse metformina e inhibidores de SGLT-2 en pacientes con infección moderada debido a riesgo de acidosis metabólica y cetoacidosis con inhibidores de SGLT-2.

Glibenclamida induce hipoglicemias por lo que también debe ser suspendida, se puede mantener Inhibidores de DPP IV, sin embargo, el mejor manejo es el uso de insulina de acuerdo a las glicemias y a la ingesta alimenticia). Existen serias sospechas de que este coronavirus en especial deteriora la función de las células beta, ya que se ha visto un empeoramiento dramático del control glucémico en pacientes con diabetes preexistente, así como casos de nuevo comienzo. Los pacientes con DM tipo 1 en

general requieren uso de bomba de infusión continua de insulina debido a la hiperglicemia inducida por la infección y la medicación usada, así como a la asociación de complicaciones como las infecciones bacterianas, y la disminución de la ingesta de alimentos que requieren ajuste de la dosis de insulina.

Los pacientes con Diabetes son de alto riesgo y complicados en el manejo de la infección por Coronavirus con mayor requerimiento de hospitalización, y requieren un seguimiento cercano para evitar complicaciones y muerte.

#### **1.1.10.3. Adultos mayores**

De los casos de coronavirus en el país, los adultos mayores, en un gran porcentaje, son los que han desarrollado formas graves de la enfermedad, que precisamente forman parte del grupo poblacional con más riesgo de complicaciones y de muerte por coronavirus. Esto confirma el comportamiento que ha tenido el Covid-19 a escala mundial, en que la tasa de letalidad es mayor en personas con más de 60 años.

En cuanto a pacientes Adultos Mayores, a la hora de requerir cuidados intensivos, debe realizarse una rápida y concisa valoración geriátrica integral (VGI) no tomando en cuenta la edad cronológica, sino la edad biológica, para que la edad no sea en ningún caso criterio único para la toma de decisiones. Esto permitirá una adecuada clasificación de estos pacientes. La situación funcional y de fragilidad son buenos predictores individuales de mortalidad a corto y largo plazo en la población mayor y deberán ser criterios prioritarios en la toma de decisiones y en las estrategias de asignación de ingreso en unidades de cuidados intensivos.

#### **1.1.10.4. Enfermedad renal**

Desde el punto de vista nefrológico existen dos escenarios:

- Pacientes con enfermedad renal crónica estadio 5 en terapia de reemplazo renal crónica.
- Pacientes que desarrollan injuria renal aguda.

Los pacientes en terapia de reemplazo renal crónica hemodiálisis:

- Deberán ser instruidos en la aplicación de medidas universales de seguridad, enfatizando el lavado de manos y limitación del contacto físico con otros pacientes y el personal de salud.
- Deberán ser capaces de realizar autodiagnóstico y reporte inmediato (telefónico) a la unidad de diálisis en caso de presentar síntomas de sospecha por COVID-19, evitando acudir a la unidad de diálisis antes de recibir instrucciones (considerar caso sospechoso y reportar al comité competente para toma de muestra).

Para los pacientes que acuden a la unidad, se sugiere establecer sistema de triage de los pacientes antes del ingreso a las salas de espera, con el objetivo de realizar diagnóstico de caso sospechoso y minimizar el contacto entre pacientes.

Se deberá instruir al personal para identificar casos portadores de cuadro clínico grave, que requieren transferencia inmediata a un centro hospitalario, mediante la evaluación clínica de marcadores de mal pronóstico (disnea, taquipnea, taquicardia) o la aplicación de scores de gravedad (Quick SOFA, por ejemplo).

Se debe priorizar la toma de muestra en los casos sospechosos bajo el siguiente argumento:

- El tiempo de demora en la toma de muestra y emisión de resultados podría dar lugar a mayor cantidad de contactos positivos en un centro y esto fácilmente podría llegar a afectar a la totalidad de sus trabajadores, con la posibilidad de cierre de la Unidad de Diálisis por cuarentena y una cantidad de pacientes que quedarían sin tratamiento, ello llevaría a un caos por la inexistencia de centros que pudieran hacerse cargo de estos pacientes.
- La Sociedad Boliviana de Nefrología de forma conjunta con el Programa Nacional de Salud Renal elaboró algoritmos correspondientes que deben ser adecuados regionalmente.

- Determinación de centros de referencia exclusivos para pacientes en Hemodiálisis COVID-19 Positivo.
- Determinación y clasificación de centros de referencia según grado de complejidad: o Pacientes en Hemodiálisis sin complicación respiratoria ni hemodinámica. o Pacientes en Hemodiálisis con complicación respiratoria. o Pacientes en Hemodiálisis con complicación respiratoria y hemodinámica.

En el caso de los pacientes que cursan episodio de IRA:

- Contar con áreas hospitalarias exclusivas para la asistencia de pacientes infectados que cuenten con capacidad de administrar diálisis, tanto a nivel de cuidados moderados como en cuidados intensivos.
- En caso de tener dos o más puestos de hemodiálisis en el mismo ambiente la separación entre los puestos de hemodiálisis deberá ser de al menos 1.85 metros.

No habiendo evidencia de superioridad de una modalidad de diálisis sobre otra, los pacientes deben recibir tratamiento sustitutivo renal de acuerdo a las mejores prácticas y evidencia disponible para el tratamiento de la IRA, ajustada a la disponibilidad de recursos tecnológicos y humanos determinada por la situación local y el estado clínico de los pacientes.

#### **1.1.10.5. Mujeres embarazadas, transmisión perinatal y lactancia**

Estudios anteriores han demostrado que el SARS (2003) durante el embarazo se asocia con una alta incidencia de complicaciones adversas maternas y neonatales, como aborto espontáneo, parto prematuro, restricción de crecimiento intrauterino, ingreso a la unidad de cuidados intensivos, falla renal y coagulopatía intravascular diseminada. Sin embargo, las mujeres embarazadas con infección por COVID-19 presentaron menos complicaciones maternas y neonatales.

Se analizó un pequeño número de casos y los hallazgos deben interpretarse con precaución. Las características clínicas reportadas en mujeres embarazadas con COVID19 son similares a las reportadas para no embarazadas y adultos con infección confirmada por COVID-19 en general. Todavía no está claro cuál es el impacto de una posible transmisión perinatal de la infección por SARS-CoV-2. Aun no hay estudios concluyentes respecto a la posibilidad de transmisión vertical.

Los estudios disponibles de series de casos no encontraron SARSCoV-2 en leche materna de madres infectadas. El riesgo de transmisión horizontal en los recién nacidos es el mismo que el de la población general cuando están en contacto estrecho con personas infectadas por lo que las medidas de bioseguridad aplican de igual forma según recomendaciones para esos casos. La lactancia materna y el uso de leche materna tienen un impacto importante en la salud materno-infantil, el uso innecesario de leche artificial conlleva riesgos a nivel familiar, social y económico. Se recomienda no suspender la lactancia materna, incluso si la madre es COVID-19 positivo; mantener el contacto piel a piel y no separar al recién nacido de la madre, es fundamental el uso de medidas de bioseguridad para el personal de salud, la madre y el recién nacido. (Conferencia: Madre y Recién Nacido – Elementos esenciales para COVID-19; OMS, UNICEF, Asociación Internacional de Pediatría y FIGO.

#### **1.1.10.6. Población pediátrica**

La enfermedad en niños parece ser relativamente rara y leve, con aproximadamente el 2.4% del total de casos reportados entre individuos menores de 19 años. Una proporción muy pequeña de los menores de 19 años ha desarrollado una enfermedad grave o crítica. Por lo general, los lactantes y niños menores de 12 años con SARS presentan fiebre y tos. Los adolescentes con SARS tienen una evolución clínica que se asemeja más a la enfermedad del adulto, estos presentan fiebre, mialgias, cefalea y escalofríos. De la misma manera en el caso de SARS-CoV, MERS-CoV y del actual SARS-CoV-2, los niños presentan síntomas más leves.

Se desconoce aún la causa del por qué el cuadro clínico es más leve en niños, por lo que se requiere más investigación con los casos detectados. Se debe investigar sobre la posibilidad de transmisión vertical o in útero ante reportes que plantean esta situación. Los estudios preliminares de las características de la enfermedad de COVID-19 en niños de los Estados Unidos sugieren que los niños no siempre tienen fiebre o tos como signos y síntomas reportados.

Se debe mantener un alto índice de sospecha según la infección por COVID-19 en niños y controlar la progresión de la enfermedad, especialmente entre los lactantes y los niños con afecciones subyacentes. Sin embargo, estos hallazgos deben interpretarse con cautela debido a que las personas con enfermedad asintomática y leve, incluidos los niños, probablemente están desempeñando un papel en la transmisión y la propagación de COVID-19 en la comunidad, más aún cuando el rol de los casos asintomáticos, pre sintomáticos u oligosintomáticos determina un papel en la diseminación de la infección, en este entendido las medidas de higiene respiratoria, el distanciamiento social y las conductas preventivas cotidianas se recomiendan para personas de todas las edades para frenar la propagación del virus, proteger el sistema de atención médica de ser sobrecargado, y proteger a los adultos mayores y personas de cualquier edad con condiciones médicas subyacentes graves.(20)

### **1.1.11. Recomendaciones**

#### **1.1.11.1. Pacientes en etapa I: Enfermedad leve**

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

### **Evaluación clínica:**

Todos los pacientes sintomáticos con COVID-19 y factores de riesgo de enfermedad severa deben de ser monitorizados estrechamente. Las comorbilidades y otras afecciones que se han asociado con enfermedades graves y mortalidad incluyen Enfermedad cardiovascular, Diabetes mellitus, Hipertensión, Enfermedad pulmonar crónica, Cáncer, Enfermedad renal crónica, Obesidad, Fumar.

### **Signos de alarma:**

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

### **Estudios complementarios:**

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

### **Tratamiento:**

Antitérmicos: Paracetamol, Ibuprofeno.

Antitusígenos (uso en caso de tos no productiva): Dextrometorfano. No usar antitusígenos en pacientes con tos productiva.

El uso de vitaminas debe estar basado en principios de buena práctica clínica. Se mencionan las precauciones a tener en cuenta en caso de indicación de vitaminas: Vitamina C: Urolitiasis por oxalato de calcio, talasemia, hemocromatosis, enfermedad renal. Vitamina D3 (colecalfiferol): Contraindicado en enfermedad renal grave. Zinc: náuseas, vómitos, irritación gástrica.

No administrar sistemáticamente antibióticos si no hay datos de sospecha de infección bacteriana. La cual es relativamente infrecuente en pacientes con COVID -19 (7.1% IC: 95%: 4.6 a 9.6). No se recomienda corticoides, terapia anticoagulante o antiplaquetaria en este estadio de la enfermedad.

El uso de otra medicación queda sujeto a criterio médico y evidencia científica disponible a la fecha.

Con relación al uso de Ivermectina en esta etapa de la COVID-19: El Panel de Pautas de Tratamiento COVID-19 de los NIH de los EE.UU. ha determinado que actualmente existen datos insuficientes para recomendar a favor o en contra del uso de Ivermectina para el tratamiento de COVID-19. Esta declaración no es una recomendación de uso; se utiliza en los casos en que no hay datos suficientes para hacer una recomendación.

#### **1.1.11.2. Pacientes en etapa II**

Enfermedad moderada afectación moderada pulmonar sin (IIa) con hipoxia

En esta etapa, la enfermedad pulmonar está establecida. Los síntomas corresponden a una neumonía (viral) con tos, fiebre y posiblemente disnea e hipoxia. La mayor parte de los pacientes requerirán hospitalización. El 40% de pacientes presentara enfermedad moderada (neumonía).

#### **Evaluación clínica:**

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

#### **Estudios de laboratorio:**

Hemograma completo con diferencial, Tiempo de protrombina, Tiempo parcial de tromboplastina activada, Dímero-D, Ferritina, LDH, Función renal, hepática. Estudios de Gabinete Estudios de imagen: Rx de tórax / TAC de tórax. Niveles esperados de saturación de oxígeno de acuerdo m.s.n.m. Muy gran altitud (mayor a 3500 m.s.n.m)

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

### **Profilaxis y tratamiento de las complicaciones trombóticas:**

En pacientes con aclaramiento de creatinina >30 ml/min, se debe administrar HBPM, de preferencia “Enoxaparina” como primera opción. Se debe considerar un aumento de la dosis en pacientes con obesidad (>100 kg).

### **Dosis Profiláctica de Enoxaparina:**

40mg SC c/24 horas (riesgo moderado de trombosis) 30 mg SC c/12 horas (riesgo alto de trombosis). Dosis Profiláctica HNF: 5000 UI SC o EV c/8-12 horas. Duración y profilaxis extendida: recomendable durante toda la internación y profilaxis extendida con HBPM o anticoagulantes orales directos (ACOD) por 7 días. Ante enfermedad tromboembólica documentada, debe iniciarse anticoagulación terapéutica con HBPM como primera opción.

Dosis terapéutica de Enoxaparina: 1 mg/kg SC c/12 horas.

Corticoides: En pacientes con Hipoxemia: Dexametasona 6 mg c/24 h EV por 10 días a partir de los 7 días del inicio de los síntomas. Uso de otros corticoides e incrementos de dosis, deben basarse en criterio médico y evidencia científica respectiva.

Antibióticos: No administrar sistemáticamente antibióticos si no hay datos de sospecha de infección bacteriana. La cual es relativamente infrecuente en pacientes con COVID -19 (7.1% IC: 95%: 4.6 a 9.6). El uso de otra medicación (antivirales, inmunomoduladores, etc.) queda sujeto a criterio médico y evidencia científica de calidad metodológica adecuada disponible a la fecha, y de indicarse, deberá realizarse un CONSENTIMIENTO INFORMADO previo, firmado por el paciente o responsable legal del mismo.

### **1.1.11.3. Pacientes en etapa III**

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

Para manejo específico del paciente crítico referirse a la Norma de Diagnóstico y Tratamiento de Medicina Crítica y Terapia Intensiva con Resolución Ministerial N° 1613 del 29 de octubre de 2013.

### **1.1.12. Complicaciones por la COVID-19**

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

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

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

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

### **Secuelas por COVID – 19 (síndrome post COVID-19)**

El síndrome post COVID-19, tiene manifestaciones de una enfermedad multisistémica, que requiere una perspectiva integral del paciente. Se integra este síndrome en el paciente que tiene una recuperación tardía de un episodio de COVID-19, después de haber sido dado de alta médica del cuadro agudo según los criterios establecidos previamente.

Se recomienda vigilancia cercana y monitorización a aquellas personas que presenten las secuelas de la infección por SARS-CoV-2, conocidas como SINDROME POST COVID-19, partiendo de la premisa que los efectos no se deben a una actividad viral sostenida, sino a efectos secundarios de una infección ya resuelta, y con base al criterio de alta médica del episodio agudo por el cual el paciente se define como no contagioso, este grupo de pacientes deben ser atendidos según los protocolos respectivos en centros e instituciones de salud en general (excluyendo a CENTROS COVID-19 destinados a atención de pacientes positivos agudos y complicados con formas graves de la enfermedad). Por lo cual un equipo multidisciplinario de manejo deberá realizar el abordaje necesario de estos pacientes.

### **Características generales**

Estos pacientes se pueden dividir en aquellos que pueden tener graves secuelas (como complicaciones tromboembólicas) y aquellos con un cuadro clínico inespecífico, a menudo dominado por la fatiga y disnea.

Alrededor del 10% de los pacientes en quienes se detectó el virus SARS-CoV-2

permanece enfermo más allá de tres semanas, y una proporción menor duran meses. Muchos de estos pacientes se recuperan espontáneamente (aunque lentamente) con apoyo general, descanso, tratamiento sintomático, y aumento gradual de la actividad.

Como parte del proceso fisiopatológico de la COVID-19, se genera una respuesta inflamatoria intensa en el tracto respiratorio y principalmente en el pulmón como primer órgano afectado, sin embargo, varios estudios apuntan que las secuelas de esta infección no sólo se limitan al aparato respiratorio, y que se han registrado secuelas en el sistema cardiovascular, en el sistema nervioso central y periférico. Se ha documentado también secuelas psiquiátricas y psicológicas.

La mayor parte de la gente que tiene COVID-19 se recupera completamente en unas semanas. Pero algunos, aun aquellos que han tenido una enfermedad leve, continúan presentando síntomas después de su recuperación inicial.

Los adultos mayores y las personas con muchas afecciones graves son los que más probablemente presenten síntomas persistentes de la COVID-19, pero incluso las personas jóvenes y sanas pueden sentir malestar durante semanas a meses después de la infección. (23)

Prevención y control de la infección: Medidas generales para pacientes y familiares

En las salas de espera deben estar disponibles:

- Carteles informativos sobre higiene de manos, higiene respiratoria y manejo de la tos.
- Dispensadores con preparados de base alcohólica, pañuelos desechables y contenedores de residuos, con tapa de apertura de pedal. (22)
- Pruebas de laboratorio

RT-PCR, estudio indicado principalmente en enfermedad aguda con datos de replicación viral activa, el periodo de positividad es mayor que el periodo de transmisibilidad. La RTPCR SARS-CoV-2 detecta fragmentos del material genético del

virus (RNA). Una RT-PCR positiva persistente, mayor a 14 días, en individuos recuperados del COVID-19 (de acuerdo a criterio clínico y epidemiológico) indica sola y únicamente la presencia de fragmentos (RNA) del virus, lo cual no es sinónimo de que la persona sea contagiosa.

Con relación a las “PRUEBAS RÁPIDAS DE DETECCIÓN DEL CORONAVIRUS COVID-19”, en el medio se disponen de 2 tipos: pruebas rápidas de detección de antígenos y pruebas rápidas de detección de anticuerpos.

EL ANTÍGENO NASAL indicado principalmente en enfermedad aguda con datos de replicación viral activa, con la finalidad de aislar rápidamente pacientes positivos para la COVID-19 para su adecuado tratamiento y evitar mayor transmisión del virus en la comunidad.

Las PRUEBAS SEROLÓGICAS de IgG e IgM están destinadas a identificar seroconversión no constituyendo, su positividad, sinónimo de etapa de contagio, por lo cual no aporta los elementos necesarios para identificar pacientes que estén con replicación viral activa de SARS-CoV-2 en vía respiratoria. Solo debe ser usada para evaluar seroconversión, no está recomendada para búsqueda de casos agudos, ni para procedimientos de alta del paciente. (21)

### **Técnicas de detección de anticuerpos**

Los test de anticuerpos totales miden la totalidad de anticuerpos en respuesta a este virus, y deben positivizarse un par de días antes que el resto de inmunoglobulinas.

Estas técnicas, tratan de detectar la respuesta inmune del organismo al virus, por lo que no son diagnósticos de infección activa, enfermedad y requieren prescripción y seguimiento por facultativos especialistas.

Fundamentalmente se miden 3 tipos de inmunoglobulinas, las IgA, IgM e IgG.

Las primeras(IgA)suelen tener mayor sensibilidad y detectan un poco antes la

respuesta inmune al virus, sin embargo, no hay muchos ensayos ni muchas técnicas realizadas al respecto. La detección de IgM puede darse a partir del día 7 de la sintomatología, si bien a partir del día 12-14 es más fiable.

Las IgG se detectan más tardíamente, a partir del día 10, si bien a partir del día 15-20 se encontrarán más resultados positivos.

Estas técnicas permiten distinguir en qué fase de la enfermedad está el paciente según la presencia de IgM (infección aguda) o de IgG (Infección pasada); la detección de ambas inmunoglobulinas se interpretaría como infección subaguda en curso; también pueden complementar los estudios de PCR cuando estos son negativos en pacientes con clínica de COVID-19 con baja carga viral en las muestras de vías respiratorias superiores y en los que resulta un riesgo obtener muestras de tracto respiratorio inferior.

Son de utilidad para determinar si se ha desarrollado inmunidad frente a la infección.

Las técnicas de detección de anticuerpos son fundamentalmente Enzimoimmunoanálisis (ELISA), Quimioluminiscencia (CLIA) y también inmunocromato.

Es necesario resaltar, que no hay evidencia todavía, de la relación de anticuerpos IgG detectables mediante alguna de estas técnicas y la producción en cantidad suficiente de anticuerpos neutralizantes frente al virus. Desconocemos todavía la correlación en este caso, los títulos de anticuerpos necesarios y su detectabilidad por los distintos sistemas.

### **Sensibilidad de las pruebas**

Las técnicas serológicas de detección de anticuerpos realizadas en ensayos de Enzimoimmunoanálisis (ELISA) y Quimioluminiscencia (CLIA) tienen diferentes sensibilidades dependiendo del día en que se haya realizado la muestra desde el inicio de los síntomas. (24)

## Cuadro N° 2

### Sensibilidad de los test diagnósticos de SARS-CoV-2 en los días tras el inicio de los síntomas

Tipo de test	Días tras el inicio de los síntomas		
	1-7	8-14	15-39
Detección de RNA por RT-PCR	67%	54%	54%
Anticuerpos totales	38%	90%	100%
IgM	29%	73%	94%
IgG	19%	54%	80%

Fuente: Modificada de Zhao et al. 2020

#### 1.1.13. Diagnóstico: Quimioluminiscencia (CLIA)

La luminiscencia ha sido conocida aproximadamente desde 1667, la existencia de la bioluminiscencia fue reconocida por Boyle en Alemania, la describió como luz caliente.

En 1887, Rad Ziszewski descubrió algunos componentes químicos que tienen propiedades luminiscentes.

En 1928, Abrech descubrió las propiedades del luminol un componente el cual cuando se oxida por medio de peróxido de hidrogeno emite luz como fotones individuales. Mientras es recordado que los soldados japoneses en la segunda guerra mundial hicieron uso de esto, mezclando bioluminiscencia de crustáceos, amasados con saliva como fuente cruda de la luz para leer mapas en la noche.

El potencial para aplicaciones analíticas no fue reconocido hasta 1947 cuando apareció la luciferasa y en 1952 Etrehler y Totter publicaron una aplicación analítica específica de la luciferasa en un ensayo para adenosin trifosfato (ATP).

El primer ensayo de quimioluminiscencia fue descrito en 1976 con un reporte de Schroeder et al; reportaron el desarrollo de un ensayo quimioluminiscente, este ensayo utilizo como indicador el isoluminol, este requiere la adición de un catalizador para que la reacción de emisión de luz oscura.

Considerable interés se creó en otras moléculas quimioluminiscentes con los reportes de Mc. Capra, Woodhead, Weeks, Shroeder y otros.

En 1978 se hicieron reportes de muchas publicaciones sobre el uso de otro indicador quimioluminiscente llamado éster de acridina que ha causado incremento en el interés y aplicación de esta metodología.

El éster de acridina, no requiere la adición de un catalizador para que ocurra la reacción de emisión de luz, en contraste con la base del sistema de luminol, en donde unas amplias variedades de especies químicas pueden influenciar la reacción.

Las reacciones químicas que emiten luz y las reacciones biológicas tienen un diverso rango de aplicaciones, pero muchas no han sido adoptadas para la rutina de los laboratorios clínicos. Las ventajas de la quimioluminiscencia en los ensayos incluyen sensibilidad (límites de detección de moles, nanogramos, picogramos) y la velocidad (señal generada en unos pocos segundos y en algunos casos estable por varias horas), sin residuos peligrosos, y procedimientos simples. La mayoría de las aplicaciones son en inmunoensayos, marcaje de proteínas, ensayos en moléculas de DNA.

Las moléculas quimioluminiscentes investigadas marcadas incluyen el luminol, isoluminol, esteres de acridina, tioesteres y sulfaminas y esteres de fenantreno. En bioluminiscencia, una reacción química mediada por enzimas es responsable por la excitación, y esta reacción es siempre emparentando a organismos vivos.

En 1976, una tecnología semi automatizada para ensayos de captación fue descrita al usar isoluminol como el indicador con el requerimiento de la adición de un catalizador

para que la emisión de luz ocurra. Con este método semi automatizado esta compañía ofrece los inmunoensayos utilizando la tecnología de quimioluminiscencia. Aquí la oxidación de éster de acridina ocurre rápidamente, con un pico de emisión de luz en un segundo. (24)

Desde 1983, los métodos de Quimioluminiscencia y Bioluminiscencia han sido desarrollados con varios marcadores de enzimas tales como fosfatasa alcalina, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, peroxidasa del rábano, la luciferasa de la renilla, y la xantina oxidasa. En estos últimos años se introdujeron al mercado de la comunidad científica inmunoensayos, los cuales consistían en una fase sólida como método de separación.

Este grupo de ensayos usan partículas paramagnéticas (PMP) como fase sólida. La separación es perfeccionada al colocar los tubos en una banda magnética. Ambas fracciones ligadas se agregan en el área magnética y la fracción libre es decantada, eliminando la necesidad de centrifugación. (25)

#### **1.1.13.1. Fundamentos teóricos**

La luminiscencia es definida como la emisión de luz asociada a la disipación de energía con una sustancia electrónicamente excitada.

Si los electrones de un componente luminiscente son estimulados por una luz en estado normal, estos dan energía en forma de luz cuando ellos regresan al estado.

#### **1.1.13.2. Tipos de luminiscencia**

Hay diferentes formas de luminiscencia. En fotoluminiscencia también conocida como fluorescente la sustancia es estimulada por fotones de luz, la emisión de la luz con un trazador fluorescente es diferente (24)

En bioluminiscencia, una reacción química medidas por enzimas es responsable por la excitación, esta reacción esta siempre emparentada a organismos vivos.

En quimioluminiscencia, la emisión de luz es causada por los productos de una reacción específica química, en la cual se involucran las siguientes sustancias según el sistema automatizado que sea utilizado: éster de acridina, peróxido-ácido, hidróxido de sodio, fosfatasa alcalina. En el caso de esta reacción el agente quimioluminiscente es el éster de acridina que es oxidado por el peróxido-ácido y el hidróxido de sodio. (25)

Es la cuantificación de una sustancia, utilizando, una reacción antígeno anticuerpo, un marcador como indicador de la reacción que puede ser el éster de acridina u otro. Que en combinación con los reactivos: peróxido – ácido e hidróxido de sodio, en contacto con la muestra y el analizador proporcionan la reacción quimioluminiscente. El hidróxido de sodio proporciona el cambio de pH necesario para que la reacción de oxidación ocurra.

La emisión de luz es causada por los productos de una reacción química específica, involucran. Los ensayos de separación y no separación que han sido proyectados, han sido marcados con el éster de acridina. LA combinación de las propiedades de aplicación de una enzima y una reacción de detección usando quimioluminiscencia o bioluminiscencia proporciona una alta sensibilidad analítica (24).

Los sistemas que llevan a cabo esta reacción fueron especialmente diseñados para realizar inmunoensayos automatizados con tecnología de vanguardia como es la quimioluminiscencia, método de lectura con mayor sensibilidad en la actualidad la cual se basa en el principio de emisión de energía luminosa a través de una reacción química (Enzima - Substrato).

La gama de pruebas que tiene permite realizar diferentes perfiles de casi todas las áreas del laboratorio clínico, empleando reactivos de alta calidad que permiten obtener resultados muy confiables.

En la luminiscencia, el antígeno en la muestra del paciente compete covalentemente unido a las partículas paramagnéticas para limitar los sitios sobre el anticuerpo unido,

marcado al antígeno, y el antígeno en la muestra del paciente. (25)

El ensayo CLIA es de tipo sándwich, el cual el antígeno en la muestra del paciente es sometido en la reacción sándwich, el anticuerpo covalentemente unido a las partículas paramagnéticas y el anticuerpo marcado con éster de acridina. Una relación directa existe entre la concentración de antígeno en la muestra del paciente y la cantidad de luz emitida durante la oxidación del éster de acridina en la cubeta.

Los sistemas cuentan estos pulsos eléctricos, leen y los resultados comparando con una curva maestra definida para cada ensayo, calculando la concentración. (25)

## **1.2. Marco contextual**

### **1.2.1. Bolivia**

Bolivia (quechua: Buliwya; aimara: Wuliwya; guaraní: Volívia), oficialmente Estado Plurinacional de Bolivia, políticamente se constituye como un estado plurinacional, descentralizado con autonomías. Se encuentra en la zona central de América del Sur, entre los meridianos 57°26´ y 69°38´ de longitud occidental del meridiano de Greenwich y los paralelos 9°38´ y 22° 53´ de latitud sur por lo tanto abarca más de 13° geográficos. El centro geográfico del país se encuentra en el área de Puerto Estrella sobre el río Grande en la provincia de Ñuflo de Chavez, ubicada en el departamento de Santa Cruz.

La ubicación geográfica del país le permite comprender una gran variedad de formas de relieve y climas. Bolivia tiene una de las superficies forestales más importantes del mundo, con más de 36 millones de hectáreas de bosque primario, según datos de 2015. Existe una amplia biodiversidad (considerada entre las mayores del mundo), así como distintas ecorregiones y subunidades ecológicas como el Altiplano, la llanura amazónica, los valles secos, los Yungas y las serranías chiquitanas que están enmarcadas en variaciones altitudinales diversas que van desde los 6542 m.s.n.m. del Nevado Sajama hasta los 70 msnm. cerca del río Paraguay. Pese a la variedad de

contrastes geográficos, Bolivia carece de costas en el océano (condición adquirida tras la Guerra del Pacifico).

**Figura N° 6**  
**Mapa de Bolivia**



**Fuente:** <https://commons.wikipedia.org/wiki/File:Bolivian.jpg>

Bolivia está organizado en nueve departamentos. Su capital es Sucre, sede del órgano judicial; La Paz, es la sede de los órganos ejecutivo, legislativo y electoral, además es el epicentro político, cultural y financiero del país.

## Información general:

- **Nombre oficial:** Estado plurinacional de Bolivia
- **Población total:** 10.4 millones de habitantes (2013)
- **Densidad:** 9.94 habitantes/ km<sup>2</sup>
- **Población:** Aymara (25%), Quechua (31%), otros (44%)
- **Superficie:** 1.098.581 km<sup>2</sup>
- **Capital:** Sucre
- **Sede de Gobierno:** La Paz
- **Idiomas oficiales:** Español, quechua, aymara, guaraní y otras 33 lenguas
- **Forma de gobierno:** Estado presidencialista
- **Presidente del Estado:** Luis Alberto Arce Catacora (desde el 8 de noviembre de 2020)
- **Hora oficial:** GMT-4 horas (normal/verano)
- **Fiesta Nacional:** 6 de agosto, Día de la Independencia
- **PIB Per Cápita:** US 4.996
- **Moneda:** Boliviano (BOB) (26)

## Ubicación geoFigura

Bolivia se encuentra en la zona central de América del Sur, con 1.098.581 km<sup>2</sup> de superficie que se extienden desde los Andes Centrales

## Población

Tiene 10.027.254 habitantes según el Censo Nacional de Población y Vivienda de 2012, con una dinámica que tiende a la urbanización, como los demás países de la región. Se autodenomina Plurinacional porque tiene más de 36 etnias indígenas que habitan su territorio, entre ellas tenemos: los aymaras, quechuas, guaraníes, ayoreos, mostenes, tsimanes, guarayos, yuquis, chiquitanos, tacanas, moxeños, afrobolivianos, sirionos, movimas, cayubabas, chimanes, entre otros.

## **Política**

La Constitución establece la división de poderes en cuatro órganos de Gobierno:

- Ejecutivo Compuesto por el Presidente (Jefe de Estado), el vicepresidente y los ministros de Estado. El Presidente y el Vicepresidente son elegidos por sufragio universal y tienen un periodo de mandato de cinco años.
- Órgano Legislativo. La Asamblea Legislativa Plurinacional es presidida por el Vicepresidente del Estado. Está compuesta por dos cámaras de Senadores con 36 miembros (cuatro representantes de cada departamento) y la cámara de Diputados con 130 miembros (la mitad elegida por votación directa en la lista encabezada por el candidato a presidente). Su facultad es la de aprobar y sancionar leyes. La constitución prevé diputaciones especiales para los pueblos indígenas.
- Órgano Judicial. Formado por el Tribunal Supremo de Justicia (máxima instancia de jurisdicción ordinaria), Tribunales, Juzgados y el Consejo de la Magistratura. La justicia es impartida en dos tipos de jurisdicciones: ordinaria e indígena originaria campesina. La justicia constitucional se ejerce por el Tribunal Constitucional.
- Órgano Electoral. Compuesto por el Tribunal Supremo Electoral (máxima instancia formada por siete miembros elegidos por la asamblea Legislativa Plurinacional), Tribunales Departamentales, Juzgados Electorales, Juzgados de Mesa y Notarios. (27)

## **Economía**

La economía ha logrado en los últimos años un desempeño macroeconómico positivo caracterizado por continuos superávits en las balanzas fiscal y comercial, una inflación moderada, aumentos de las reservas internacionales y un crecimiento promedio anual cercano al 5%.

Sin embargo, la actividad económica productiva sigue muy vinculada a actividades

extractivas intensivas en capital (gas y minería), se ha diversificado poco y presenta niveles de productividad muy heterogéneos. Existe una gran necesidad de consolidar una transformación productiva que pueda generar empleos de mayor calidad. (28)

## **Cultura**

La cultura de Bolivia se caracteriza por tener una gran diversidad de expresiones como resultado de la variedad de escenarios geográficos que su actual territorio comprende, así como la diversidad étnica que la caracterizan.

La cultura boliviana ha sido definida por su interesante disposición geoFigura , la predominante población indígena y el mestizaje de sus tradiciones ancestrales con los elementos culturales europeos que fueron importados durante el periodo del colonialismo español. La amalgamación de todos estos elementos, han dado como resultado una cultura rica, variada y sin similares en el resto del mundo. (29)[D:\TESIS-MAESTRIA-AGOSTO-21\INFORMACIÓN GENERAL DE BOLIVIAhttps://iahs2019.org > informacion-general-de-bolivia](https://iahs2019.org/informacion-general-de-bolivia)

### **1.2.2. Departamento de Chuquisaca**

Chuquisaca fue fundada por el español Pedro de Anzures en 1538, Volviendo a su nombre nativo de Chuquisaca, fue el principal centro administrativo y la ciudad más grande del Alto Perú. Fue allí donde se realizó la primera convocatoria pública de independencia de España, el 25 de mayo de 1825. Se designó de inmediato la Capital de Bolivia independiente.

El departamento de Chuquisaca tiene una población de 581.000 habitantes.

**Figura N° 7**  
**Mapa de Chuquisaca**



**Fuente:** [www.la patria.com](http://www.la patria.com)

Chuquisaca es uno de los nueve departamentos pertenecientes al estado Plurinacional de Bolivia. Su capital es Sucre sede del poder Judicial y Capital histórico – constitucional de Bolivia. Está ubicado en el Centrosur del país, limitando al norte con el departamento de Cochabamba, al Sur con el departamento de Tarija, al Este con el departamento de Santa Cruz de la Sierra y Paraguay y al Oeste con el departamento de Potosí. Con 51.524 km<sup>2</sup> es el segundo departamento menos extenso, por delante de Tarija.

El departamento cuenta con una población de 581.347 de habitantes Censo (INE1012). En cuanto a su posición demográfica a nivel nacional, la población del departamento representa al 5.48 % de Bolivia. Se encuentra conformado por 10 provincias, que a la vez estos se encuentran divididos en 29 municipios. El municipio de Sucre es el más poblado con una población de 261.201 habitantes, concentrando al 44% del total de la población departamental.

### **1.2.3. Municipio de Yotala**

Está ubicada en el departamento de Chuquisaca, forma parte de la provincia de Oropeza fue fundado el 18 de noviembre de 1912 bajo la presidencia de Eliodoro Villazón.

Cuenta con una población de 9461 habitantes. Hombres 4704, Mujeres 4757 (censo 2012) y está ubicada a 2590 msnm, a 18 Km al Sur de la Capital del país, Sucre.

Es un poblado pintoresco y sencillo, que atrae muchos visitantes ubicado al Sur de Sucre. Su territorio circundante correspondió a un importante señorío establecido antes de la llegada de los conquistadores españoles, perteneciente a la nación de los Yamparas.

#### **Ubicación y límites**

Yotala se encuentra a orillas de un pequeño riachuelo por el cual se cruza por un puente colgante de madera. La carretera principal la conecta con Potosí. Sus habitantes son reconocidos como Yotalaños de habla quechua y español.

El municipio de Yotala se encuentra ubicado al Noreste del departamento de Chuquisaca limita al norte con el municipio de Sucre, y al este con la provincia de Yamparaz, al oeste y al Sur con el departamento de Potosí. Yotala su sección municipal comprende 46 comunidades rurales y 3 juntas vecinales (urbanas), siendo Yotala su centro poblado más importante ubicado a 15 km de la ciudad de Sucre sobre la carretera Sucre – Potosí.

## **Aspectos políticos administrativos**

Yotala fue creada mediante ley en fecha 18 de noviembre de 1912. Su principal centro poblado y sede de Gobierno lleva el antiguo título de Villa de Yotala, otorgado a través de cedula Real por Don Fernando VI, en gratitud por los servicios prestados a su ejército durante la revolución introducida por los insurgentes del Rio de La Plata. Cuya declaración ha sido suscrita y fechada en Madrid el 11 de diciembre de 1819 en atención a la solicitud realizada por Don Mariano Rodríguez de Olmedo obispo de Puerto Rico y diputado de la provincia de Charcas.

Yotala es Capital de la provincia de Oropeza, en mayo de 1952 se formó el primer sindicato agrario, tipo de organización que posteriormente se irradia hacia el departamento de Chuquisaca reivindicando los derechos de los campesinos de la provincia de Oropeza.

Gran parte de las comunidades rurales fueron constituidas en terrenos de ex haciendas cuyos propietarios fueron mineros, políticos e inclusive el ex Presidente de Bolivia, Mamerto Urriolagoitia dueño de la hacienda Ñucchu.

**Figura N° 8**  
**Mapa de Yotala**



**Fuente:** <https://www.slideshare.net/joseluisplazalunasco/322850001-historiadeyotalapdf>

### **Distritos y cantones municipales**

La Comisión de límites, conformada por la Prefectura y un delegado de la federación de campesinos ,1906-1997, propone para el municipio de Yotala una división política en 4 cantones: Tuero, Anfaya, Huayllas y Yotala.

Administrativamente se encuentra dividido en 6 distritos municipales que fueron establecidos en 1997 por la Unidad de Fortalecimiento Municipal de la Prefectura. (30)

El clima es templado y seco y posee una temperatura media anual de 16° C. Tiene varias quebradas que proveen agua para riego, aunque no es muy abundante. La Villa de Yotala es atravesada por el río Quirpinchaca, actualmente contaminado por aguas servidas de Sucre. El río Pilcomayo está también contaminado por desechos minerales de las minas potosinas, que sirve de límite con el Departamento de Potosí.

Su economía se basa en la producción agrícola y ganadera, además pecuaria, frutícola, floricultura y lechera. El pueblo cuenta con un ambiente tranquilo de pequeñas plazuelas y calles angostas que invitan a recorrer y apreciar las casas que aún conservan su estilo colonial.

GeoFigura mente el municipio de Yotala se encuentra en la parte central de la Cordillera Central boliviana, entre el Altiplano en el oeste y las tierras bajas de Bolivia, al este.

El municipio abarca 790 km<sup>2</sup> y cuenta con 50 localidades y la ubicación central del pueblo de Yotala con 1538 habitantes (censo de 2012) es en la parte norte de la provincia.

El clima es templado y seco de montaña con el típico clima diurno donde la diferencia de temperatura durante el día puede fluctuar más que al año. La temperatura promedio anual en la región es menor de 16 °C (ver gráfico climático Sucre), los valores promedio mensuales varían entre unos 14 °C en junio / julio y 17 °C en octubre / noviembre. La precipitación anual es de más de 700 mm y tiene cinco áridos meses de mayo a septiembre, con valores mensuales inferiores a 25 mm, los meses de verano, de diciembre a marzo tiene lluvias de 100 a 160 mm. Se encuentra ubicado a 14 Km de sucre, en el departamento de Chuquisaca, Bolivia. (30)

## **Salud**

Nivel de atención: Todos los servicios de salud del municipio corresponden al primer nivel de atención establecido por el Ministerio de Salud y Deportes de Bolivia.

El Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz presta los siguientes servicios: Medicina Interna, Pediatría, Ginecología Obstetricia, Cirugía. Cuenta con infraestructura apropiada en cuanto a consultorios, salas de internación, Maternidad, Pediatría, Quirófano, Radiología, Laboratorio, Farmacia. Oficinas, auditorio y depósitos. El equipo vehicular está compuesto por una ambulancia, un Jeep y 2 motocicletas.

## **Cultura**

Yotala tiene una arquitectura colonial que se puede ver en las viejas casas de hacienda, la mayoría de los habitantes son de origen quechua, idioma que aun habla gran porcentaje de la población, con costumbres y tradiciones entremezcladas por la fuerte influencia y cercanía a la ciudad de Sucre.

En Yotala se encuentra la sede de la Facultad de Agronomía de la Universidad Mayor Real Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca, por lo que hay un flujo de estudiantes e investigadores. Yotala es la sede del Centro de Investigación e Innovación en Ciencias Agrarias - Villa Carmen, CIICA - VC, ubicada en la ex - granja Villa Carmen, pertenece a la Facultad de Ciencias Agrarias de la Universidad Mayor, Real y Pontificia de San Francisco Xavier de Chuquisaca.

El municipio Yotala es también la sede del Teatro de los Andes, uno de los grupos artísticos de mayor renombre de Bolivia. La canción más destacada en ritmo de pandilla yotalaena "EL PROVINCIANO" compuesta por Rolando Lima Soliz.

## **Economía**

Los habitantes de Yotala viven principalmente de la agricultura, la producción pecuaria y la prestación de servicios.

Se destaca la disponibilidad de tierras y clima aptos para el cultivo de hortalizas y legumbres, la vocación de los criadores de ganado lechero y el asentamiento de importantes granjas avícolas. Su cercanía a la capital departamental y la conexión con una carretera asfaltada hace que los costos de producción de los principales productos

agrícolas pecuarios sean competitivos. Los principales cultivos son maíz, papa, trigo y alfalfa. El buen precio de la alfalfa y una producción en mayor escala de este forraje es otra de las fortalezas del municipio, por una demanda creciente para alimentar al ganado bovino productor de leche. La fruticultura es importante, teniendo entre los principales productos el durazno e higo. Las facilidades tributarias y la cercanía a la ciudad de Sucre, han constituido un aliciente para los inversores privados, que han instalado una gran cantidad de granjas avícolas que proveen de carne y huevos a la ciudad capital.

Yotala es la huerta de Sucre: la producción lechera, la cría del ganado bovino y caprino, las granjas de pollo, la producción de chicha, son actividades vinculadas al gran mercado de la ciudad. Su proximidad con Sucre, el clima y un paisaje agradable, hacen de Yotala un atractivo destino turístico.

**Figura N° 9**  
**Vista panorámica de Yotala**



**Fuente:** [www. La Región.bo](http://www.LaRegión.bo)

#### **1.2.4. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz**

El Hospital del municipio de Yotala se encuentra a 15 Km de la ciudad de Sucre, la infraestructura dispuesta sobre una construcción que data del año 1932, en predios de la casa de hacienda de la familia Urioste Villa, su propietaria la Sra. Clotilde Urioste de Villa, dona sus propiedades a la iglesia católica del Arzobispado de Sucre, para que fuese dispuesto como un orfanato de niñas, mismo que condiciono que debía ser administrado por la iglesia.

#### **Misión**

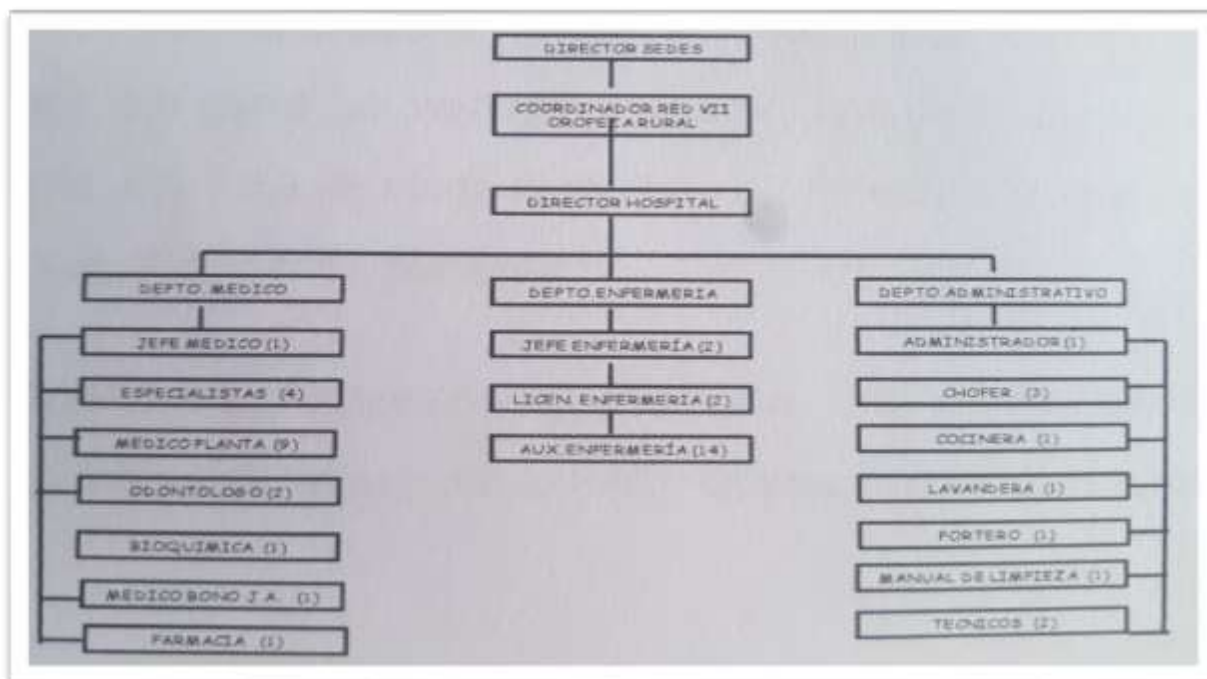
Brindar a toda la comunidad nacional e internacional la mejor atención medica basada en evidencias científicas, investigación y contenido ético acompañando al paciente y su familia, así mismo ofrecer a nuestro personal y profesionales un ámbito de desarrollo atractivo que favorezca su compromiso y sentido de pertenencia con el hospital.

#### **Visión**

Ser la organización modelo en el cuidado y restablecimiento de la salud, alineada con nuestras tradiciones, manteniendo la excelencia en la calidad de atención y respeto por la dignidad de las personas.

## Recursos Humanos

**Figura N° 10**  
**Organigrama Institucional**



**Fuente:** Elaboración propia

### Laboratorio

**El servicio de laboratorio se encuentra dividido por áreas:**

Área de toma de muestra, área de hematología, área de química sanguínea y serología; área de bacteriología y parasitología; área de lavado y esterilización. El laboratorio cuenta con dos funcionarias; el horario de atención es a partir de las ocho de la mañana hasta las seis de la tarde de lunes a viernes habiendo un personal a llamado para emergencias de fin de semana, feriados y horario nocturno. La atención que brinda el servicio en los diferentes programas es acorde a lo estipulado por el Ministerio de Salud, siendo el brazo derecho de la vigilancia epidemiológica.

## CAPÍTULO II

### DIAGNÓSTICO

#### 2.1. Resultados sociodemográficos

Tabla N° 1

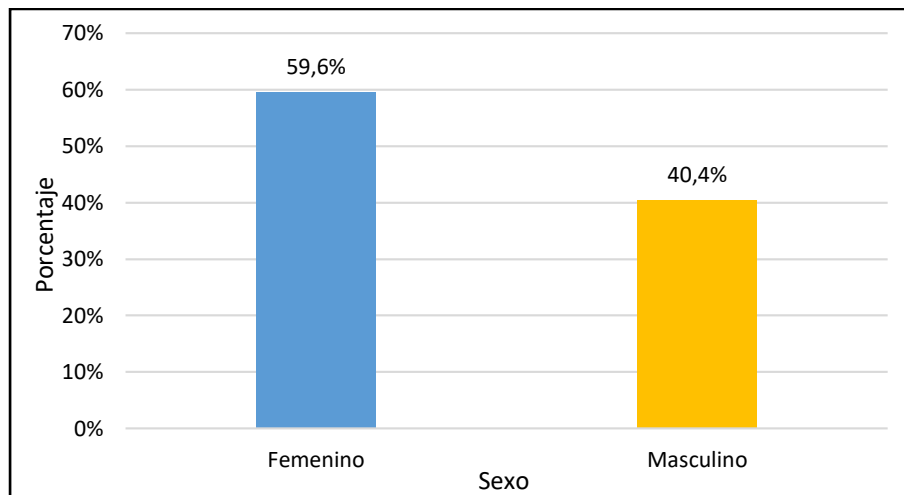
Pacientes post COVID-19 según el sexo. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz.  
agosto - septiembre 2021

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	87	59,6%
Masculino	59	40,4%
Total	146	100,0%

Fuente: Elaboración propia.

Figura N° 1

Pacientes post COVID-19 según el sexo. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz.  
agosto - septiembre 2021



Fuente: Elaboración propia.

El 59,6% de población post Covid-19 que asistió Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz fue del sexo femenino y en menor proporción se encuentran los masculinos con el 40,4%.

**Tabla N° 2**

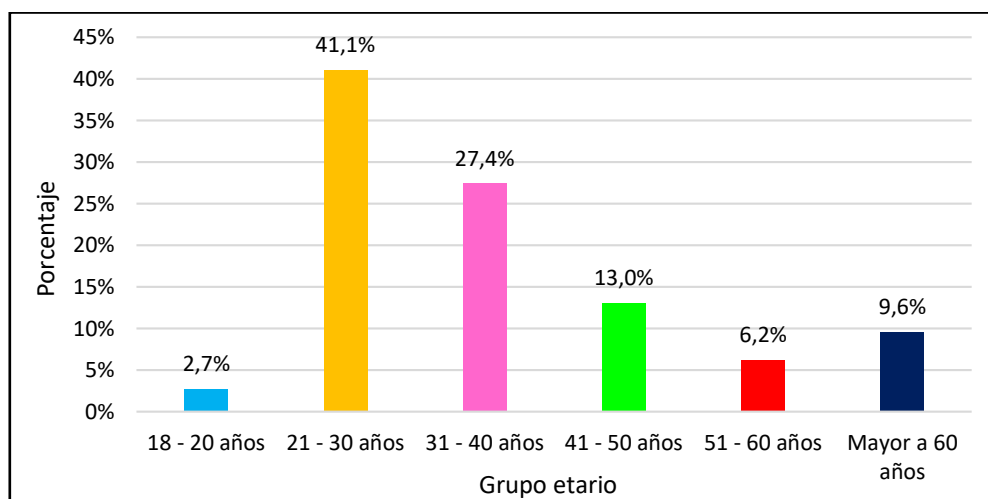
**Pacientes post COVID-19 según grupo etáreo. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Grupo etario	Frecuencia	Porcentaje
18 - 20 años	4	2,7%
21 - 30 años	60	41,1%
31 - 40 años	40	27,4%
41 - 50 años	19	13,0%
51 - 60 años	9	6,2%
Mayor a 60 años	14	9,6%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia.

**Figura N° 2**

**Pacientes post COVID-19 según grupo etario. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia.

Entre los grupos etarios de la población post Covid-19 con mayor frecuencia corresponde a los de 21 – 30 años con el 41,1% y con menor porcentaje resultaron los de 18 a 20 años con el 2,7%.

**Tabla N° 3**

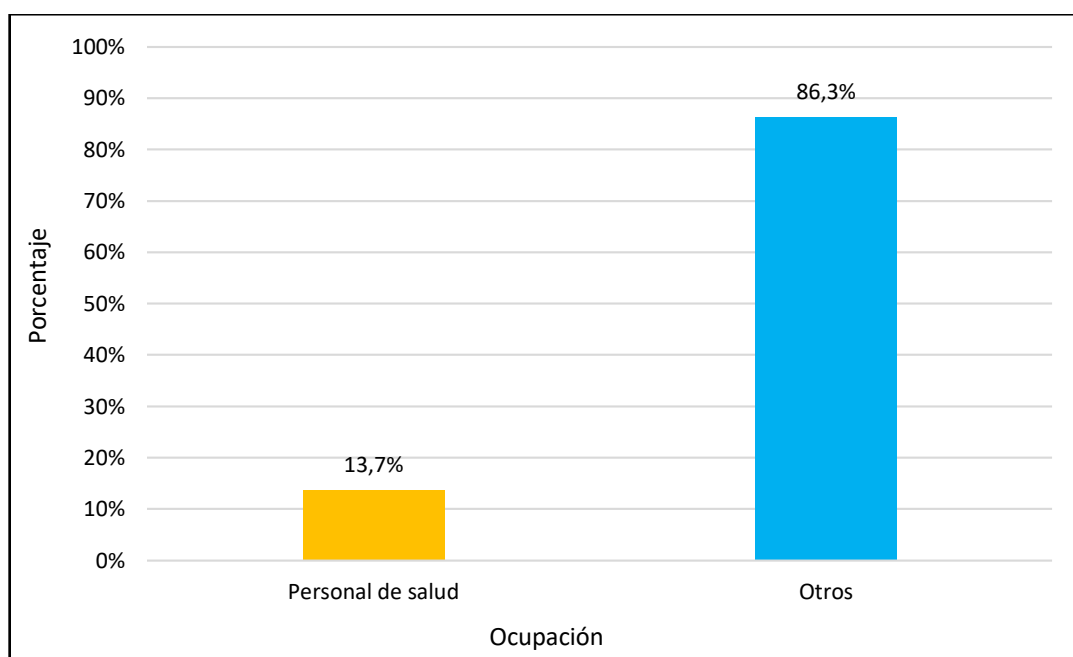
**Pacientes post COVID-19 según la ocupación**

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje
Personal de salud	20	13,7%
Otros	126	86,3%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 3**

**Pacientes post COVID-19 según la ocupación.**



**Fuente:** Elaboración propia

El 86,3% de la población post Covid-19 que asistió al Centro de Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto tiene una ocupación distinta a la salud.

## 2.2. Resultados de la sintomatología

Tabla N° 4

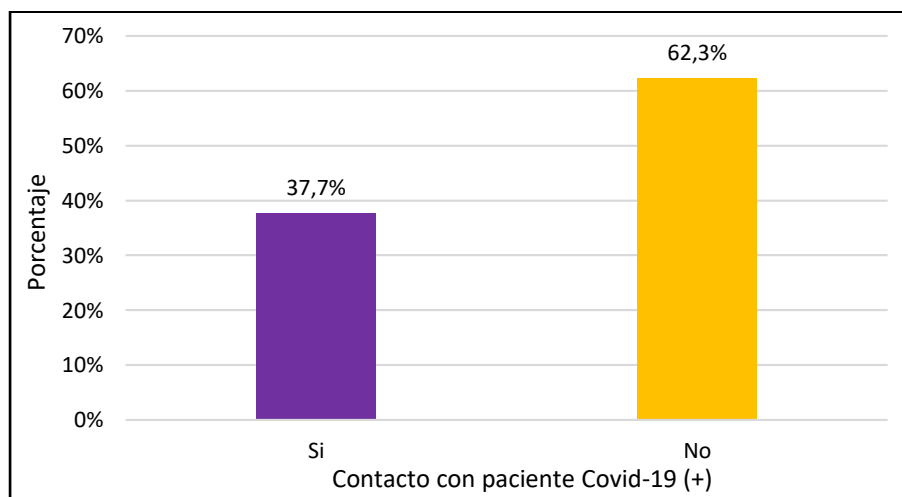
Pacientes post COVID-19 según el contacto con paciente Covid-19 (+). Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021

Contacto con paciente Covid-19 (+)	Frecuencia	Porcentaje
Si	55	37,7%
No	91	62,3%
Total	146	100,0%

Fuente: Elaboración propia

Figura N° 4

Pacientes post COVID-19 según contacto con paciente Covid-19 (+). Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021



Fuente: Elaboración propia

La población post Covid-19, estuvo en contacto con alguna persona con Covid-19 positivo el 37,7% y el 62,3% no tuvo contacto con personas portadora de Covid-19.

**Tabla N° 5**

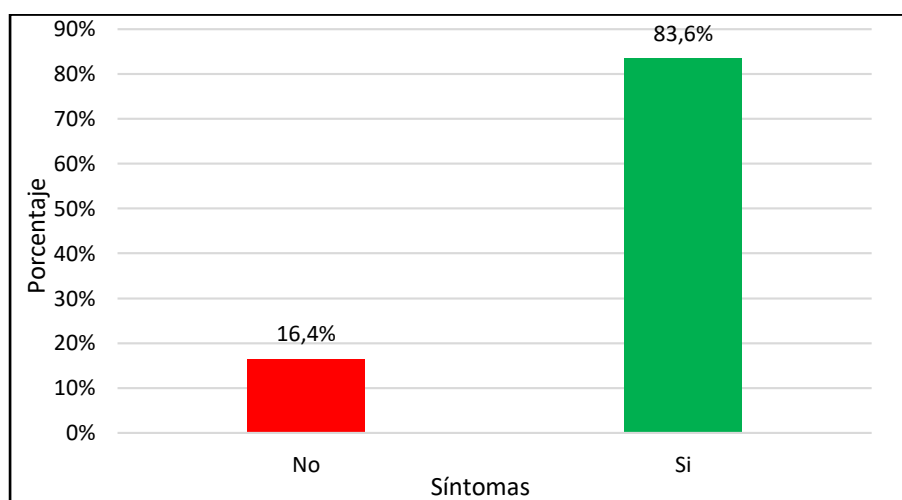
**Pacientes post COVID-19 según síntomas. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Síntomas	Frecuencia	Porcentaje
No	24	16,4%
Si	122	83,6%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 5**

**Pacientes post COVID-19 según síntomas. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia

El 83,6% de la población con post Covid-19 presentó alguna sintomatología y un porcentaje 16,4% no presentó síntomas relacionados con el Covid-19.

**Tabla N° 6**

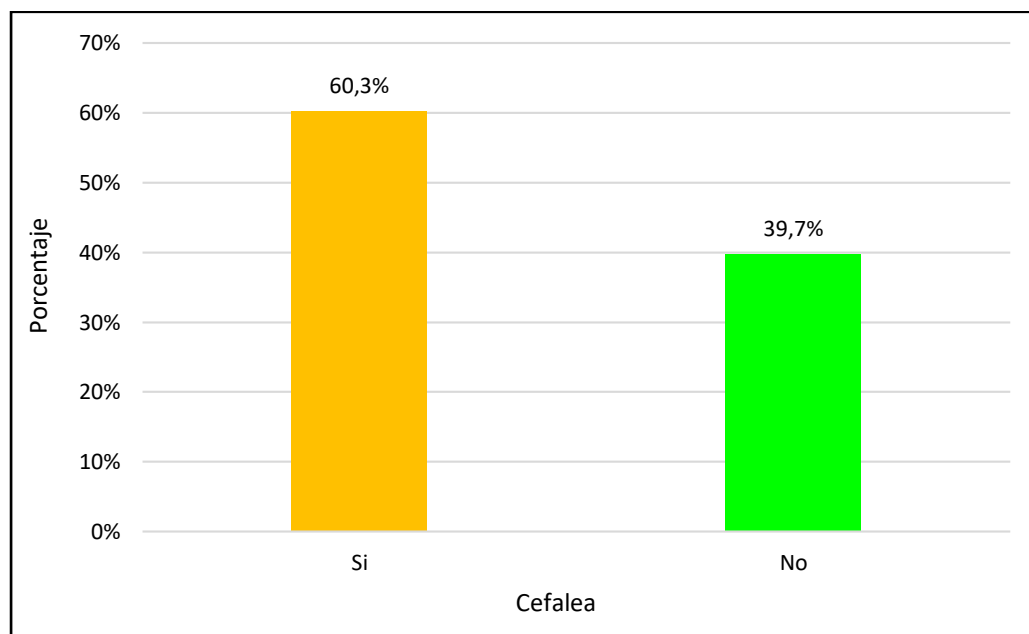
**Pacientes post COVID-19 según cefalea. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz.  
Agosto - septiembre 2021**

Cefalea	Frecuencia	Porcentaje
Si	88	60,3%
No	58	39,7%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 6**

**Pacientes post COVID-19 según cefalea. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz.  
Agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia.

La cefalea estuvo presente en el 60,3% de los pacientes post COVID-19 y el 39,7% no presentó este síntoma.

**Tabla N° 7**

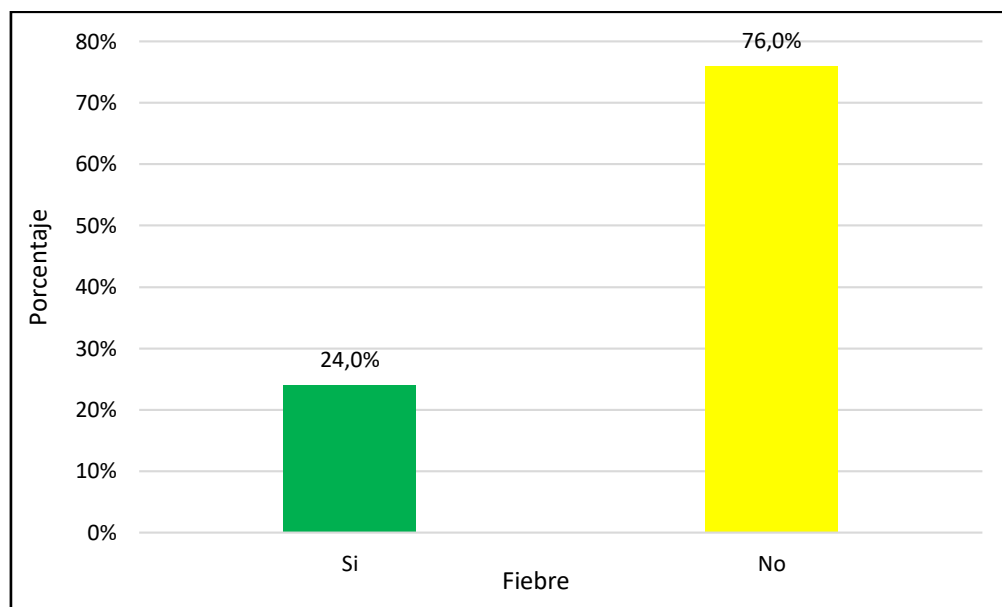
**Pacientes post COVID-19 según fiebre. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz.  
agosto - septiembre 2021**

Fiebre	Frecuencia	Porcentaje
Si	35	24,0%
No	111	76,0%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 7**

**Pacientes post COVID-19 según la fiebre. Centro de Salud Integral Nicolás  
Ortiz. agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia

La fiebre no se manifestó en el 76,0% de los pacientes post Covid-19 y solo el 24,0% presento este síntoma.

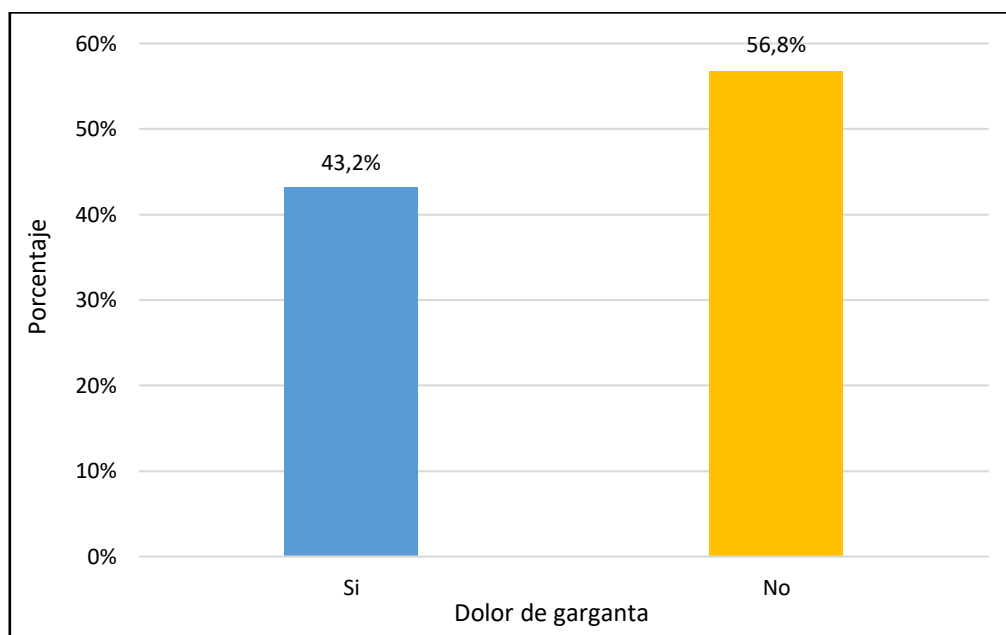
**Tabla N° 8**

**Pacientes post COVID-19 según dolor de garganta. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Dolor de garganta	Frecuencia	Porcentaje
Si	63	43,2%
No	83	56,8%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

Figura N° 8 Pacientes post COVID-19 según dolor de garganta. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021



**Fuente:** Elaboración propia

El dolor de garganta estuvo presente en el 43,2% de los pacientes post Covid-19 y el 56,8% no presentó este síntoma.

**Tabla N° 9**

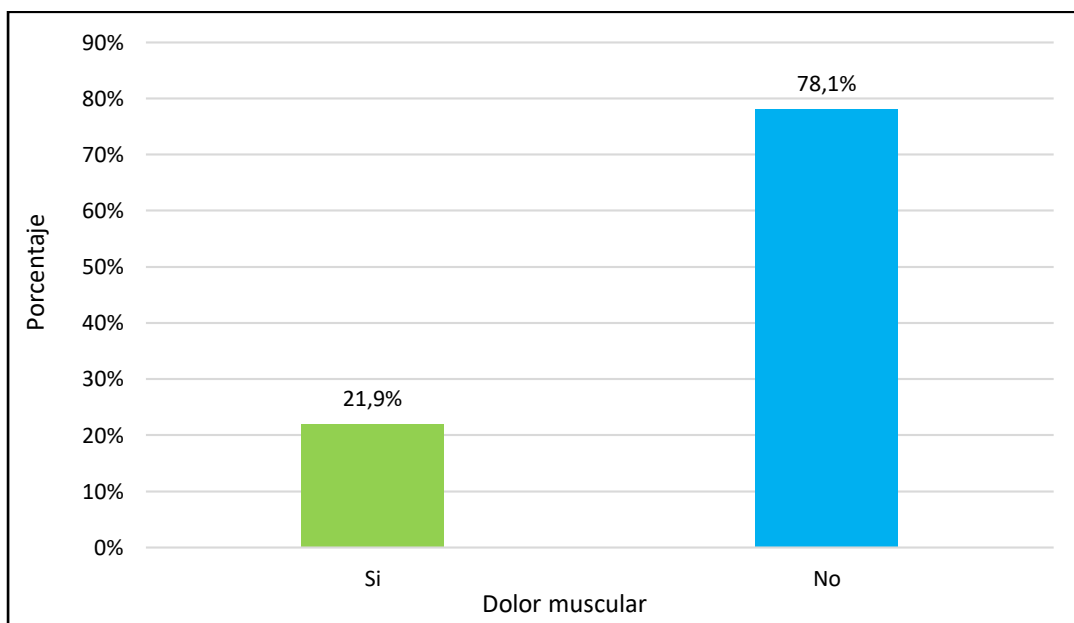
**Pacientes post COVID-19 según dolor muscular. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Dolor muscular	Frecuencia	Porcentaje
Si	32	21,9%
No	114	78,1%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 9**

**Pacientes post COVID-19 según dolor muscular. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia

El dolor muscular no se manifestó en el 78,1% de los pacientes post Covid -19 y solamente el 21,9% presentó este síntoma.

**Tabla N° 10**

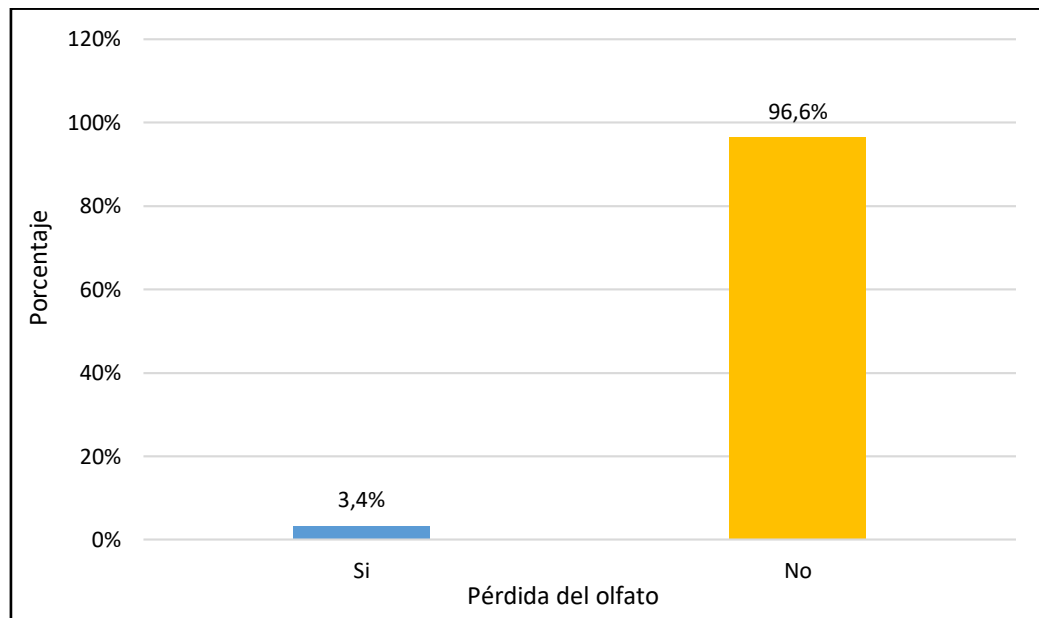
**Pacientes post COVID-19 según pérdida del olfato. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Pérdida del olfato	Frecuencia	Porcentaje
Si	5	3,4%
No	141	96,6%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 10**

**Pacientes post COVID-19 según pérdida del olfato. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia

La pérdida del olfato no se manifestó en el 96,6% de los pacientes post Covid-19 y solamente el 3,4% presentó este síntoma.

**Tabla N° 11**

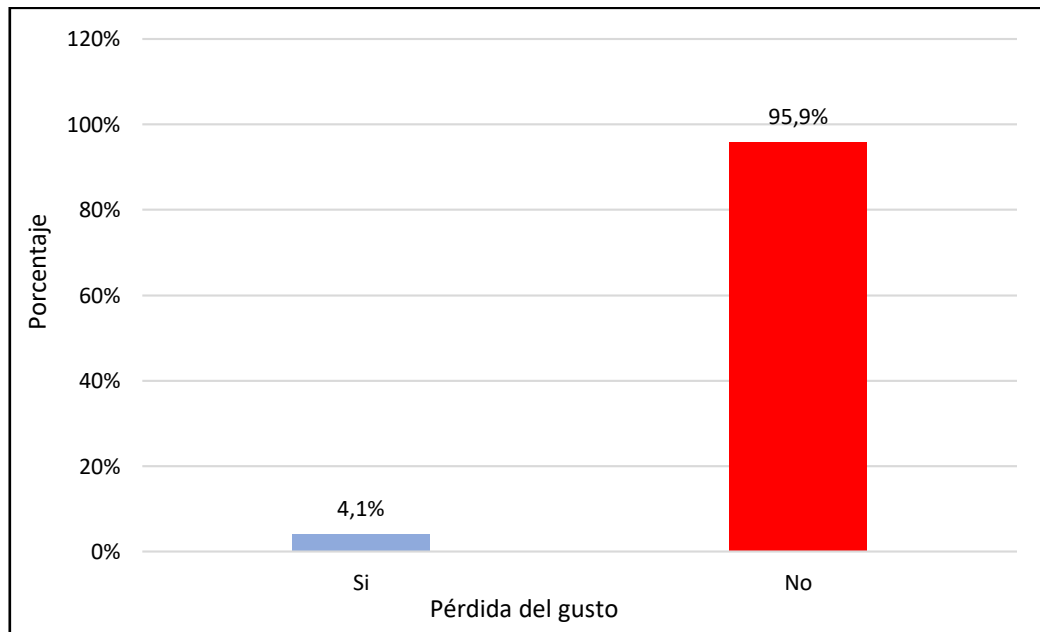
**Pacientes post COVID-19 según pérdida del gusto. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Pérdida del gusto	Frecuencia	Porcentaje
Si	6	4,1%
No	140	95,9%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 11**

**Pacientes post COVID-19 según pérdida del gusto. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia

La pérdida del gusto no se manifestó en el 95,9% de los pacientes post Covid-19 y solamente el 4,1% presentó este síntoma.

**Tabla N° 12**

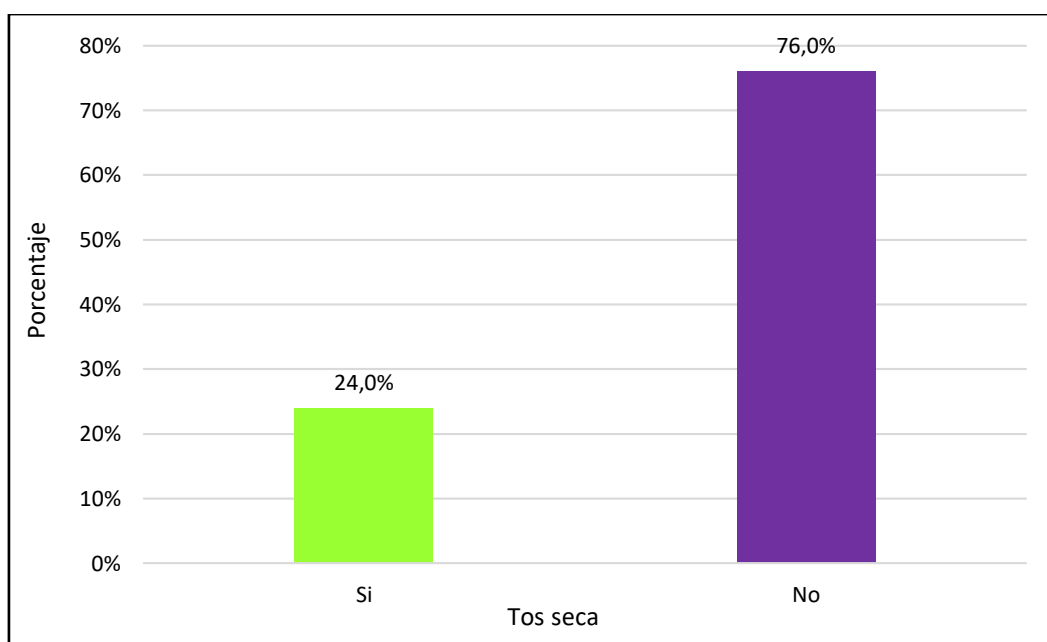
**Pacientes post COVID-19 según tos seca. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. agosto - septiembre 2021**

Tos seca	Frecuencia	Porcentaje
Si	35	24,0%
No	111	76,0%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 12**

**Pacientes post COVID-19 según tos seca. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia

La tos seca, no se manifestó en el 76,0% de los pacientes post Covid-19 y solamente el 24,0% presentó este síntoma.

**Tabla N° 13**

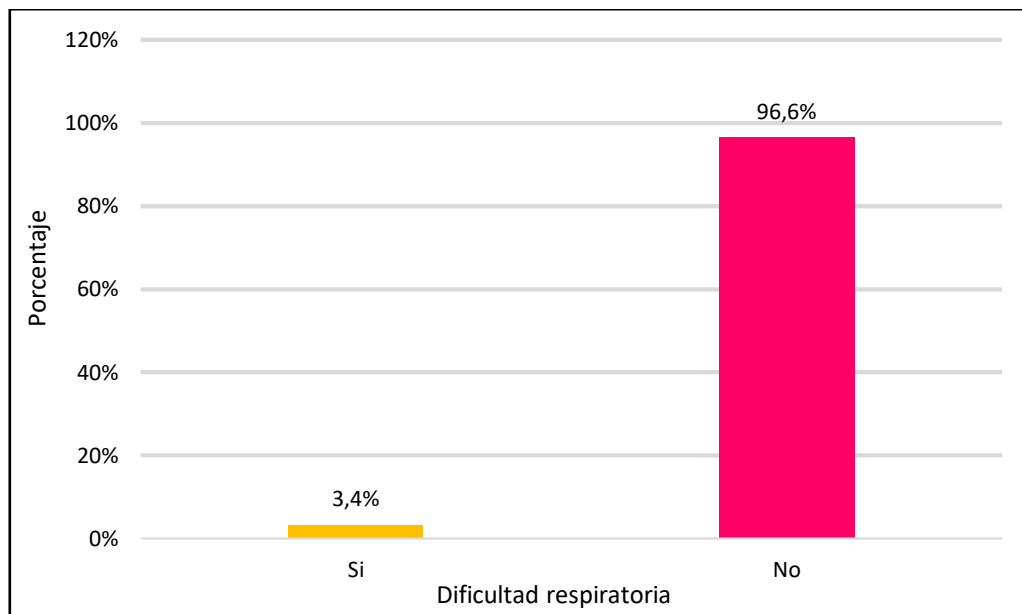
**Pacientes post COVID-19 según dificultad respiratoria. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Dificultad respiratoria	Frecuencia	Porcentaje
Si	5	3,4%
No	141	96,6%
Total	146	100,0%

Fuente: Elaboración propia

**Figura N° 13**

**Pacientes post COVID-19 según dificultad respiratoria. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia

La dificultad para respirar no se manifestó en el 96,0% de los pacientes post Covid-19 y solamente el 3,4% presentó este síntoma.

**Tabla N° 14**

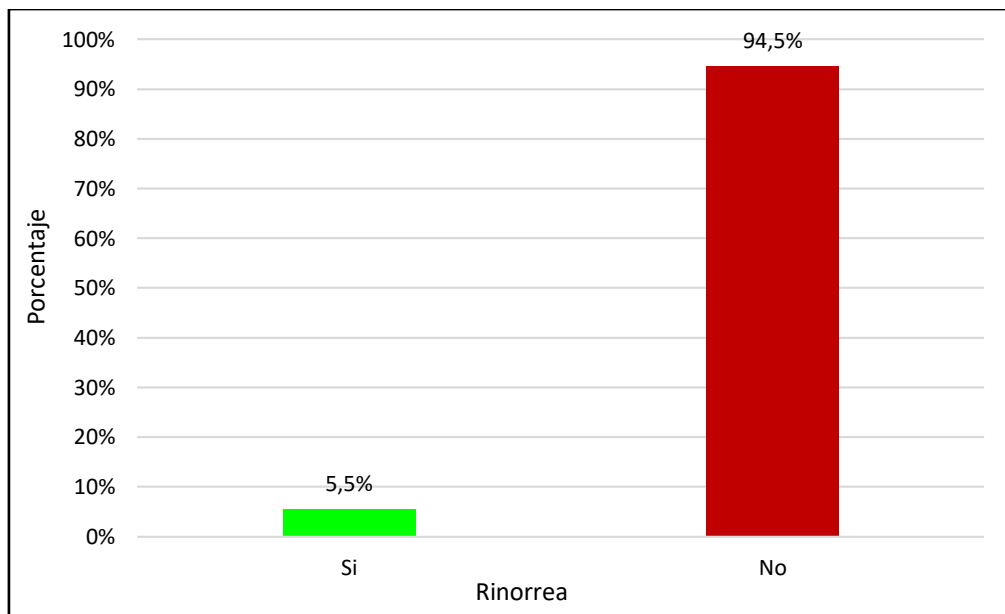
**Pacientes post COVID-19 según rinorrea. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Rinorrea	Frecuencia	Porcentaje
Si	8	5,5%
No	138	94,5%
Total	146	100,0%

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 14**

**Pacientes post COVID-19 según rinorrea. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia

La rinorrea o congestión nasal no se manifestó en el 94,5% de los pacientes post Covid-19 y solamente el 5,5% presentó este síntoma.

### 2.3. Resultados factores clínicos

**Tabla N° 15**

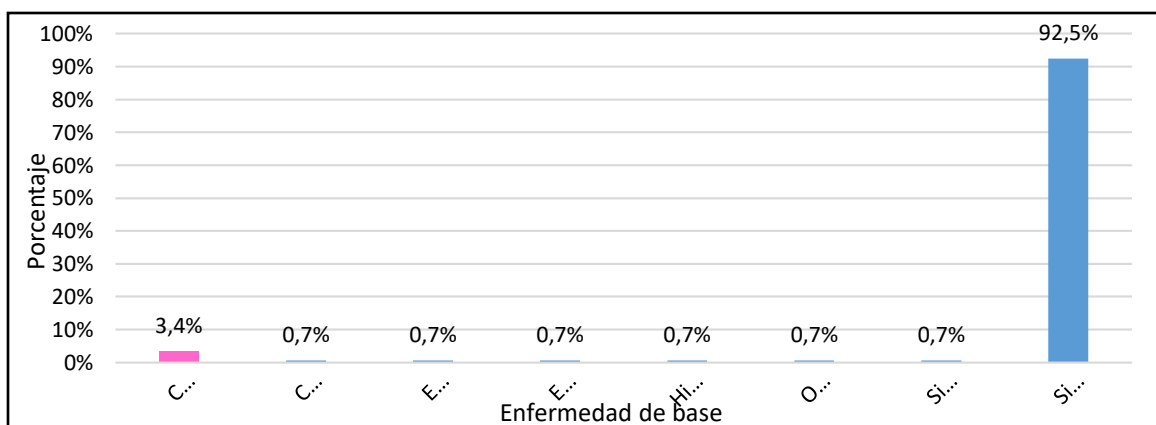
**Pacientes post COVID-19 según enfermedad de base. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Enfermedad de base	Frecuencia	Porcentaje
Chagas	5	3,4%
Colesterolemia	1	0,7%
Enf. Cardíaca	1	0,7%
Enf. respiratoria	1	0,7%
Hipercolesterolemia	1	0,7%
Obesidad	1	0,7%
Síndrome de Wilkie	1	0,7%
Sin enfermedad de base	135	92,5%
<b>Total</b>	<b>146</b>	<b>100,0%</b>

**Fuente:** Elaboración propia

**Figura N° 15**

**Pacientes post COVID-19 según enfermedad de base. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**



**Fuente:** Elaboración propia

El 92,5% de la población post Covid-19 que asistió Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz, manifestaron no tener enfermedad de base, sin embargo se identificó que el 3,4% presentaban Chagas seguida de colesterolemia, enfermedad cardíaca y respiratoria, hipercolesterolemia, obesidad y síndrome de Wilkie

## 2.4. Identificación de IgG

Tabla N° 16

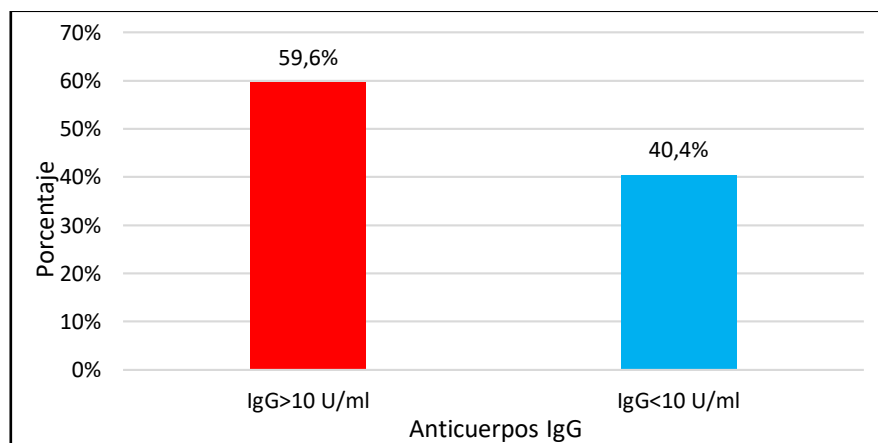
### Anticuerpos IgG en pacientes post COVID-19 del Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021

Anticuerpos IgG	Frecuencia	Porcentaje
IgG>10 U/ml: Positivo	87	59,6%
IgG<10 U/ml: Negativo	59	40,4%
Total	146	100,0%

Fuente: Elaboración propia.

Figura N° 16

### Anticuerpos IgG en pacientes post COVID-19 del Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021



Fuente: Elaboración propia.

La cuantificación de anticuerpos IgG mayor a 10 U/ml en pacientes post Covid-19 del Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz durante los meses de agosto - septiembre 2021, detectado fue de 59,6%.

El 59,6% de la población estudiada presentó anticuerpos IgG en concentraciones mayores a 10 UI/ml, que indican presencia de los mismos.

## 2.5. Componente analítico

**Tabla N° 17**

**Asociación entre anticuerpo IgG y sexo. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz.  
Agosto - septiembre 2021**

Sexo	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml Positivo	IgG<10 U/ml Negativo			
Femenino	58	29	87	2,069 (IC 99,9%: 0,663 - 6,454)	0,034
Masculino	29	30	59		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 2,069 (IC 99,9%: 0,663 - 6,454) mayor a 1, por ello la población post Covid-19 femenina tiene 2,069 veces más riesgo de desarrollar anticuerpos IgG anti SARS CoV 2, con respecto al sexo masculino. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,034$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre el sexo y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 18**

**Asociación entre anticuerpo IgG y grupo etáreo. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Grupo etareo	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml Positivo I	IgG<10 U/ml Negativo			
Mayor a 30 años	52	30	82	1,436 (IC 99,9%: 0,469 - 4,397)	0,286
18 - 30 años	35	29	64		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,436 (IC 99,9%: 0,469 - 4,397) mayor a 1, por ello la población post Covid-19 del grupo etareo mayores a 30 años tiene 1,436 veces más riesgo de desarrollar anticuerpos IgG anti SARS CoV 2, respecto al grupo etareo de 18 a 30 años. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,286$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre el grupo atareo y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 19**

**Asociación entre anticuerpo IgG y ocupación. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Ocupación	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml Positivo I	IgG<10 U/ml Negativo			
Personal de salud	12	8	20	1,020 (IC 99,9%: 0,203 - 5,135)	0,968
Otros	75	51	126		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,020 (IC 99,9%: 0,203 - 5,135) mayor a 1, por ello la población post Covid-19 cuya ocupación es en el área de salud tiene 1,020 veces más riesgo de desarrollar anticuerpos IgG anti SARS CoV 2 con respecto a las otras ocupaciones que no son del área de salud. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,968$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre la ocupación y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 20**

**Asociación entre anticuerpo IgG y contacto con paciente Covid-19 (+). Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Contacto paciente (+)	con Covid-19	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
		IgG>10 U/ml Positivo I	IgG<10 U/ml Negativo			
Si		33	22	55	1,028 (IC 99,9%: 0,328 - 3,223)	0,937
No		54	37	91		
Total		87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,028 (IC 99,9%: 0,328 - 3,223) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que estuvo en contacto con paciente positivo a Covid-19 tiene 1,028 veces más riesgo de desarrollar anticuerpos IgG anti SARS CoV 2 con respecto a los que no estuvieron en contacto con pacientes Covid-19. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,937$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre el contacto con paciente Covid-19 (+) y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 21**

**Asociación entre anticuerpo IgG y síntomas. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Síntomas	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
No	15	9	24	1,157 (IC 99,9%: 0,254 - 5,259)	0,751
Si	72	50	122		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,157 (IC 99,9%: 0,254 - 5,259) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentaron algún síntoma tiene 1,157 veces más riesgo

de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los que no presentaron síntomas. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,751$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre los síntomas y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 22**

**Asociación entre anticuerpo IgG y cefalea. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Cefalea	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	53	35	88	1,069 (IC 99,9%: 0,344 - 3,318)	0,847
No	34	24	58		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,069 (IC 99,9%: 0,344 - 3,318) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan cefalea tiene 1,069 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los que no presentaron cefalea. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,847$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre la cefalea y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 23**

**Asociación entre anticuerpo IgG y fiebre. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Fiebre	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	21	14	35	1,023 (IC 99,9%: 0,278 - 3,758)	0,955
No	66	45	111		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,023 (IC 99,9%: 0,278 - 3,758) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan fiebre tiene 1,023 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los que no presentaron fiebre. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,955$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre la fiebre y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 24**

**Asociación entre anticuerpo IgG y dolor de garganta. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Dolor de garganta	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	38	25	63	1,055 (IC 99,9%: 0,344 - 3,237)	0,876
No	49	34	83		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,055 (IC 99,9%: 0,344 - 3,237) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan dolor de garganta tiene 1,055 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los que no presentaron dolor de garganta. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,876$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre el dolor de garganta y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 25**

**Asociación entre anticuerpo IgG y dolor muscular. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Dolor muscular	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	20	12	32	1,169 (IC 99,9%: 0,302 - 4,532)	0,704
No	67	47	114		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,169 (IC 99,9%: 0,302 - 4,532) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan dolor muscular tiene 1,169 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los que no presentaron dolor muscular. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,704$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre el dolor muscular y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 26**

**Asociación entre anticuerpo IgG y pérdida del olfato. Centro de Salud Integral  
Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Pérdida del olfato	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	3	2	5	1,018 (IC 99,9%: 0,048- 21,631)	0,985
No	84	57	141		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,018 (IC 99,9%: 0,048 - 21,631) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan pérdida del olfato tiene 1,018 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los

que no perdieron el olfato. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,985$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre la pérdida del olfato y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 27**

**Asociación entre anticuerpo IgG y pérdida del gusto. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Pérdida del gusto	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	5	1	6	3,537 (IC 99,9%: 0,092-135,870)	0,226
No	82	58	140		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 3,537 (IC 99,9%: 0,092-135,870) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan pérdida del gusto tiene 3,537 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los que no perdieron el gusto. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,226$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre la pérdida del gusto y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 28**

**Asociación entre anticuerpo IgG y tos seca. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Tos seca	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	21	14	35	1,023 (IC 99,9%: 0,278-3,758)	0,955
No	66	45	111		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,023 (IC 99,9%: 0,278-3,758) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan tos seca tiene 1,023 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los que no tuvieron tos seca. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,955$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre la tos seca y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 29**

**Asociación entre anticuerpo IgG y dificultad respiratoria. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Dificultad respiratoria	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	4	1	5	2,795 (IC 99,9%: 0,068-115,546)	0,344
No	83	58	141		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 2,795 (IC 99,9%: 0,068-115,546) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan dificultad respiratoria tiene 2,795 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los que no presentan dificultad respiratoria. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,344$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre la dificultad respiratoria y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 30**

**Asociación entre anticuerpo IgG y rinorrea. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Rinorrea	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	6	2	8	2,111 (IC 99,9%: 0,135 - 32,900)	0,361
No	81	57	138		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 2,111 (IC 99,9%: 0,135 - 32,900) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan rinorrea tiene 2,111 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto a los que no presentan rinorrea. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,361$  es mayor a 0,001 por lo que la asociación entre rinorrea y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo.

**Tabla N° 31**

**Asociación entre anticuerpo IgG y enfermedad de base. Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz. Agosto - septiembre 2021**

Enfermedad de base	Anticuerpos IgG		Total	OR	P
	IgG>10 U/ml	IgG<10 U/ml			
Si	8	3	11	1,890 (IC 99,9%: 0,189 - 18,867)	0,356
No	79	56	135		
Total	87	59	146		

**Fuente:** Elaboración propia

El valor de Odds Ratio es 1,890 (IC 99,9%: 0,189 - 18,867) mayor a uno por ello la población post Covid-19 que presentan enfermedad de base tiene 3,537 veces más riesgo de presentar valores elevados anticuerpos IgG mayores a 10 U/ml con respecto

a los que presenta enfermedad de base. Realizada la prueba de Chi cuadrado el valor de  $p = 0,356$  es mayor a  $0,001$  por lo que la asociación entre la enfermedad de base y anticuerpo IgG no es estadísticamente significativo en este estudio.

## **2.6. Discusión de resultados**

De la población post Covid-19 que asistió al Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz del Municipio de Yotala, en los meses de agosto y septiembre del año 2021, el 59,6% presentaron anticuerpos IgG. Los anticuerpos son uno de los componentes más importantes de la respuesta inmunitaria contra las infecciones causadas por SARS-CoV-2 y uno de los grandes interrogantes de la pandemia de COVID-19 es cómo se genera la inmunidad, es decir, cómo el sistema inmunitario del cuerpo se protege contra el virus SARS-CoV-2 que causa esta enfermedad y cómo esta puede generar inmunidad de larga duración.

La mitad de los pacientes con Covid-19 desarrollan anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en los primeros días de la infección, de cualquier isotipo y principalmente IgG (inmunoglobulinas G, que son las que indican que el cuerpo tiene defensas contra el virus), lo que supone un tiempo considerablemente menor del conocido hasta ahora.

El sexo femenino con post Covid-19 en el presente estudio presentó un Odds Ratio de 2,069 (IC 99,9%: 0,663 - 6,454) y  $p=0,034$  ( $>0,001$ ) y no está asociada significativamente con IgG elevada.

La población con post Covid-19 que asistió al Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz del Municipio de Yotala, mayores a 30 años, con contacto con pacientes positivo, la sintomatología como la cefalea, fiebre, dolor de garganta, dolor muscular, pérdida del olfato, pérdida del gusto, tos seca, dificultad respiratoria, rinorrea y enfermedad de base (Chagas, enfermedad cardíaca y respiratoria, hipercolesterolemia, obesidad y síndrome de Wilkie), si bien presenta factores que predisponen a presentar anticuerpos IgG, no fueron estadísticamente significativos ( $p>0,05$ ) en el presente estudio.

La asociación de variables socio demográficas y de indicadores de salud con la presencia de anticuerpos puede aportar información para la toma de decisiones y la evaluación de políticas públicas relacionadas a la enfermedad Covid-19 y a la exposición de personal esencial en la primera línea de atención.

Cabe mencionar que este estudio es inicial, y es necesario profundizar aumentando el número de muestras analizadas y recabando más información sobre los pacientes. También es de suma importancia investigar la respuesta de los anticuerpos y cargas virales en pacientes asintomáticos, para determinar si los anticuerpos tienen algún efecto en el desarrollo de síntomas.

## **CAPÍTULO III**

### **PROPUESTA: SEGUIMIENTO A PACIENTES CON COVID-19**

#### **3.1. Introducción**

La situación actual de la pandemia debido a COVID-19 y el seguimiento a largo plazo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada y su continuidad asistencial preocupan a los profesionales de salud y por ello, se plantea una propuesta que realice seguimiento a los pacientes con COVID-19 del Municipio de Yotala, mediante la cuantificación del anticuerpos IgG en el Laboratorio de Análisis Clínico del Centro Integral Nicolás Ortiz de esta manera se apoyara para la toma de decisión para un mejor tratamiento por parte del profesional médico que pueda realizar al paciente con COVID-19.

#### **3.2. Objetivo**

Apoyar al personal médico en el seguimiento clínico laboratorial al paciente con COVID-19 en la evaluación del nivel de anticuerpos con métodos semicuantitativos en el Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz de Yotala.

#### **3.3. Procedimiento**

##### **3.3.1. Identificación del paciente**

La historia médica o clínica es una herramienta fundamental para el profesional de la salud. En un entorno donde se busca una práctica segura tanto para el paciente como para el profesional responsable de su cuidado, es indispensable la correcta identificación de los pacientes, como medida que favorezca la disminución de la probabilidad de errores médicos durante el proceso de atención a la salud.

En el Laboratorio del Análisis Clínico del Centro Integral Nicolás Ortiz se debería implementar para una adecuada identificación de los pacientes en el Historial clínico:

- N° de historia clínica
- Nombre y apellidos
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Dirección
- Teléfono

### **3.4.2. Información clínica**

La información clínica del laboratorio complementada con la historia médica y la valoración que hace la enfermera al ingreso del paciente, constituyen el eje fundamental para la elaboración de la lista de problemas del paciente y la planificación de la atención que ha de prestársele a los pacientes.

En el registro se encuentra los datos de la evolución del paciente con Covid-19. En cada nota que se escribe debe estar el nombre y apellido del médico que la realiza, la fecha y la hora.

Esta información clínica debe ser verificada con la ficha epidemiológica y solicitud de estudios de laboratorio Covid-19.

### **3.4.3. Diagnóstico**

#### **Diagnóstico clínico**

Los casos de COVID-19 pueden presentar cuadros asintomáticos, leves, moderados o graves, incluyendo: neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sepsis y shock séptico. La identificación temprana de manifestaciones graves permite tratamientos de apoyo optimizados inmediatos y un ingreso (o derivación) seguro y rápido a la unidad de cuidados intensivos de acuerdo con los protocolos regionales o nacionales.

La COVID-19 se manifiesta habitualmente como una infección respiratoria aguda, aunque puede ser asintomática o apenas sintomática. Los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados al inicio de la enfermedad fueron fiebre, astenia y tos seca. Con menos frecuencia se presentaron mialgia, dolor de cabeza, mareos, dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Con frecuencia aparece pérdida repentina de olfato. Esta información debe escribirse en la historia clínica para una eventual investigación epidemiológica.

La decisión de realizar una prueba debe basarse en factores clínicos o epidemiológicos y vincularse a una evaluación de la probabilidad de infección con protocolos adaptados a la situación local

### **Diagnóstico laboratorial**

Se realiza a través de la cuantificación de anticuerpos IgG del SARS-CoV-2 mediante la técnica de Quimioluminiscencia CLIA.

#### **3.3.4. Evaluación y seguimiento del paciente**

La evaluación se lo realiza según los factores de riesgo presente en los pacientes de la siguiente manera:

- Casos leves sin factores de riesgo
- Aislamiento domiciliario por 14 días con indicaciones medica
- Tratamiento sintomático de acuerdo a cuadro clínico
- Realización de pruebas de laboratorio de COVID-19
- Seguimiento clínico a distancia y contactos diariamente.
- En caso de un signo de alarma derivar al hospital.
- Llenar la ficha de seguimiento clínico
- Comunicar al responsable de epidemiología del hospital
- Caso leve con factores de riesgo
- Aislamiento domiciliario por 14 días con indicaciones consignadas

- Tratamiento sintomático de acuerdo a cuadro clínico
- Realización de pruebas de laboratorio de COVID-19
- Realizar la obtención de muestra para confirmación de caso de acuerdo a las disposiciones del Hospital.
- Seguimiento clínico del caso y sus contactos en forma diaria.
- En caso de un signo de alarma derivar al hospital.
- Llenar la ficha de seguimiento clínico
- Comunicar al responsable de epidemiología del hospital
- Aislamiento individual domiciliario o en el hospital
- Caso moderado
- Hospitalización en sala de aislamiento para pacientes COVID-19 de acuerdo al procedimiento de atención
- Realizar la obtención de muestra para confirmación de caso de acuerdo a las disposiciones vigentes en el hospital
- Si el resultado es positivo el paciente debe ser referido al hospital con sala de aislamiento hospitalario para pacientes confirmado de COVID-19. Indicar tratamiento antimicrobiano asociado o específico para COVID-19.
- Si el resultado es negativo continuar con el tratamiento correspondiente según la patología de atención manteniendo los estándares de prevención y control de infecciones.
- Criterio de alta: según evaluación clínica individual.

**Caso severo:**

- Hospitalización en área de cuidados intensivos para pacientes COVID-19.
- Realizar la prueba de laboratorio de COVID-19
- Realizar la obtención de muestra para confirmación de caso de acuerdo a las disposiciones vigentes en el hospital
- El paciente recibe el tratamiento de soporte vital y tratamiento antimicrobiano de acuerdo a la evaluación de cada caso.

Si el resultado es positivo el paciente debe ser trasladado al área de terapia intensiva para pacientes confirmado de COVID-19. Indicar tratamiento antimicrobiano asociado o específico para COVID-19 de acuerdo a la evaluación de cada caso.

Si el resultado es negativo continuar con el tratamiento correspondiente según la patología de atención manteniendo los estándares de prevención y control de infecciones.

**Criterio de alta:** Según evaluación clínica individual.

### 3.4. Registro de seguimiento del paciente

Identificación del paciente

Nombres y apellidos: ..... Sexo:  M  F

Fecha de nacimiento: .....

Dirección: ..... Teléfono: .....

Información de datos clínicos

Fecha de toma de muestra: .....

Enfermedad de base.....

.....

.....

.....

Resultados del laboratorio

Fecha de procesamiento de la prueba: .....

Procedencia de la solicitud de diagnóstico

Contacto con caso confirmado

Contacto con caso sospechoso

Resultado de la prueba

IgM            Reactivo             No Reactivo:.....

IgG            Reactivo             No Reactivo... ..

Valoración de anticuerpos neutralizantes: .....

Clasificación Clínica de Severidad:

Leve       Moderado       Severo

¿El paciente presenta alguna condición de riesgo?       SI     NO

Mencionar: .....

### **3.5. Responsables**

El registro del seguimiento de los pacientes diagnosticado será llenado por el médico encargado de COVID-19 del Centro de Salud Integral Nicolás Ortiz del Municipio de Yotala.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### CONCLUSIONES

Los datos sociodemográficos de la población post COVID-19 que asistieron al Centro Integral de Salud Nicolás Ortiz, el 59,6% del sexo femenino, el 41,1% eran del grupo etario de 21 – 30 años y el 86,3% tiene una ocupación distinta al área de salud. La cantidad y calidad de los anticuerpos contra COVID -19 varían debido a la respuesta inmunitaria relacionada con la edad.

El 83,6% de los pacientes presentaron sintomatología y las más frecuente son\_ cefalea 60,3%, fiebre 24,0%, dolor de garganta 43,2%, dolor muscular. 21,9%, pérdida del olfato 3,4%, pérdida del gusto 4,1%, tos seca 24,0%, dificultad para respirar 3,4% y rinorrea 5,5% y tuvieron contacto con un paciente COVID-19 (+) el 37,7%.

Los factores clínicos presentes en los pacientes post COVID-19 fueron que el 92,5% no presentaron enfermedad de base y el 3,4% presentaron Chagas y menor porcentaje se encuentran la enfermedad cardiaca y respiratoria, hipercolesterolemia, obesidad y síndrome de Wilkie. COVID-19 afecta de distintas maneras en función de cada persona. La mayoría de las personas que se contagian presentan síntomas de intensidad leve o moderada debido a que la respuesta inmune es uno de los factores clave que condiciona la capacidad de respuesta de los infectados por SARS-CoV-2.

La presencia de anticuerpos de tipo IgG anti SARS-Cov-2–fue en 59,6% de los pacientes post COVID-19 que asistieron al Centro al Integral de Salud Nicolás Ortiz.

El grupo etario, sexo, ocupación, contacto con pacientes COVID-19 (+), cefalea, fiebre, dolor de garganta, dolor muscular, pérdida del olfato, pérdida del gusto, tos seca, dificultad respiratoria, rinorrea y enfermedad de base presentan un  $OR > 1$  con factor de riesgo a presentar IgG anti SARS-Cov-2, pero sin significancia estadística  $p < 0,001$ . La presencia de factores de riesgo modificables puede contribuir a desarrollar

estrategias educativas de promoción y prevención de la salud pertinentes, que fomenten el autocuidado en la población.

Las evidencias de este estudio sobre la presencia de anticuerpos IgG anti SARS-Cov-2 en pacientes post COVID-19 y factores asociados pueden contribuir a la toma de decisiones, tanto a nivel local como regional, para la adecuada planificación de la vacunación y manejo de la pandemia.

## **RECOMENDACIONES**

Se sugiere al personal de salud identificar oportunamente a pacientes sintomáticos y/o con sintomatología leve para así evitar contagios intrafamiliares y propagación del virus a personas vulnerables o con patología de base.

Aplicar medidas de mitigación no farmacológicas, desde el autocuidado como: higiene de manos, correcto uso de barbijo, aislamiento selectivo, distanciamiento físico de al menos un metro.

Organizar medidas de difusión de concientización para la vacunación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020. [Online] 2020. Jan [cited 2021]; 1(1): Disponible: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.

Khan S, Siddique R, Adnan-Shereen M, Ali A, Liu J, Bai Q, et al. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2), their biology and therapeutic options. J Clin Microbiol 2020. [Epub ahead of print] 2020. marzo 11

Minsalud.gob.bo[Internet].Bolivia;s.f. [consultado 20 de Agosto 2021].Ministerio de Salud. Plan para la vacunación contra el coronavirus Covid -19.2021

Disponible:<https://www.minsalud.gob.bo/5237-plan-de-vacunacion-contra-la-covid-19-llega-a-cochabamba-y-potosi>

Diaz F, Toro A. SARS CoV-2 / COVID – 19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Med & lab. 2020; Abril 26; 24(3):183-205.

Adhanom T. World Health Organization. Director General’s opening remarks at the media briefing on COVID-19. [internet] Suiza. Última actualización 11 marzo de 2020. Acceso 4 de abril de 2020.

Disponible:<https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-mediabriefing-on-covid-19---11-march-2020>.

Kirkcaldy R, King A, Brooks T. COVID-19 and Post infection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions. JAMA. May 11, 2020.

Turner JS, Kim W, Kalaidina, E.et al. La infección por SARS-CoV-2 induce células plasmáticas de médula ósea de larga duración en humanos. Nature.2021 jun; 595, 421–425.

Alvarado M, Rangel J, Barba B, García LC, Sánchez M. Seroprevalencia y seguimiento de anticuerpos IgG contra SARS-CoV-2 en personal del Laboratorio Estatal de Salud Pública de Guanajuato LaESaP. *Nova scientia* [revista en la Internet]. 2021 [citado 2021 Oct 18]

Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2007-](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-)

Pifano M, Fischerman L, Ercole R, Muñoz L, Kreplak N, García E, Comes Y, Bologna R. Persistencia de anticuerpos IgG contra SARS –CoV -2 en personal de salud Provincia de Buenos Aires. *Scielo* [revista en la Internet]. 2021 [citado 2021 Oct. 18]

Disponible en: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1634>.

Villegas N. *Medicina del Laboratorio, Revisión y actualización*. Colombia: Amolca, Actualidades médicas; 2015.p. 540-30

Peñuelas M. *Manual de inmunología AFIR, AMIR farmacia*. España Marban. 2016.p11-22

Prats G. *Microbiología Clínica*. España. Panamericana; 2006.p157-8

Gallastegui C, Bernárdez B, Regueira A, Dávila C. *Inmunología*. En M. C. Gamundi Planas (Coordinadora), *Farmacia Hospitalaria*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. 2002. Tomo II (p.1077-1081).

Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molécula + Student Consult*. 8a ed. Barcelona: Elsevier; 2014 p.348-16

Chan F, Lau K, To K, Cheng V, Woo P, Yuen K. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(2): 465-522.

World Health Organization [Internet]. WHO MERS Global Summary and Assessment of Risk. [Acceso: 1 de junio de 2020].

Disponible: [https://www.who.int/csr/disease/coronavirus\\_infections/risk-assessment-august-2018.pdf?ua=1&ua=1&ua=1](https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/risk-assessment-august-2018.pdf?ua=1&ua=1&ua=1).

Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis [published correction appears in Lancet Infect Dis. 2020 Apr 15];

Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10239): 1763-1770.

Oran D, Topol E. Prevalence of Asymptomatic SARSCoV-2 Infection: A Narrative Review [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. Ann Intern Med. 2020; M20-3012.

Minsalud.gob.bo[Internet]. Bolivia; s.f. [consultado 20 de agosto 2021]. Ministerio de Salud. Guía para el manejo del Covid-19 mayo 2020

Disponible:<https://www.minsalud.gob.bo/8-institucional/4154-guias-para-el-manejo-del-covid-19-ministerio-de-salud>

Cordero A, Angles F, Fernández A, et .al. Autoridad de supervisión de la seguridad social de corto plazo. ASUSS Bolivia. Covid-19. Guía rápida de abordaje.Nº009/2021. Enero 2021.p.19-22.

Silva J. Guía de actuación frente a SARS- CoV-2. Servicio de Anestesiología, cuidados Intensivos de Anestesia y tratamiento del dolor. Hospital Universitario 12 de octubre; España. Salud. 2020. Marzo.p.1-2.

Farmacéuticos: Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Vocalía.2020. Actualización del diagnóstico por el laboratorio del virus SARS-CoV-2, agente de la Infección COVID-19. España. Julio.p.12-14.

García C, Martínez I. Ventajas del método de la quimioluminiscencia frente al de radioinmunoanálisis. *Visión científica*.2007.1(2).60-63

Gulletta E. *Medicina de laboratorio: fundamentos y aplicaciones en el diagnóstico clínico*. 3º ed.: Barcelona: Panamericana; 2015.p.36-14

IAHS International Association for Housing Science. Información general de Bolivia. (Citado 20 de septiembre de 2021). Disponible. [Internet] : <https://iahs2019.org/es/informacion-general-de-bolivia/>

Bolivia. (Citado 26 de septiembre de 2021). Disponible. [Internet] : <https://es.wikipedia.org/wiki/Bolivia>

PNUD en Bolivia Programa de Naciones Unidas para el Desarrollo. Bolivia en breve.(Citado 10 de Agosto de 2021).Disponible [En línea]: <https://www.bo.undp.org/content/bolivia/es/home/countryinfo.html>

IASHS. Información General de Bolivia. (Citado 26 de septiembre de 2021). Disponible en: <https://iahs2019.org/información-general-de-Bolivia>

Consorcio DHV-INGMULCON. Diagnóstico integral del Municipio de Yotala. Municipalidad de Yotala. Ministerio de Desarrollo Sostenible y Planificación Norte. Plan Municipal de Ordenamiento Territorial. 2003. Enero;1-4

Pavon, L. Ferat, E. COVID 19. *Virología, inmunología clínica y aproximación diagnóstica y terapéutica*. Ed. Wolters Kluwer Health. 2021

López, C. y otros. Los anticuerpos y la protección contra COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.COVID-19.2020*. (Citado 10 de Agosto de 2021). Disponible [En línea]: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2020/ims201b.pdf>

Amanat F, y otros. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. 2020. medRxiv. (Citado 10 de agosto de 2021). Disponible [En línea]: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037713>

Zuanich, C; Garcia, N; Olmos, P; Arévalo, D; Donati, P; Balbaryski, J. Respuesta humoral y persistencia de anticuerpos Anti-SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados. Medicina (Buenos Aires) 2022; 82: 3-12. (Citado 10 de agosto de 2021). Disponible [En línea]: <https://www.medicinabuenosaires.com/PMID /35037855.pdf>

Rojas, O y otros. Inmunología. México. Ed. Medica Panamericana 2017

SEDES-La Paz. Plan Departamental Estratégico y Operativo para la disminución del riesgo de contagio a través de la prevención, mitigación, atención, tratamiento y control sanitario permanente, COVID-19. (Citado 20 de agosto de 2021). Disponible [En línea]: <https://www.sedeslapaz.gob.bo/sites/default/files/plan%20departamental%20strate%cc%81gico%20%20covid%20-19.pdf>

GADLP. Plan departamental estratégico operativo COVID-19. diciembre 2020. La Paz – Bolivia. Gobierno Autónomo Departamental de La Paz.

ANEXOS

## ANEXO N° 1

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TOMA DE MUESTRA

Número: ..... Fecha: Día: ..... Mes: ..... Año: ..... Hora: .....

DATOS DE IDENTIFICACION DEL PACIENTE
NOMBRES: .....
APELLIDOS: .....
CI / RUN: ..... SEXO: ..... EDAD: .....
FECHA DE NACIMIENTO: .....
PROCEDENCIA: .....
DOMICILIO: .....
OCUPACION: .....

Yo ..... He sido informado (a), por el personal de salud acerca de la finalidad de la investigación.

Asimismo, declaro que el personal de salud me ha informado acerca de la importancia de conocer el nivel de anticuerpos que mi organismo genero después de enfermar con COVID-19.

Por lo expuesto, a través del presente documento, declaro y manifiesto, en pleno uso de mis facultades, libre y espontáneamente dar mi consentimiento y autorizo al personal de salud a realizar el procedimiento pertinente.

Acepto realizarme la prueba con las consideraciones ya mencionadas.

En señal de conformidad firma:

.....

Firma o huella digital

Nombre del paciente

.....

Firma del profesional

Responsable

Lugar y fecha: .....

## FICHA DE REGISTRO PARA TOMA DE MUESTRA

Nombre: ..... Edad: ..... Sexo: .....

Fecha de nacimiento: ..... Procedencia: .....

Domicilio: ..... Celular: .....

Tratamiento:

Tipo de vacuna recibida:

Fecha de ultima vacuna:

Enfermo con COVID 19 antes de recibir la vacuna:  Si  No:

Si su respuesta fue si: ¿Cuándo enfermo?: .....

### ¿Qué síntomas manifestó?

Asintomático

Sintomático

Tos seca

Fiebre

Malestar general

Cefalea

Dificultad respiratoria

Mialgias

Dolor de garganta

Perdida del gusto perdida del olfato  Otros

### ¿Sufre de alguna patología de base o condición de riesgo?

Si

No:

### ¿Si su respuesta fue si indique cuál?

Diabetes

Hipertensión

Cáncer

Obesidad

Embarazo

Enfermedad Cardiaca

Enfermedad respiratoria

Enfermedad renal crónica

Otros:

**Pruebas de laboratorio:**

Tipo de muestra:  Sangre

**Resultado:**

Método de diagnóstico: CLIA

Resultado: ..... Fecha: .....

Observaciones: basada en ficha de vigilancia epidemiológica de COVID -19. Ministerio de Salud y Deportes

# Anexo N° 2

## Reactivo SARS-CoV-2 IgG (CLIA)

mindray

### SARS-CoV-2 IgG (CLIA) Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 IgG (CLIA)

#### Order Information

Catalog No.	Package Size
SARS-CoV-2 IgG121	2x50 tests (calibrators included)
SARS-CoV-2 IgG122	2x100 tests (calibrators included)
SARS-CoV-2 IgG111	2x50 tests (calibrators not included)
SARS-CoV-2 IgG112	2x100 tests (calibrators not included)

#### Intended Use

The Mindray SARS-CoV-2 IgG assay is a Chemiluminescent Immunoassay for the qualitative determination of SARS-CoV-2 IgG antibodies in human serum or plasma from suspected COVID-19 patients.

The SARS-CoV-2 is only intended for the supplementary indicator for suspected cases of negative SARS-CoV-2 nucleic acid detection, or combination with nucleic acid detection in the diagnosis of suspected cases. Results from antibody testing should not be used as the sole basis to diagnosis or exclude SARS-CoV-2 infection. It is not intended for screening in general population.

#### Summary

Multiple cases of unexplained pneumonia patients have been successively reported in Wuhan City, Hubei Province of China since December 2019. The pathogen was then identified as a new coronavirus, which was tentatively named as 2019-nCoV(2019 Novel Coronavirus) by the WHO and then formally designated as SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) by International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) on February 11, 2020. The disease caused by the pathogen was named as COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) by the WHO at the same day.

SARS-CoV-2 belongs to  $\beta$ -coronaviruses and is an enveloped positive-sense single-stranded RNA virus<sup>1</sup>. It spreads by human-to-human transmission via droplets or direct contact.

Many patients with confirmed COVID-19 have developed fever and/or symptoms of acute respiratory illness (e.g., cough, difficulty breathing). However, limited information is currently available to characterize the full spectrum of clinical illness associated with COVID-19.

Although coronaviruses usually infect the upper or lower respiratory tract, viral shedding in plasma or serum is common.

Currently, virus nucleic acid Real-Time Reverse Transcription PCR (Real-Time RT-PCR), CT imaging and some serology parameters are the primary tools for clinical diagnosis of the infection. The virus nucleic acid RT-PCR test has become as the current standard diagnostic method for COVID-19<sup>2</sup>.

Testing of specific antibodies of SARS-CoV-2 in patient blood is a good choice for rapid, simple, highly sensitive diagnosis of COVID-19. It is widely accepted that adaptive and high affinity IgG responses are important for long term immunity and immunological memory.<sup>3</sup> Therefore, detection of COVID-19 IgG antibodies indicates a recent or

previous exposure. Besides, the serological diagnosis of an acute virus infection has relied on showing a 4-fold or greater rise in anti-virus antibody between paired acute- and convalescent-phase sera from a patient<sup>4</sup>.

#### Assay Principles

The CL-series SARS-CoV-2 IgG assay is a two step assay to qualitatively detect IgG antibodies to SARS-CoV-2.

In the first step, sample, sample treatment solution, paramagnetic microparticles coated with SARS-CoV-2 antigens are added into a reaction vessel. After incubation, SARS-CoV-2 IgG antibodies in the sample will bind to SARS-CoV-2 antigen coated microparticles. Afterwards, microparticles are magnetically captured while other unbound substances are removed by washing.

In the second step, diluent solution, ALP labeled anti-human IgG monoclonal antibody are added to the reaction vessel. After incubation, ALP labeled anti-human IgG monoclonal antibody will form sandwich with microparticle captured SARS-CoV-2 IgG antibodies. Afterwards, microparticles are magnetically captured while other unbound substances are removed by washing.

In the third step, the substrate solution is added to the reaction vessel. It is catalyzed by anti-human IgG antibody-ALP conjugate in the immune-complex retained on the microparticles. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLUs) by a photomultiplier built into the system. The amount of SARS-CoV-2 IgG antibodies present in the sample is proportional to the relative light units (RLUs) generated during the reaction. The SARS-CoV-2 IgG antibodies concentration can be determined via a calibration curve, which is built on an encoded Master Calibration Curve and three level product calibrators.

#### Reagent Components

The reagent kit is composed of four components: Ra, Rb, Rc, and Rd. The component cannot be exchanged, and the detailed information of each component is listed below.

Ra	Paramagnetic microparticles coated with SARS-CoV-2 specific antigens in MES buffer with preservative.
Rb	ALP labeled anti-human IgG monoclonal antibody(mouse IgG) in MES buffer with preservative.
Rc	Sample diluents in TRIS buffer with preservative.
Rd	Blockers in TRIS buffer with preservative.
Calibrators C0 and C1 (optional)	IgG antibodies to SARS-CoV-2 of different levels in buffer with preservative

The position of each component is shown in the figure below (front view on the left and top view on the right):



#### Storage and Stability

The unopened SARS-CoV-2 IgG reagent kit is stable up to the expiration date as indicated on the label when stored at 2~8 °C. The actual expiration date is stated on the label.

The SARS-CoV-2 IgG reagent kit can be stored onboard at 2~8 °C and used for a maximum of 7 days after opening for use.

#### Reagent Preparation

Ra: Ready to use  
Rb: Ready to use  
Rc: Ready to use  
Rd: Ready to use  
C0: Ready to use  
C1: Ready to use

#### Materials Required but not Provided

Mindray CL-series Chemiluminescence Immunoassay Analyzer  
Cat. No. CS511: Substrate Solution, 4x115mL  
Cat. No. WB411: Wash Buffer  
Reaction Vessel

#### Instrument System

Mindray CL-series Chemiluminescence Immunoassay Analyzer

#### Specimen Collection and Preparation

Human serum, heparin plasma or EDTA plasma is suitable for the test. Human serum is recommended.

Specimens must be separated from clots or red blood cells using centrifugation as recommended by the tube manufacturer after clot formation is complete. Specimens should be tested as soon as possible after sample collection and pre-analytical treatment.

If testing is not completed within 24 hours, transfer the supernatant into tubes for storage. Specimens tightly capped are stable for 7 days refrigerated at 2~8°C. If testing will be delayed for more than 7 days, specimens should be frozen at -20°C or below. The specimen can be stored at -20°C for as long as 10 days. Avoid repeated freeze and thaw cycles, which may cause sample deterioration. Specimen can be used after a maximum of five cycles of freeze and thaw.

Do not use specimen with the following conditions:

- grossly hemolyzed
- obvious microbial contamination
- visible fibrin or other debris

#### Assay Procedure

For optimal performance of this assay, operators should read the related system operation manual carefully to get sufficient information such as operation instructions, sample preservation and management, safety precautions, and maintenance. Prepare all required materials for the assay as well.

Before loading the SARS-CoV-2 IgG reagent kit on the instrument for the first time, invert unopened reagent bottle gently for at least 30 times to resuspend the microparticles, which have settled during shipment or storage. Visually inspect the bottle to ensure the microparticles have been well mixed. If the microparticles remain adhered to the bottle, continue inverting until the microparticles have been completely mixed. If the microparticles cannot be homogenized, it is recommended not to use this bottle of reagent. Contact Mindray Customer Service for help. Do not invert opened reagent bottle.

This assay requires 10  $\mu$ L of sample volume for a single test. This volume does not include the dead volume of the sample container. Additional volume is required when performing additional tests from the same sample.

Operators should refer to the system operation manual and specific requirement of the assay to determine the minimum sample volume.

#### Calibration

The calibrators are traceable to Mindray Internal reference. The calibration information is stored in the barcode attached in the reagent and calibrator pack. When performing the calibration, scan the information from the barcodes into the system first, and then test the calibrators of two levels. A valid calibration is required before any SARS-CoV-2 IgG test. Recalibration is recommended every 7 days, or when a new reagent lot is used, or when the quality controls are out of specified ranges. For detailed instruction of calibration, refer to the system operation manual.

#### Control

Users can prepare quality controls with clinical samples or use third-party controls. Reference ranges can be established according to protocol approved by individual laboratories.

It is recommended that quality controls should be run once every 24 hours if the tests are in use, or after every calibration. The quality control determination should be adapted to each laboratory's individual requirements.

Quality control results should be within the acceptable ranges. If a control is out of its specified range, the associated test results are invalid and the samples must be retested. Recalibration may be required. Refer to the system operation manual to check up the system. If the quality control results are still out of the specified ranges, please contact Mindray Customer Service for help.

#### Calculation

The analyzer automatically calculates the analyte concentration of each sample, on the basis of master calibration curve read from the barcode, and a 4-Parameter Logistic Curve Fitting (4PLC) with the relative light units (RLUs) generated from 2 level product calibrations of defined concentrations. The results are shown in the unit of U/mL.

#### Specimen Dilution

Specimens cannot be diluted for Mindray SARS-CoV-2 IgG assay.

#### Interpretation of Results

Specimens with results <10.00 U/mL are considered negative for IgG antibodies to SARS-CoV-2. A negative result can not rule out COVID-19.

Specimens with results  $\geq 10.00$  U/mL are considered positive for IgG antibodies to SARS-CoV-2, suggesting previous or recent infection. Positive test results need further confirmation.

The assay results should not be used solely for confirmation or exclusion of COVID-19. Clinical decisions should be made in conjunction with other evidences, such as symptoms, clinical history, results of nucleic acid test, etc.

#### Limitation of Measurement

The SARS-CoV-2 IgG result of a given specimen can vary, depending on the assays from different manufacturers, which have differences in assay methods, calibration, and reagent specificity.

If the SARS-CoV-2 IgG results are inconsistent with clinical evidence, additional testing is suggested to confirm the result.

As with all tests containing monoclonal mouse antibodies, anomalous results maybe obtained from specimens taken

CE

from patients who have received monoclonal mouse antibodies for diagnosis or therapy in rare cases<sup>4</sup>.  
Heterophilic antibodies in human serum can react with reagent immunoglobulins, interfering with in vitro

immunoassays.<sup>4</sup> Patients routinely exposed to animals or to animal serum products can be prone to this interference and anomalous values may be observed. Additional information may be required for diagnosis.

Results may differ between laboratories due to the variations in population. It is recommended that each laboratory establish its own reference range

**Performance Characteristics**

**Precision**

P/N: 046-019558-00 (1.0) English-1

The CL-series SARS-CoV-2 IgG assay is designed to have a precision of  $\pm 10\%$  (within-device CV). Precision was determined by following National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) Protocol EP15-A3<sup>7</sup>. Two levels of quality controls were tested one run per day, five replicates per run, for a total of 5 days, using a single lot of reagents and a single calibration. Results are shown in the table below<sup>8</sup>.

Sample	Average (U/mL)	SD (U/mL)	%CV
1	0.00	0.00	/
2	11.62	0.50	4.26%
3	30.64	4.26	13.89%

<sup>8</sup>Representative data; results in individual laboratories may vary.

**Interference**

The best results of Mindray SARS-CoV-2 IgG do not be interfered with the endogenous substances at the following concentrations(criterion: recovery within  $\pm 10\%$  of initial value)\*.

Substance	Concentration
Bilirubin	mg/dL
Hemoglobin	500mg/dL
Triglyceride	3000mg/dL
Total protein	10g/dL
Mucoprotein	200mg/dL
Total IgG	4g/dL
Total IgM	0.5g/dL
Rheumatoid Factor(RF)	1500IU/mL
Antinuclear Antibody(ANA)	Not available
Anti-mitochondrial Antibody(AMA)	Not available
Human Anti-mouse Antibody(HAMA)	Not available

\*Representative data; results in individual laboratories may vary.

The best results of Mindray SARS-CoV-2 IgG do not be interfered with the exogenous substances at the following concentrations(criterion: recovery within  $\pm 10\%$  of initial value)\*.

Substance	Concentration
Seasonal H1N1 Flu Virus	1 0
H3N2 Flu Virus	4 0
H7N9 Flu Virus	1 0
Influenza B Virus(unclassified)	5 0
Influenza B Virus Yamagata	1 0
Influenza B Virus Victoria	1 0
Respiratory Syncytial Virus	5 0
Rhinovirus(unclassified)	4 0
Adenovirus(unclassified)	5 0
Enterovirus(unclassified)	3 0
EB virus	9 0
Measles Virus	1 0
Cytomegalovirus	1 0
Measles Virus	1 0
Varicella-zoster Virus	1 0
Mycoplasma Pneumoniae	10 0
Total	64 0

\*Representative data; results in individual laboratories may vary.

**Clinical Performance**

405 specimens from confirmed COVID-19 cases (Real-Time PCR positive) were tested with Mindray SARS-CoV-2 IgG assay and 333 were detected as positive, with a Positive Percent Agreement (PPA) of 82.22%. 2382 specimens not related to COVID-19 were tested with Mindray SARS-CoV-2 IgG assay and 2261 were detected as negative, with a Negative Percent Agreement (NPA) of 94.92%. The results are summarized in the table below<sup>8</sup>.

Mindray SARS-CoV-2 IgG assay	Real-Time PCR		Subtotal
	Pos**	Neg	
Pos	333	121	454
Neg	72	2261	2333
Subtotal	405	2382	2787

\*Representative data; results in individual laboratories may vary.

\*\*Pos=positive; Neg =negative.

SARS-CoV-2 IgG results of the 405 specimens from confirmed

SARS-CoV-2 IgG Page 1 of 2

Substance	Concentration
Zanamivir	0.6mg/dL
Zanamivir	30mg/dL
Oseltamivir	4.3mg/dL
Paracetamol	36mg/dL
Lopinavir	24mg/dL
Ritonavir	6mg/dL
Artidol Hydrochloride	12mg/dL
Levofloxacin	36mg/dL
Azithromycin	30mg/dL
Ceftriaxone Sodium	120mg/dL
Meropenem	30mg/dL
Tobramycin	1.2mg/dL
Histamine Hydrochloride	0.03mg/dL
Phenylephrine	0.3mg/dL
Oxymetazoline	0.06mg/dL
Bedomethasone	0.06mg/dL
Dexamethasone	1.2mg/dL
Fluticasone Hemihydrate	0.06mg/dL
Triamcinolone Acetonide	0.06mg/dL
Budesonide	0.016mg/dL
Mometasone	0.024mg/dL
Fluticasone Propionate	0.06mg/dL

COVID-19 cases are classified with time from first symptom to sampling. Data from this study are summarized in the table below<sup>8</sup>.

\*Representative data; results in individual laboratories may vary.  
\*\*Time-base from first symptom to sampling

The 405 specimens from confirmed COVID-19 cases were also tested with Mindray SARS-CoV-2 IgM assay. The combination results from SARS-CoV-2 IgG and IgM assays are shown in the table below<sup>8</sup>.

\*Representative data; results in individual laboratories may vary.

Among 2382 specimens which were not related to COVID-19, 1912 were also tested with Mindray SARS-CoV-2 IgM assay.  
\*Representative data; results in individual laboratories may vary. The

Time**	Negative	Positive
$\leq 7$ days	9(57.14%)	5(35.71%)
$> 7$ days and $\leq 14$ days	10(55.56%)	8(44.44%)
$> 14$ days	53(14.21%)	320(85.79%)
Total	72(17.78%)	333(82.22%)

IgG/IgM	Number(percentage)
IgM-/IgG-	7(1.73%)
IgM-/IgG+	67(16.34%)
IgM+/IgG-	65(16.05%)
IgM+/IgG+	265(65.68%)
Total	405(100%)

2020-03

IgG/IgM	Number(percentage)
IgM-/IgG-	1675 (87.60%)
IgM-/IgG+	78(4.08%)
IgM+/IgG-	156(8.16%)
IgM+/IgG+	3(0.16%)
Total	1912(100%)

in the table below\*.

Mindray SARS-CoV-2 IgG assay was evaluated for potential cross-reactivity with substances from individuals with medical conditions unrelated to SARS-CoV-2 infection. Results are shown in the table below.\*

Potential Interfering Disease States	N of samples tested	N of samples positive
Human Coronavirus OC43(HCoV-OC43)	2	0
Human Coronavirus 229E(HCoV-229E)	3	0
Influenza A virus (unclassified)	3	0
Novel H3N1 Subtype Influenza A	1	0

\*Representative data; results in individual laboratories may vary.

28 specimens from highly suspected cases with CT image features of chest but negative Real-Time PCR results were tested with Mindray SARS-CoV-2 IgG assay. These cases were then followed up and finally confirmed with positive Real-Time PCR results. 8 of the 28 specimens were detected as positive with Mindray SARS-CoV-2 IgG assay.

132 specimens from suspected cases, but which were finally excluded from COVID-19 were tested with Mindray SARS-CoV-2 IgG assay. 122 of the 132 specimens were detected as negative, with a

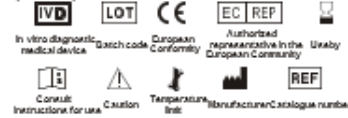
relative agreement of 92.42%.

#### Warnings and Precautions

- For in vitro diagnostic use only.
- Follow all the rules in handling laboratory reagents and take necessary safety precautions.
- Due to the differences in methodology and antibody specificity, test results of the same sample may be different when using reagent kits from different manufacturers on Mindray system, or using Mindray reagent kits on other systems.
- Do not use reagent kits beyond the expiration date.
- Do not use reagents mixed from different reagent lots.
- Always keep the reagent pack in the upright position to ensure no microparticle has been lost prior to use.
- Reagent pack opened for more than 7 days is not recommended for use.

- Reliability of assay results cannot be guaranteed if the instructions in this package insert are not followed.
- All the specimen and reaction wastes should be considered potentially biohazard. Specimens and reaction wastes should be handled in accordance with the local regulations and guidelines.
- The Material Safety Data Sheet (MSDS) is available upon request.

#### Graphical Symbols



#### Bibliography

- Adhour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, et al. Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. Pathogens. 2020; 9: E186.
- Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (COVID-19) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res. 2020;7:4.
- Boes M. Role of natural and immune IgM antibodies in immune responses. Mol Immunol 2000;37:1141-1149.
- Primus FJ, Kelley EA, Hansen HJ, et al. "Sandwich"-type immunoassay of cardioembryonic antigen in patients receiving murine monoclonal antibodies for diagnosis and therapy. Clin Chem 1988;34:261-264.

- Schreff RW, Foon KA, Beatty SM, et al. Human anti-murine immunoglobuline responses in patients receiving monoclonal antibody therapy. Cancer Res 1985;45:879-885
- Boscato LM and Stuart, MC. Heterophilic antibodies; A problem for all immunoassays. Clin Chem 1988;34(1):27-33.
- CLSI. EP15-A3: Vol. 34 No. 12, User Verification of Precision and Estimation of Bias; Approved Guideline—7thrd Edition.

© 2020 Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd. All rights Reserved

**Manufacturer:** Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co., Ltd.

**Address:** Mindray building, Keji 12th Road South, High-tech Industrial Park, Nanshan, Shenzhen, 518057 P.R.China

**E-mail Address:** service@mindray.com.cn

**Tel:** +86-755-26582888

**Fax:** +86-755-26582680

**EC-Representative:** Shanghai International Holding Corp. GmbH (Europe)

**Address:** Eifenstraße 80, Hamburg 20537, Germany

**Tel:** 0049-40-2513175

**Fax:** 0049-40-255726

## Anexo N° 3

### Ficha epidemiológica



## FICHA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE COVID-19

1. DATOS DEL ESTABLECIMIENTO NOTIFICADOR						
Establecimiento de Salud : .....		Cód. Estab. : .....		Red de Salud : .....		
Departamento : .....			Municipio : .....			
Subsector: Público <input type="checkbox"/>		Seguridad Social: <input type="checkbox"/>		Privado <input type="checkbox"/>		Otro: <input type="checkbox"/>
Fecha de Notificación : ...../...../.....		Sem Epidemiológica : .....		Caso identificado por búsqueda activa : No <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>		
2. IDENTIFICACIÓN DEL CASO/PACIENTE						
N° Carnet de Identidad/ Cédula de extranjero/Pasaporte: .....		Fecha de Nacimiento : ...../...../.....		Edad: .....		
Nombres y Apellidos : .....			Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>		Identificación Étnica: .....	
País de procedencia: .....		Residencia actual: Departamento : .....		Municipio : .....		
Calle : .....		Zona : .....		N°: .....		Teléfono : .....
SI es menor de edad, nombre del padre/madre o apoderado : .....			Teléfono : .....			
3. ANTECEDENTES EPIDEMIOLÓGICOS						
Ocupación: Personal de Salud <input type="checkbox"/>		Personal de Laboratorio <input type="checkbox"/>		Trabajador de la Prensa <input type="checkbox"/>		FFAA <input type="checkbox"/> Policía <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>
Tuvo contacto con un caso de COVID-19: NO <input type="checkbox"/>		SI <input type="checkbox"/>		Fecha de contacto : ...../...../.....		
Fue diagnosticado por COVID-19 anteriormente: NO <input type="checkbox"/>		SI <input type="checkbox"/>		Fecha : ...../...../.....		
Lugar probable de infección: .....						
País: .....		Departamento : .....		Municipio : .....		Ciudad /localidad : .....
4. DATOS CLÍNICOS						
Asintomático <input type="checkbox"/>		Síntomático <input type="checkbox"/>		Fecha de inicio de síntomas : ...../...../.....		
Tos seca <input type="checkbox"/>		Fiebre <input type="checkbox"/>		Malestar General <input type="checkbox"/>		Cefalea <input type="checkbox"/> Dificultad Respiratoria <input type="checkbox"/> Mialgias <input type="checkbox"/> Dolor de garganta <input type="checkbox"/>
Perdida y/o disminución del sentido del olfato <input type="checkbox"/>		Perdida y/o disminución del sentido del gusto <input type="checkbox"/>		Otros <input type="checkbox"/>		
Estado actual del paciente (al momento de la notificación): Leve <input type="checkbox"/> Grave <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/> Fecha de defunción : ...../...../.....						
Diagnóstico clínico: Síndrome Gripal/IRA/Bronquitis <input type="checkbox"/> IRAG/Neumonía <input type="checkbox"/> Otro especificar: <input type="checkbox"/>						
5. DATOS EN CASO DE HOSPITALIZACIÓN Y/O AISLAMIENTO						
Ambulatorio <input type="checkbox"/>		Internado <input type="checkbox"/>		Lugar de Aislamiento : .....		Fecha de aislamiento : ...../...../.....
Fecha de internación : ...../...../.....		Establecimiento de salud de internación : .....				
Ventilación mecánica: No <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>		Terapia Intensiva : No <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/>		Fecha de ingreso a UTI : ...../...../.....		
6. ENFERMEDADES DE BASE O CONDICIONES DE RIESGO						
Presenta <input type="checkbox"/>		No presenta <input type="checkbox"/>				
Hipertensión Arterial <input type="checkbox"/>		Obesidad <input type="checkbox"/>		Diabetes <input type="checkbox"/>		Embarazo <input type="checkbox"/> Enfermedad Oncológica <input type="checkbox"/>
Enfermedad cardíaca <input type="checkbox"/>		Enfermedad respiratoria <input type="checkbox"/>		Enfermedad Renal Crónica <input type="checkbox"/>		Otro : <input type="checkbox"/>
7. DATOS DE PERSONAS CON LAS QUE EL CASO SOSPECHOSO ESTUVO EN CONTACTO ESTRECHO						
Nombre y apellidos	Relación	Edad	Teléfono	Dirección	Fecha de contacto	Lugar de contacto
8. LABORATORIO						
Se tomó muestra para Laboratorio: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> ¿Por qué NO se tomó la muestra?: Rechazo <input type="checkbox"/> Falta de insumos /EPP <input type="checkbox"/> Fallecido <input type="checkbox"/> Otro: <input type="checkbox"/>						
Tipo de muestra: Aspirado <input type="checkbox"/> Esputo <input type="checkbox"/> Lavado Bronco alveolar <input type="checkbox"/> Hisopado Nasofaríngeo <input type="checkbox"/> Hisopado Combinado <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/>						
Nombre de Lab. que procesará la muestra : .....		Fecha de toma de muestra : ...../...../.....		Fecha de envío : ...../...../.....		
Observaciones : .....						
RESULTADO						
Método de Diagnóstico: RT-PCR en tiempo Real <input type="checkbox"/>		RT-PCR GENEXPERT <input type="checkbox"/>		Prueba Antigénica <input type="checkbox"/>		
Resultado de Laboratorio: Positivo <input type="checkbox"/>		Negativo <input type="checkbox"/>		Fecha : ...../...../.....		
9. DATOS DEL PERSONAL QUE NOTIFICA						

## **Anexo N° 4**

### **MANEJO DEL EQUIPO MINDRAY**

Descripción y manejo del equipo

Equipo: Serie CL – 900i

Marca: Mindray

Analizador de inmunoensayos de quimioluminiscencia. CLIA

Procedimiento del manejo del equipo:

Verificar antes de encender

Se comprobó la fuente de alimentación, el cable de comunicación y de alimentación el papel de impresión, el depósito de residuos o la conexión al alcantarillado, carrusel, tapa del carrusel de reactivos tampón de lavado; sustrato, cubetas y contenedor de residuos.

Encendido

Se encendió la fuente de alimentación en el siguiente orden: Interruptor de encendido del analizador, impresora; monitor de pantalla y computadora. Cuando se inicia el sistema Windows, el software operativo se ejecutará automáticamente.

Comprobación del estado del sistema

Se verificó el estado del sistema (impresora, estado del sistema y HOST LIS), estado del analizador, estado de alarma, estado de reactivo/calibración, estado de mantenimiento y estado del módulo inteligente.

## Preparación de reactivos / consumibles

Seleccionó el calibrador general de reactivos, para cargarlos reactivos de inmunoensayos y diluyentes de muestras.

Se seleccionó el reactivo Gestión de consumibles para cargar el tapón de lavador; Detergente C, Sustrato y cubetas.

## Ejecución de calibraciones

Se seleccionó el reactivo → para la configuración de calibración para agregar información sobre el calibrador o la curva maestra.

Se seleccionó el reactivo → a posición de calibración para asignar las posiciones de los calibradores.

Se seleccionó el reactivo → a Reactivo/Calibración

Se colocó los calibradores en las posiciones asignadas del carrusel de muestras. Haciendo clic ► para iniciar la prueba de calibración.

Se seleccionó el reactivo → para ver los resultados de la calibración.

## Informes de control de Calidad

Se seleccionó QC → se presiona QC Setup para importar el control y se agregó el control manualmente

Se seleccionó QC → para configurar las posiciones de los controles

Se seleccionó el programa → para el control de calidad, se seleccionó la química y el reactivo deseados y haga clic en Guardar F8.

Se colocó los controles en las posiciones asignadas del carrusel de muestras

Se hizo clic ► para iniciar la prueba de control de calidad.

Se seleccionó → QC Levey – Jennings o twin – plot o Results, para ver los resultados de QC.

Prueba de muestra

Programación de muestras de rutina

Modo secuencial

Se seleccionó el programa y se ingresó la información del programa y haciendo clic en Guardar FB.

Se colocó las muestras en los carruseles de muestras de acuerdo con la Posición.

Se seleccionó ► para iniciar el análisis.

En modo de código de barras:

Se colocó las muestras en los carruseles de muestras

Se hizo clic ► para iniciar la prueba.

Programar muestras STAT

Se seleccionó el programa → Muestra, y se introdujo la información del programa, se seleccionó la casilla de verificación STAT y hacer clic en Guardar FB,O ►◀

Se hizo clic en ingresar la información del programa y haga clic en Guardar F7.

Se hizo clic ► para iniciar la prueba.

Recuperación de resultados

Se seleccionó el Resultado → Actual o Historial para ver los resultados de la prueba.

Repetición de la muestra

Se seleccionó el Resultado → Resultados actuales o Resultados del historial, elegir las muestras y resultados deseados y luego seleccionar Volver a ejecutar F5.

Se seleccionó resultado → Anormal, se eligió la muestra anómala deseada y luego se seleccionó Volver a ejecutar F5 o volver a ejecutar por lotes F6.

Se colocó las muestras en los carruseles de muestras. Haga clic para iniciar la prueba.

#### Recuperación de resultados remanentes

Se seleccionó el resultado → Resultados actuales o resultados del historial, se eligió la muestra deseada para ver los resultados relevantes o seleccione Opciones F2 → Volver a ejecutar resultados para ver todos los resultados replicados de la muestra seleccionada.

#### Estado del reactivo y estado de la prueba. -

Se seleccionó el resultado → Reactivo / calibración o descripción general del reactivo para ver el estado de los reactivos o consumibles.

Se seleccionó el programa → Estado del carrusel para ver el estado de la prueba en carruseles.

#### Mantenimiento diario

Se mantuvo según lo recomendado

#### Apagar

Se seleccionó a Salir → Apagar

Luego se apagó la fuente de alimentación en el siguiente orden: Impresora, monitor de visualización, alimentación del analizador y computadora.

Cuando se apagó la unidad del analizador, el sistema de refrigeración no está funcionando, saque los reactivos y colóquelos en el frigorífico a tiempo.

Verificar después de apagar

Se comprobó los paneles del analizador y se depositaron los residuos. Se retiró los calibradores el carrusel de controles y las muestras de los carruseles y almacenar o procesar correctamente.

Notas

Cubierta protectora

No se agito la cubierta protectora con fuerza ni se abrió durante la prueba de lo contrario, la prueba finalizaría de manera anormal.

Se cargó la bandeja de cubetas

Al empujar la bandeja de cubetas hacia adentro, se empujó con fuerza hasta el final. La bandeja se sujetó firmemente después de 3 segundos. Luego, se tiró suavemente de la bandeja para confirmar que el imán la golpeó.

¡Al colocar la bandeja de cubetas, se colocó en el nivel! Y, se presionó en la parte inferior de la bandeja. Se tuvo cuidado de no presionar y sostener la cubeta con la mano.

Vaciar el contenedor de residuos

Se confirmó el resto del contenedor de desechos antes de realizar la prueba. Se vació el contenedor de desechos.

Se presionó el botón Contenedor de desechos después de vaciar el contenedor de desechos.

Cargue el detergente C

El detergente C se utilizó cuando se probaron productos químicos sensibles al arrastre y se agregó antes de que comience la prueba y evite que el Detergente C se desborde.

Cargue el tapón de lavado

Cuando se cargó el tapón de lavado, se reemplazó un barril nuevo y luego se ingresó a la interfaz del software para cargar el tampón de lavado.

Cada tampón se lavado y se reemplazó inmediatamente después de que se agote el limpiador.

Después se reemplazó el tampón y se lavado y vació el tanque de desechos, se verificó que la tubería no este doblada ni apretada.

Uso de la muestra

Cuando cargaron las muestras, se presionó el tubo de extracción de sangre lo más lejos posible para que no se activen los optoacopladores anticolidión de muestras.

Cuando se cargaron las muestras, se colocó los códigos de barras de muestra mirando hacia afuera, en caso de que no se escaneen los códigos de barras.

Anexo N° 5

MEMORIA REPORTE FOTOGRÁFICO



