

## COVID-19: Revisión de la evidencia científica sobre sus manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y prevención

### COVID-19: Review of the scientific evidence about clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention

Martha Martínez-Salazar<sup>1a</sup>, Karina Juárez-González<sup>2b</sup>, José Juan Castillo-Pérez<sup>3c</sup>, Salvador Vázquez-Vega<sup>4d</sup>

1. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Ciudad de México, México.
2. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 28, “Gabriel Mancera”, Medicina Familiar, Ciudad de México, México.
3. Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, División de Evaluación de la Investigación, Ciudad de México, México.
4. Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad de Investigación Epidemiológica y en Servicios de Salud. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ciudad de México, México

<sup>a</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5650-596X>; <sup>b</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4017-8562>;

<sup>c</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3725-3541>; <sup>d</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7544-0906>

\***Autor de correspondencia:** Salvador Vázquez-Vega

Teléfono: (55) 23139112. Correo electrónico: [salvazvega@gmail.com](mailto:salvazvega@gmail.com)

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.n3.009>

Recibido 08 de octubre 2021, aceptado 08 de diciembre 2021

#### Resumen

Nunca antes en la historia de la ciencia, se había generado tanta información en tiempo real sobre un fenómeno de salud, como con la COVID-19. La forma de evaluación, abordaje, diagnóstico, tratamiento, prevención y detección de secuelas de esta enfermedad, desde su aparición hasta la publicación de este trabajo, ha sido cambiante. Los profesionales de la salud han enfrentado uno de los mayores retos en su quehacer, sobre todo en países como el nuestro, donde los sistemas de salud muestran tantos problemas. La revisión que a continuación presentamos se elaboró a partir de la consulta de diferentes bases de datos bibliográficas: Pubmed, Medline, Scopus, Lilacs, Science direct, Scielo, Ovid y páginas oficiales de la OPS (Organización Panamericana de la Salud), y de la OMS (Organización Mundial de la Salud) para contribuir con evidencia científica sobre las manifestaciones clínicas, diagnóstico y prevención de la COVID-19, y coadyuvar en el quehacer clínico.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2/COVID-19; Síntomas/signos; Respuesta inmune; Secuelas; Factores de riesgo; Vacunas; Nuevas tecnologías.

#### Abstract

Never before in the history of science has so much information been generated in real time on a health phenomenon as with COVID-19. The way of evaluating, approaching, diagnosing, treating, preventing and detecting the sequelae of this disease, from its appearance until the publication of this work, has been changing. Health professionals have faced one of the greatest challenges in their work, especially in countries such as ours, where health systems show so many problems. The following review was elaborated from the consultation of different bibliographic databases: Pubmed, Medline, Scopus, Lilacs, Science direct, Scielo, Ovid and official pages of PAHO (Pan American Health Organization) and WHO (World Health Organization) to contribute with scientific evidence on the clinical manifestations, diagnosis and prevention of COVID-19, and to contribute to clinical practice.

**Key words:** SARS-CoV-2; COVID-19; Symptoms/signs; Immune response; Sequelae; Risk factors; Vaccines; New technologies.

#### Definición de los términos:

IL= Interleucina, GM-CSF= Factor estimulante de colonias granulocítico-monocítico, IP-10= Proteína 10 inducible por interferón humano,

MCP-1= Proteína quimioatrayente de monocitos-1, TNF= Factor de necrosis tumoral, %SpO<sub>2</sub>= Porcentaje de saturación de oxígeno en la sangre, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: índice [PaO<sub>2</sub>/fracción

inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ )], usado comúnmente para definir lesión pulmonar aguda y síndrome de dificultad respiratoria, PEEP= Presión positiva al final de la expiración (técnica mecánica para ventilar a un paciente inconsciente, CPAP= Presión positiva continua en la vía aérea .

### **Origen del SARS-CoV-2 y sus variantes**

En enero del 2020, el examen de la secuenciación del genoma del agente causal de la neumonía severa que inició en Wuhan, China, dejó claro que se trataba de un nuevo coronavirus, cuyo nombre científico es SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés: *severe acute respiratory syndrome*) que ocasiona la afección conocida como COVID-19 <sup>1-3</sup>. Los análisis evolutivos demostraron su parentesco con otros virus cuyo hospedero primario son especies de murciélagos, proponiendo a estos animales como el reservorio original del SARS-CoV-2 <sup>4</sup>. Sin embargo, hasta el momento se desconoce el mecanismo completo de la transmisión a los humanos, aunque se sugiere que las alteraciones ambientales a nivel global, han contribuido a favorecer su adaptación al hombre; en ese sentido, el virólogo australiano Edward C. Holmes, indica que el proceso de evolución de un virus, es multifactorial, por lo que no se sabe con precisión cuándo se presentarán las mutaciones que permiten su fijación en una población <sup>5,6</sup>. El genoma del SARS-CoV-2 contiene, en una molécula de RNA, cerca de 30,000 pares de bases

y a medida que se replica, ocurren mutaciones. Los expertos estiman que la frecuencia de mutación para estos virus es de dos veces al mes, que comparado con otros virus, como los virus de la gripe o del VIH, es mucho menor <sup>7,8</sup>. Al grupo de coronavirus con un mismo conjunto heredado de mutaciones distintivas se les llama linaje. Cuando las mutaciones en estos linajes, afectan su virulencia, letalidad, o antigenicidad, reciben el nombre de cepa o variante <sup>9</sup>. Desde el inicio de la pandemia, se han generado variantes del SARS-CoV-2, y la OMS ha clasificado como variantes de preocupación (VOC por sus siglas en inglés), a aquellas que presentan una o más de las siguientes características: incremento en la capacidad de transmisión, aumento en su virulencia o disminución de la eficacia de las medidas de distanciamiento social, salud pública, diagnóstico, vacunas y terapéuticas disponibles. Además, clasifica a otras variantes como variantes de interés (VOI por sus siglas en inglés), que presentan: cambios fenotípicos y que se ha identificado que causan transmisión comunitaria, múltiples casos, conglomerados de casos, o se han detectado en diversos países. Desde el primero de junio de 2021, la OMS introdujo un sistema de nombres basado en letras griegas para la identificación de las variantes (Cuadro 1) <sup>10,11</sup>.

## Cuadro 1. Clasificación de las variantes del SARS-CoV-2 según la OMS <sup>10</sup>

Tabla 1. Clasificación de las variantes del SARS-CoV-2 según la OMS <sup>10</sup>

Variantes de preocupación		
Nombre	Variante	Estatus
Alpha	B.1.1.7.	Se identificó en Gran Bretaña en diciembre de 2020. Se estima que es 50% más infecciosa y 55% más letal. Ha sido detectada en más de 110 países.
Beta	B.1.351	Surge en Sudáfrica en diciembre de 2020. Reduce la eficacia de algunas vacunas disponibles. Se ha detectado en al menos 68 países.
Gamma	P.1	Se identificó en Manaus, Brasil a finales del 2020 y tiene mutaciones similares a la variante Beta. Se ha identificado en 37 países.
Delta	B.1.617.2	Es la variante prevalente en India. Tiene la mutación de espiga L452R, entre otras. Esta variante se ha detectado en Gran Bretaña, Estados Unidos y en Israel.
Variantes de interés		
Epsilon	B.1.427, B.1.429	A principios de febrero de 2021, esta variante se encontró en la mitad de las muestras analizadas en los Ángeles California, desde entonces, disminuyó su prevalencia. Se estima que es 20% más infecciosa. Tiene la mutación L452R
Zeta	P.2	Documentada en Brasil.
Eta	B.1.525	Fue identificada en Nueva York en diciembre de 2020, tiene algunas mutaciones semejantes a la variante Alpha.
Theta	P.3	Detectada por primera vez en Filipinas.
Iota	B.1.526	Difundida en Nueva York. Una versión presenta la mutación E484K, y otra la mutación S477N.
Kappa	B.1.617.1	Prevalente en India. Presenta la mutación de espiga L452R, entre otras.

## Respuesta inmune contra el SARS-CoV-2

La infección por el virus SARS-CoV-2, puede provocar un síndrome respiratorio severo agudo, una respuesta hiper-inflamatoria carac-

terística, daño vascular, microangiopatía, angiogénesis y trombosis diseminada. El sistema inmune desempeña un papel muy importante en el combate contra la infección por este virus <sup>9,12</sup>. Una vez que el virus infecta las células del huésped, se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), localizado predominantemente en las células epiteliales alveolares tipo II de los pulmones <sup>13,14</sup>, en células del tejido cardíaco, células del epitelio intestinal, en el endotelio vascular, en células renales y en células hematopoyéticas (incluidos monocitos, macrófagos y células dendríticas) <sup>13</sup>. Una vez dentro de las células, el virus toma el control de la maquinaria celular y se multiplica, induciendo una respuesta inmune local, con activación de macrófagos y monocitos para responder a la infección. En la mayoría de los casos la respuesta inmune que sigue a la infección viral cede, y los pacientes se recuperan. Sin embargo, en los casos severos, la respuesta inmune se torna disfuncional, con infiltración masiva de células inflamatorias y niveles elevados y persistentes de citoquinas y quimiocinas como: IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-7, IL-10, GM-CSF, IP-10, MCP-1 y TNF-alfa. Lo anterior promueve el desarrollo de inmunopatología severa denominada “tormenta de citoquinas” que a su vez desencadena múltiples consecuencias, como; edema pulmonar profuso, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla multiorgánica <sup>14,15</sup>. La detección de anticuerpos anti SARS-CoV-2, del tipo IgM puede observarse a partir del 4° día

posterior a la infección y su concentración incrementa progresivamente hasta alcanzar un pico máximo alrededor del 20° día y decae posteriormente. La detección de anticuerpos tipo IgG ocurre desde el 7° día y alcanza su nivel más alto aproximadamente el día 25° manteniéndose niveles altos después de 4 semanas del inicio de la infección. Sin embargo, la producción de anticuerpos está estrechamente relacionada con el grado de severidad de la infección, y algunos trabajos han reportado que los individuos que presentaron formas más severas de la infección tuvieron una respuesta de IgG más robusta que los individuos con formas leves de la enfermedad e inclusive se han reportado casos de individuos analizados que fueron seronegativos para anticuerpos IgG, principalmente aquellos que fueron clínicamente asintomáticos. También se ha reportado que los anticuerpos neutralizantes detectados para SARS-CoV-2 empiezan a disminuir entre los 2 y 3 meses después de la infección <sup>16</sup>.

### Síntomas de la COVID-19

El espectro clínico de los pacientes con COVID-19, es amplio y variable. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos o presentar síntomas leves, mientras que otros cursan con neumonía e incluso pueden llegar a la muerte. De acuerdo con un meta-análisis realizado en pacientes captados en atención primaria y servicios ambulatorios, a la fecha se describen

hasta 84 signos y síntomas que pueden ser clasificados en seis categorías diferentes: síntomas del tracto respiratorio superior, del tracto respiratorio inferior, síntomas sistémicos, gastrointestinales, cardiovasculares y olfatorios. El análisis estadístico de los síntomas demostró que entre los 14 síntomas más frecuentes (Cuadro 2), la sensibilidad es baja, mientras que la especificidad es alta, por lo que la presencia o ausencia de ellos, no descarta o confirma la enfermedad <sup>17</sup>.

### Cuadro 2. Sensibilidad y especificidad de 14 signos y/o síntomas más frecuentes de la COVID-19

Tabla 2. Sensibilidad y especificidad de 14 signos y/o síntomas más frecuentes de la COVID-19 <sup>18</sup>

Signo y/o síntoma	Sensibilidad		Signo y/o síntoma	Especificidad	
	%	IC <sub>95%</sub>		%	IC <sub>95%</sub>
Tos	67.4	59.8 - 74.1	Náusea o vómito	95.3	92.0 - 97.3
Fiebre	53.8	35.0 - 71.7	Dolor torácico	94.6	88.6 - 97.6
Anosmia o ageusia	41.0	27.0 - 56.6	Anosmia	93.4	88.3 - 96.4
Fatiga	36.4	22.1 - 53.6	Ageusia	91.4	81.3 - 96.4
Anosmia	28.0	17.7 - 41.3	Anosmia-ageusia	90.5	81.2 - 95.4
Mialgias	26.6	15.3 - 42.2	Mialgias	83.1	70.6 - 90.9
Disnea	24.9	16.6 - 35.5	Producción de esputo	83.1	57.9 - 93.2
Ageusia	24.8	12.4 - 43.5	Diarrea	81.3	57.9 - 93.2
Cefalea	21.9	9.2 - 43.5	Cefalea	80.1	60.2 - 91.4
Faringodinia	21.2	13.5 - 31.6	Disnea	77.1	66.8 - 84.8
Producción de esputo	18.9	8.1 - 38.1	Fatiga	74.7	63.6 - 83.3
Diarrea	11.6	7.6 - 17.4	Faringodinia	69.5	58.1 - 78.9
Náusea o vómito	5.4	2.4 - 11.5	Fiebre	67.4	53.3 - 78.9
Dolor torácico	4.7	2.5 - 8.9	Tos	35.0	28.7 - 41.9

Los valores de sensibilidad y especificidad se presentan en orden ascendente a descendente.

### Pruebas diagnósticas de SARS-CoV-2

Hasta el momento, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la prueba considerada como “estándar de oro”, la cual se fundamenta

en la identificación del RNA viral mediante la acción de la transcriptasa inversa, y amplificación de ácidos nucleicos, que convierten al RNA viral en un cDNA (DNA complementario) <sup>18</sup>. Las muestras deben ser recolectadas de la vía nasofaríngea u orofaríngea; en pacientes graves es aceptable recolectar muestras de vías respiratorias bajas, esputo y aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar <sup>19</sup>. La PCR tiene su máxima sensibilidad en los primeros siete días desde el inicio de los síntomas, y a partir de la segunda semana la sensibilidad baja pues la carga viral disminuye. Se ha estimado que su sensibilidad es de 85% a 90% y cuenta con una especificidad del 100%. Es importante señalar que la metodología para la detección del SARS-CoV-2, se desarrolló previamente para la detección de los coronavirus SARS-CoV y el causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Por último, se debe valorar que un resultado negativo no excluye la infección. Del mismo modo, un resultado positivo no implica que exista replicación viral o capacidad de infección, pues la prueba puede detectar fragmentos de material genético no funcional. Se recomienda considerar la utilidad de la detección viral teniendo en cuenta el contexto clínico <sup>8,20</sup>.

Las pruebas de detección de antígenos específicos (Ag), consisten en la detección de proteínas virales del SARS-CoV-2, como la proteína N y las subunidades de la proteína S. Del mismo modo, las muestras utilizadas proceden de los

exudados nasofaríngeos, orofaríngeos o de esputo, y el estudio debe realizarse en los primeros cinco a siete días del inicio de los síntomas, tiempo en el que se presenta la mayor tasa de replicación viral. Se considera que estas pruebas tienen una sensibilidad del 95% y la especificidad oscila entre 95% a 99%, representando una alternativa importante en la detección masiva de personas infectadas <sup>21</sup>.

Los anticuerpos (Ac) IgM/A e IgG contra antígenos específicos del SARS-CoV-2, pueden ser detectados en muestras de sangre, plasma o suero mediante inmunoensayo enzimático (ELISA), por quimioluminiscencia (CLIA, ECLIA) o de flujo lateral (LFIA). Las pruebas que detectan los anticuerpos específicos de uno o varios isotipos, contra la proteína N o S del virus, son útiles en el seguimiento de la respuesta inmunológica de individuos que ya han sido infectados por este virus, pues permiten identificar a pacientes que cursaron con infección reciente sintomática, a partir de las semanas tres y cuatro <sup>22</sup>. Es importante mencionar que hasta el momento no se conoce con certeza la duración de la presencia de anticuerpos. Este tipo de pruebas tienen una sensibilidad de más del 90% a partir de la 3ª semana de la infección, y una especificidad variable que puede ir del 90% al 99%. También existen pruebas rápidas para la detección de anticuerpos, aunque su sensibilidad y especificidad pueden ser menores <sup>23</sup>. Debido al mayor riesgo de resultados fal-

Los negativos, las pruebas de detección de antígenos y de detección de anticuerpos, se consideran como complemento de las pruebas de RT-PCR, específicamente en los casos que hayan transcurrido más de 10 días después de la aparición de los síntomas, en la evaluación de infecciones anteriores y/o en la definición de las respuestas humorales<sup>21</sup>. Al mes de septiembre del 2021, se disponía ya de más de 240 pruebas diagnósticas para la COVID-19, con nivel de autorización de uso de emergencia. Es importante señalar que todas las pruebas novedosas necesitan definir valores de corte útiles en la práctica clínica<sup>8,23,24</sup>.

### Gravedad de la COVID-19

La OMS, con base en indicadores clínicos elaboró las definiciones de gravedad de la COVID-19, y han agrupado a este padecimiento en: 1) Enfermedad leve: Pacientes sintomáticos que se ajustan a la definición de caso de COVID-19 (fiebre, tos, cefalea o dificultad respiratoria), pero que no presentan neumonía vírica, ni hipoxia. 2) Enfermedad moderada: Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea), pero sin signos de neumonía grave, en particular  $SpO_2 \geq 90\%$  con aire ambiente. 3) Enfermedad grave: Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía, más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria  $> 30$  inspiraciones/min; disnea grave o  $SpO_2 < 90\%$  en aire ambiente. 4) Enfermedad crítica:

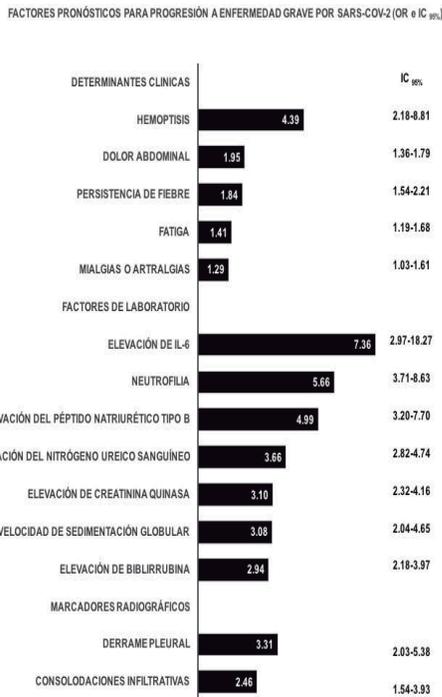
Inició en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (por ejemplo, neumonía), con aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes. En esta fase se pueden presentar complicaciones que pueden llevar a la muerte del paciente, por ejemplo: a) Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) definido en adultos, por oxigenación deficiente, que puede ser leve:  $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  (con PEEP o CPAP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), SDRA moderado:  $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$  (con PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ), y SDRA grave:  $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$  (con PEEP  $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ ). b) Choque séptico, que provoca disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal, causada por una desregulación de la respuesta inmune del huésped a la infección. Los signos de disfunción orgánica son: alteración del estado mental (delirio, confusión), disnea o taquipnea,  $SpO_2$  baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia, además, los niveles de Lactato sérico pueden ser  $> 2 \text{ mmol/l}$  e hipotensión persistente que, pese a la reposición de la volemia, necesita vasopresores para mantener una TA media  $\geq 65 \text{ mm Hg}$ . c) Trombosis aguda: Tromboembolia pulmonar, síndrome coronario agudo, y accidente cerebrovascular agudo<sup>25,26</sup>.

### Factores pronósticos en la COVID-19

Se han descrito diversos factores de riesgo para la progresión de la enfermedad de leve a grave y de la enfermedad grave al riesgo de muerte. Los factores de riesgo para progresión a enfermedad grave, se resumen en la Figura 1 <sup>27</sup>. Mientras que los factores descritos para riesgo de mortalidad por el SARS-CoV-2, se resumen en la Figura 2 <sup>27,28</sup>.

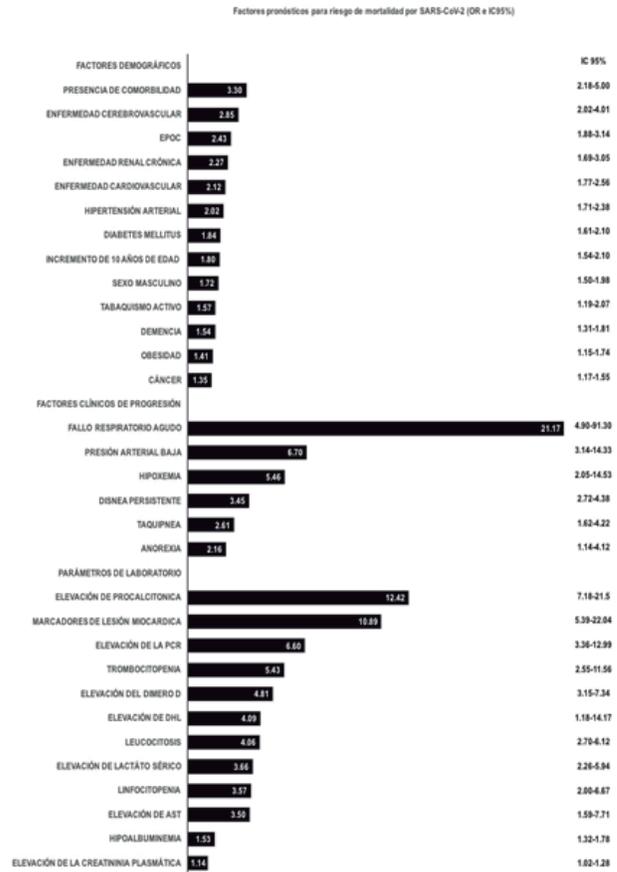
**Figura 1.** Factores pronósticos para progresión a enfermedad grave por SARS-CoV-2

(OR e IC <sub>95%</sub>) (Modificado de <https://ssrn.com/abstract=3627285>) <sup>27</sup>



**Figura 2.** Factores pronósticos de muerte por la infección de SARS-CoV-2

(OR e IC <sub>95%</sub>) (Modificado de <https://ssrn.com/abstract=3627285>) <sup>27</sup>



### Mucormicosis (hongo negro) y COVID-19

La mucormicosis es una infección oportunista ocasionada por hongos ambientales saprófitos que pertenecen al sub-phyllum *Mucormycotina*, orden *Mucorales*. Es una infección potencialmente mortal que afecta a individuos que presentan inmunocompromiso, como en pacientes con diabetes mellitus, neoplasias hematológicas o con tratamiento inmunosupresor. La mucormicosis provoca la necrosis de los tejidos,

principalmente de la mucosa nasal, senos paranasales y órbita, así como del sistema nervioso central, pulmón y tracto gastrointestinal, entre otros <sup>29</sup>.

La co-infección mucormicosis y Covid-19, es favorecida por el ambiente hipóxico generado en pacientes con cuadros graves o críticos, los altos niveles séricos de ferritina y de glucosa, así como la baja actividad fagocítica de los leucocitos secundaria a la propia infección viral y a los esteroides usados en su tratamiento. Es importante mencionar que la mucormicosis también se presenta en pacientes recuperados de Covid-19 (44% de los pacientes reportados en una serie de India, durante un periodo de tres meses después de la recuperación) <sup>30</sup>. Las presentaciones clínicas de la mucormicosis pueden ser: rino-orbital (la más frecuente 62%), rino-orbitocerebral (23.5%), pulmonar, cutánea, gastrointestinal y diseminada. Los síntomas y signos iniciales son: pérdida de visión, dolor orbitario o facial, edema periorcular o facial, ptosis y secreción nasal. En la evolución de la enfermedad pueden presentarse otros síntomas asociados al sitio de afectación como: la parálisis de pares craneales, hipoestesia regional, disminución o pérdida de la visión, entre otros. La diseminación de las hifas es por vía hematogena, lo que ocasiona en casos graves trombosis vascular, que de forma frecuente se presenta en el seno cavernoso. El diagnóstico se puede realizar por imagen, en cuyo caso el estudio de elección es

mediante resonancia magnética (RM) con contraste. En los pacientes en los que no se pueda usar la RM, la tomografía computada con contraste o sin él (en pacientes en los que no se pueda emplear el medio de contraste) es el estudio a utilizar. El diagnóstico rápido puede realizarse con microscopía directa utilizando preparaciones húmedas de KOH. Es necesaria la realización de cultivo para la identificación del género, la especie y la susceptibilidad a los antifúngicos. El tratamiento en general es el desbridamiento quirúrgico y el uso de antimicóticos. La anfotericina B es el fármaco de elección, la forma liposomal de la anfotericina B, el posaconazol y el isovuconazol, son alternativas de tratamiento efectivas, en cuyo caso el costo es elevado <sup>31</sup>.

Es importante mencionar, que aunque en nuestro país se han reportado casos aislados de mucormicosis asociada a la COVID-19, es necesario tener el conocimiento para su identificación y tratamiento oportuno <sup>32</sup>.

### **Embarazo y COVID-19**

Desde el principio de la pandemia, la controversia sobre la mayor susceptibilidad de las mujeres embarazadas a la infección por SARS-CoV-2 no ha concluido, es decir, ¿Sí los cambios inmunológicos que se producen en el embarazo, provocan que la mujer embarazada sea más vulnerable o no, a contraer SARS-CoV-2, y si la COVID-19 sería grave o crítica? <sup>33</sup>. Inicialmente algunos autores argumentaron que el

embarazo podría proteger contra la “tormenta de citoquinas” de la COVID-19, debido a que los bajos niveles de TNF- $\alpha$  (factor alfa de necrosis tumoral) disminuyen la actividad proinflamatoria Th1 (células T cooperadoras de tipo 1). En la actualidad varios trabajos han establecido que la población embarazada no es, en general, más vulnerable a contraer el SARS-CoV-2; sin embargo, el curso clínico de la enfermedad puede ser más grave durante el embarazo, y puede producirse un rápido deterioro, especialmente después de 28 semanas. El embarazo aumenta la probabilidad de que la mujer desarrolle una enfermedad grave, hospitalización, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), y requerimiento de ventilación mecánica. Además, tener COVID-19 grave, aumenta las probabilidades de parto prematuro y por cesárea<sup>34,35</sup>. También se ha visto que las mujeres embarazadas de países en desarrollo, tienen frecuentemente enfermedades subyacentes, como; diabetes, hipertensión y sobrepeso u obesidad, lo que incrementa el riesgo de complicaciones<sup>34</sup>. Los síntomas más comunes son la fiebre y la tos, con tasas del 32,8% y el 41,3% respectivamente, en comparación con el 77% y el 68% en la población general. La duración media de los síntomas es de aproximadamente un mes, aunque una cuarta parte de las pacientes pueden tener algunos síntomas persistentes durante más de dos meses. Los porcentajes de personas con la infección asintomática son difíciles de calcular, no obstante los Centros para

el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) dan una estimación del 40% en la población general, mientras que el rango calculado de infección asintomática en mujeres embarazadas va del 9% al 30,9%. Las mujeres embarazadas inicialmente asintomáticas, pueden presentar la COVID-19 grave y deteriorarse rápidamente<sup>33,36</sup>.

Es menos probable que las mujeres embarazadas informen de los síntomas, por que semejan los cambios fisiológicos propios del embarazo, como; disnea, fatiga, mialgia, síntomas gastrointestinales, e incluso fiebre, lo que contribuye al retraso en el diagnóstico entre la población embarazada y la primera presentación en una forma grave de la COVID-19<sup>37</sup>. Respecto a las complicaciones en las mujeres embarazadas, estas son semejantes a las que presentan las no embarazadas. La importancia de estas complicaciones es que pueden tener impacto negativo en el binomio madre-hijo. Por otro lado, la tasa de óbitos, en mujeres embarazadas con la COVID-19 se calcula en un 0,6% hasta un 3%<sup>34</sup>. Actualmente, hay evidencia de que las mujeres que se infectan con SARS-CoV-2 durante el embarazo transfieren anticuerpos al recién nacido, ya que se han detectado anticuerpos tipo IgG específicas de SARS-CoV-2, aunque no existe evidencia consistente de que haya transmisión vertical de la enfermedad (vía placentaria). La lactancia es recomendada pues se han encontrado anticuerpos polifuncionales de tipo

IgA específicos contra SARS-CoV-2 en la leche materna <sup>33,35,38</sup>.

### **Población pediátrica y COVID-19**

La población pediátrica, incluyendo neonatos, también es susceptible a la infección por el SARS-CoV-2, aunque se piensa que su frecuencia es menor que en el adulto. Se sabe que hasta el 90% de los pacientes pediátricos cursan con una enfermedad asintomática, y sólo el 1% evolucionará a una enfermedad severa o crítica, en cuyo caso está asociado a la presencia de comorbilidades <sup>37,39</sup>. La fuente de contagio de forma principal es en el domicilio y del mismo modo que en el paciente adulto, la presentación clínica es variable. En la población pediátrica, la enfermedad se ha clasificado en: 1) Enfermedad leve: pacientes sintomáticos que cumplen con la definición de caso para COVID-19 sin evidencia de neumonía viral hipoxia o sepsis. 2) Enfermedad moderada: datos clínicos de neumonía no severa. 3) Enfermedad severa: datos clínicos de neumonía (tos, dificultad para respirar), más uno de los siguientes: cianosis central, saturación de oxígeno menor de 90%, dificultad respiratoria, quejido, uso de músculos accesorios, taquipnea, apneas intermitentes. Se han descrito algunos datos de alarma: intolerancia a la vía oral, deshidratación, alteración en el estado de conciencia, somnolencia, letargo, y crisis convulsivas. 4) Enfermedad crítica: se clasifican en este apartado

aquellos pacientes pediátricos que requieren ingresar a unidades de cuidados intensivos por: insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica e insuficiencia orgánica múltiple <sup>25</sup>.

El síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico asociado a Covid 19, lo presentan aquéllos que cursan con una enfermedad crítica, y comparte características parecidas a otros procesos inflamatorios pediátricos, como: enfermedad de Kawasaki, síndrome de choque tóxico (estreptococo y estafilococo), sepsis bacteriana y síndrome de activación de macrófagos. Éste cuadro denominado síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico, suele manifestarse con un cuadro de dolor abdominal intenso, fiebre persistente, elevada y de difícil control, además de concentraciones altas de marcadores de inflamación <sup>40</sup>.

Los criterios de la OMS para el diagnóstico del síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico son: niños y adolescentes menores de 19 años con fiebre de más de tres días de duración, más dos de los siguientes síntomas; exantema, conjuntivitis bilateral, alteraciones mucocutáneas (oral, pies y manos), hipotensión o choque, alteraciones gastrointestinales (diarrea, vómito o dolor); datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis, alteraciones coronarias o elevación de troponina, péptido natriurético cerebral, evidencia de coagulopatía (trombocitopenia, dímero D elevado), elevación de reactantes de

fase aguda (proteína C reactiva, VSG y procalcitonina), sin otra causa infecciosa que lo explique <sup>38</sup>.

### Secuelas de la COVID-19

A la fecha no existe consenso para determinar a partir de cuanto tiempo posterior al periodo agudo de la enfermedad se considera una secuela por la enfermedad. Diversos estudios han demostrado que el 80% (IC<sub>95%</sub> 65 - 92) de los pacientes que cursaron con COVID-19, en un periodo de 14 a 110 días posteriores a la infección, presentan síntomas a largo plazo, y las manifestaciones clínicas más comunes son: fatiga 58% (IC<sub>95%</sub> 42 - 73), cefalea 44% (IC<sub>95%</sub> 13 - 78), trastornos de atención 27% (IC<sub>95%</sub> 19 - 36), pérdida de cabello 25% (IC<sub>95%</sub> 17 - 34) y disnea 24% (IC<sub>95%</sub> 14 - 36). Se han descrito hasta 55 manifestaciones clínicas a largo plazo. Otros incluyen síntomas pulmonares (tos, dolor torácico, apnea del sueño y fibrosis pulmonar), cardiovasculares (arritmias, miocarditis), neurológicas (demencia, depresión, ansiedad, trastorno de atención, trastornos obsesivo-compulsivos) y otros inespecíficos como acúfenos y sudoración nocturna <sup>41,42</sup>. Respecto a la fatiga, que es la secuela más frecuente, los pacientes que se recuperan de la COVID-19, han reportado que pueden sentir dicha fatiga hasta por 100 días, y puede ser desde el inicio de la enfermedad. Mientras que en aquellos pacientes que cursaron con síndrome de distrés respirato-

rio por COVID-19, la fatiga puede ser manifestada hasta un año después de la recuperación del cuadro agudo. Dentro de los hallazgos por estudios de gabinete, la persistencia de anomalías en la radiografía de tórax o tomografía computarizada ocurre en 34% (IC<sub>95%</sub> 27 - 42), mientras que en los estudios de laboratorio, persiste la elevación del dímero D en 20% (IC<sub>95%</sub> 6 - 39), elevación del propéptido natriurético cerebral N-terminal 11% (IC<sub>95%</sub> 6 - 17), proteína C reactiva 8% (IC<sub>95%</sub> 5 - 12) y ferritina sérica 8% (IC<sub>95%</sub> 4 - 14) <sup>41,42</sup>. Es importante mencionar que, aquellos pacientes que cursaron con cuadros graves o críticos de la COVID, pueden presentar, lo que se ha nombrado de forma reciente, síndrome post-sepsis y síndrome post-UCI, con un deterioro importante en la calidad de vida y un riesgo asociado mayor de muerte. Estos síndromes corresponden a una compensación inmunológica del estado hiper-inflamatorio agudo ocasionado por la infección del SARS CoV-2, que se caracterizan por una disminución de la respuesta inflamatoria sistémica, ocasionando inclusive una inmunosupresión, en consecuencia estos pacientes son propensos a infecciones bacterianas, fúngicas y virales. Además, los pacientes recuperados de SDRA, tienen un mayor riesgo de presentar fibrosis, por el aumento en la activación del factor de crecimiento transformante beta (TGF-β), citoquina con efecto pro-fibrótico, y la proliferación de fibroblastos en el tejido intersticial de los órganos afectados (pulmón, corazón,

cerebro, entre otros). Sin embargo, aún se requieren más estudios al respecto para determinar la duración, tiempo de recuperación y el impacto a largo plazo, en la salud de los pacientes que presentan estas manifestaciones <sup>43</sup>.

### **Tratamiento farmacológico de la COVID-19 en México**

Al día de hoy, aún no hay tratamiento farmacológico específico contra el SARS-CoV-2. En diversas investigaciones clínicas, durante el período de emergencia por el brote de COVID-19 se probaron un sin número de tratamientos, con base principalmente en características patológicas y las distintas fases clínicas de la COVID-19. Los fármacos empleados incluyeron: antivirales, retrovirales, inhibidores de la inflamación, fármacos antirreumáticos, heparinas de bajo peso molecular, plasma e inmunoglobulinas hiperinmunes <sup>44</sup>.

Recientemente las autoridades sanitarias de las diversas instituciones de salud pública de nuestro país, elaboraron y publicaron la “Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México”, en la que se indica la aplicación de tratamiento sintomático para la forma leve de la enfermedad y el uso de medicamentos para las formas moderadas y graves de la COVID-19, como: heparina no fraccionada/enoxaparina, dexametasona u otros corticosteroides, remdesivir y tocilizumab. Cabe señalar que estos son los fármacos que se prescriben en las unidades médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social. En la

misma guía se especifican los medicamentos que no deben usarse, como: azitromicina, dióxido de cloro, ciclosporina, factor de transferencia, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir y oseltamivir, porque no han mostrado ningún beneficio en el combate contra la COVID-19. Finalmente se enlistan los medicamentos que sólo pueden emplearse para estudios de investigación <sup>45</sup>.

### **Vacunas contra SARS-CoV-2**

El desarrollo de la inmunidad artificial es quizá la estrategia de control a la que la mayor parte de la población mundial apostó para el control de la COVID-19. Es por ello que, desde el comienzo de la pandemia, los gobiernos de algunos de los países principalmente del primer mundo, iniciaron una carrera sin precedentes en el desarrollo de una vacuna que pudiera ser aplicada de forma masiva. Vale la pena señalar que un cuestionamiento persistente, acerca de la protección conferida por las diferentes vacunas es; si son capaces de proteger contra todas las variantes de preocupación, principalmente contra la variante delta, la cual se ha descrito que es 60% más contagiosa que las precedentes. La mayoría de las compañías que elaboran las vacunas, afirman que una vez que se ha cubierto su esquema de aplicación, protegen contra todas las variantes. Las vacunas aplicadas son altamente efectivas para prevenir enfermedades graves y muertes, pero no son 100% eficaces para evitar la infección o reinfección, no

obstante, tienen un importante nivel de protección contra la forma grave de la enfermedad y contra un desenlace fatal. Actualmente se evalúa la posibilidad de una tercera dosis en ciertas

vacunas <sup>46</sup>. La Cuadro 3 resume la información sobre las vacunas disponibles en la actualidad y que se aplican en México <sup>47,48</sup>.

### Cuadro 3. Resumen de las vacunas emergentes contra SARS-CoV-2 aplicadas en México

Tabla 3. Resumen de las vacunas emergentes contra SARS-CoV-2 aplicadas México

VACUNA	FABRICANTE	TIPO DE VACUNA	ANTÍGENO	DOSIFICACIÓN	EFICACIA GENERAL	APROBACIÓN ACTUAL
mRNA-1273	Moderna (US)	mRNA	Proteína espiga (S) completa con sustituciones en la prolina	2 Dosis separadas por 28 días	92.1% 14 días después de la primera dosis (95%CI, 68.8%-99.1%); 94.1% 14 días después de la 2° dosis (95% CI, 89.3%-96.8%)	EUA: US, EU, Canada y UK
BNT162b2	Pfizer-BioNTech (US)	mRNA	Proteína espiga (S) completa con sustituciones en la prolina	2 Dosis separadas por 21 días	52% después de la 1° dosis (95%CI, 29.5%-68.4%); 94.6% 7 días después de la 2° dosis (95% CI, 89.9%-97.3%)	EUA: US, EU, Canada y UK
CVnCoV	CureVac/Glaxo SmithKline (Alemania)	mRNA	Prefusión estabilizada de la proteína S completa del virus SARS-CoV-2	2 Dosis separadas por 28 días	Ensayos de Fase 3 en curso	
Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (Rusia)	Vector viral	Glicoproteína S completa del SARS-CoV-2 acarreada por vectores adenovirales	2 Dosis ( primero rAd26; segundo,rAd5) separadas por 21 días	87.6% 14 días después de la primera dosis (95%CI, 81.1%-91.8%); 91.1 % 7 días después de la 2° dosis (95% CI, 83.8%-95.1%)	EUA: Rusia, Bielorrusia, Argentina, Serbia, UAE, Algeria, Palestina y Egipto
Ad26.CoV2.5	Janssen/Johnson & Johnson (US)	Vector viral	Recombinante no replicante en humanos del Adenovirus serotipo 26 que codifica la proteína S completa estabilizada del SARS.CoV-2	1 Dosis	72% en US; 66% en Latinoamérica; 57% en Sudáfrica a los 28 d	EUA: US, EU, y Canada
ChAdOx1 (AZS1222)	AstraZeneca/Oxford (UK)	Vector viral	Vector Adenoviral de replicación deficiente de chimpancé con la proteína S del SARS-CoV-2	2 Dosis separadas por 28 días (Intervalos estudiados > 12 sem)	64.1% después de la 1° dosis (95% CI, 50.5%-73.9%); 70.4% 14 días después de la 2° dosis (95% CI, 54.8%-80.6%)	EUA: WHO/Covax, UK, India y México
Cansino**	Cansino Biologics	Vector viral	Ad-5 nCov no replicante que porta el gen de la proteína S del SARS-CoV-2	1 sola dosis	68.83% 14 días después de la aplicación y 65.28% 28 días después	China
CoronaVac	Sinovac Biotech (China)	Virus inactivado	Cepa CNO2 inactivada de SARS.Cov-2 creada de células Vero	2 Dosis separadas por 14 días	Datos de Fase 3 no publicados; eficacia reportada 14 días después de la 2° dosis; 50.38% (leve) y 78% (leve a severo) en Brasil, 65% en Indonesia, y 91.25% en Turquía	EUA: China, Brasil, Colombia,Bolivia,Chile ,Uruguay, Turquía, Indonesia y Azerbayan
BBIBP-CorV	Sinopharm 1/2 (China)	Virus inactivado	Cepa HBO2 inactivada de SARS.CoV-2 creada de células Vero	2 Dosis separadas por 21 días	Datos de Fase 3 no publicados; reportes no publicados de 79% y 86% de eficacia	EUA: China, UAE, Vietnam, Serbia,Perú, y Zimbawe
NVX-CoV2373	Novavax,Inc (US)	Subunidad de proteína	Recombinante completo, prefusión de la proteína S	2 Dosis	89.3 % en UK después de 2 dosis (95% CI, 75.2%-95.4%); 60% en Sudáfrica (95% CI, 19.9%-80.1%)	EUA aplicación planeada

Abreviaturas: EUA, Autorización de uso emergente; UAE, Emiratos Arabes Unidos; WHO, Organización Mundial de la Salud. \*Eficacia contra enfermedad severa, la cual incluye hospitalizaciones por COVID-19, varía según la edad y el tiempo post-vacunación. \*\*GUÍA TÉCNICA PARA LA APLICACIÓN DE LA VACUNA CANSINO CONTRA EL VIRUS SARS-CoV-2. <sup>47</sup>

Tabla Modificada de JAMA 2021 Apr 6;325(13):1318-1320. doi: 10.1001/jama.2021.3199 <sup>48</sup>

### Conclusiones y perspectivas

La pandemia provocada por el SARS-CoV-2, ha afectado al ser humano en todos sus ámbitos; salud, político, sociocultural, económico, científico, entre otros. Además, ha ocurrido una inter-

acción científica sin precedentes a nivel mundial, destacando la prolífica publicación de información científica y el desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2. Por otro lado, los profesionales de la salud nunca se habían enfrentado a un desafío semejante. Sin embargo,

desarrollaron en circunstancias adversas, la habilidad para incorporar estrategias, intervenciones y algoritmos conforme cambia la evidencia científica generada sobre este padecimiento.

En todo el mundo, la pandemia por SARS-CoV-2, provocó la reorganización de los sistemas de salud en todos los niveles de atención hospitalaria. Sin embargo, en los países como México, se evidenciaron los enormes rezagos e inequidades que presenta nuestro sistema de salud, como en; infraestructura, equipo médico, recursos humanos, entre otros. Además, se evidenció la elevada prevalencia de comorbilidades, como; hipertensión, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, así como su impacto en muchos de los desenlaces fatales de nuestra población. Este panorama debería de llevar a los tomadores de decisiones a evaluar el costo beneficio de acciones dirigidas a la promoción de la salud y prevención de padecimientos crónico degenerativos de manera inmediata. Por otro lado, las vacunas han dado la falsa idea de un control de la pandemia y de la posibilidad de lograr la inmunidad de rebaño. Nada más alejado de la realidad, pues no evitan que las personas no contraigan la infección por el SARS-CoV-2, pero sí disminuyen la probabilidad de presentar cuadros severos y desenlaces fatales. Tampoco debemos olvidar que el padecimiento es dinámico y su comportamiento podría cambiar en cualquier momento. Por otro lado, los tratamientos farmacológicos específi-

cos y/o efectivos contra la Covid-19, son absolutamente necesarios y la investigación en este campo seguramente pronto tendrá opciones eficaces para tratar esta enfermedad.

La pandemia también ha traído beneficios, por ejemplo; las telecomunicaciones ofrecieron la oportunidad de atender a pacientes a distancia con lo que se evitó el desbordamiento de los servicios de salud. También se han desarrollado áreas tecnológicas, principalmente en los países del primer mundo, como es la robótica, con la creación de robots capaces de detectar sintomatología asociada a la COVID-19, entre otras funciones. Los beneficios de estas tecnologías, se espera sean aplicados en el resto del mundo. Es posible que una de las principales enseñanzas que nos está dejando esta pandemia, es que debemos concientizarnos que esta zoonosis nos llevará, además de promover la salud de la humanidad, a buscar un equilibrio con la naturaleza. Finalmente, esperamos que la información de este manuscrito sea útil en su práctica clínica.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

**Agradecimientos:** A todo el personal médico, paramédico y administrativo de la UMF-28, UMAE de Especialidades y de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## Referencias

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet]. 2020 Mar;579(7798):265–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Mar;579(7798):270–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 20;382(8):727–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb 22;395(10224):565–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302518>
5. ¿Cuál es la diferencia entre brote, epidemia y pandemia? [Internet]. 2020 [cited 2021 Sep 6]. Available from: <https://gacetamedica.com/investigacion/cual-es-la-diferencia-entre-brote-epidemia-y-pandemia/>
6. Gorbalenya AE, Enjuanes L, Ziebuhr J, Snijder EJ. Nidovirales: evolving the largest RNA virus genome. *Virus Res* [Internet]. 2006 Apr;117(1):17–37. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168170206000360>
7. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell* [Internet]. 2020 Aug 20;182(4):812–27.e19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043>
8. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2021 Jun 16;34(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00228-20>
9. Pohl MO, Busnadiego I, Kufner V, Glas I, Karakus U, Schmutz S, et al. SARS-CoV-2 variants reveal features critical for replication in primary human cells. *PLoS Biol* [Internet]. 2021 Mar;19(3):e3001006. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3001006>
10. Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. [cited 2021 Sep 7]. Available from: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
11. [No title] [Internet]. [cited 2021 Sep 7]. Available from: [https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/download\\_26.pdf](https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/download_26.pdf)
12. Schön MP, Berking C, Biedermann T, Buhl T, Erpenbeck L, Eyerich K, et al. COVID-19 and immunological regulations - from basic and translational aspects to clinical implications. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2020

- Aug;18(8):795–807. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ddg.14169>
13. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jun;92(6):548–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.25722>
14. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* [Internet]. 2020 May 1;368(6490):473–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb8925>
15. Hannan MA, Rahman MA, Rahman MS, Sohag AAM, Dash R, Hossain KS, et al. Intermittent fasting, a possible priming tool for host defense against SARS-CoV-2 infection: Crosstalk among calorie restriction, autophagy and immune response. *Immunol Lett* [Internet]. 2020 Oct;226:38–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.imlet.2020.07.001>
16. Oliveira DS, Medeiros NI, Gomes JAS. Immune response in COVID-19: What do we currently know? *Microb Pathog* [Internet]. 2020 Nov;148:104484. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104484>
17. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 Feb 23;2:CD013665. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013665.pub2>
18. Current diagnostic approaches to detect two important betacoronaviruses: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Pathology - Research and Practice* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Sep 7];225:153565. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2021.153565>
19. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 2020 May 12;323(18):1843–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
20. Hemida MG. The next-generation coronavirus diagnostic techniques with particular emphasis on the SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 93, *Journal of Medical Virology*. 2021. p. 4219–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26926>
21. Langa LS, Sallent LV, Díez SR. 167-173 10.1016/j.Fmc.2021.01.005 Langa Laura Soldevila LS programa de Salud internacional (PROSICS) metropolitana Norte, servicio de enfermedades infecciosas, hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Sallent Illuís Valerio LV programa de Salud internacional (PROSICS) metropolitana Norte, servicio de atención primaria, Badalona, Barcelona, España. Díez sylvia Roure SR programa de Salud internacional (PROSICS) metropolitana Norte, servicio de enfermedades infecciosas, hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Spa journal article interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. 2021 03 23. FMC - Form Médica Contin Aten Primaria [Internet]. 2021 Mar;28(3):167–73. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1134207221000220>

22. Preparedness E. Diagnostic testing for SARS-CoV-2 [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2021 Sep 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/diagnostic-testing-for-sars-cov-2>
23. Brümmer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, Erdmann C, Schmitz S, Bota M, et al. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2021 Aug 12 [cited 2021 Sep 7];18(8):e1003735. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1003735&type=printable>
24. La Marca A, Capuzzo M, Paglia T, Roli L, Trenti T, Nelson SM. Testing for SARS-CoV-2 (COVID-19): a systematic review and clinical guide to molecular and serological in-vitro diagnostic assays. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020 Sep;41(3):483–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.06.001>
25. [No title] [Internet]. [cited 2021 Sep 7]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338330/WHO-2019-nCoV-Surveillance\\_Case\\_Definition-2020.2-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338330/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.2-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
26. Machhi J, Herskovitz J, Senan AM, Dutta D, Nath B, Oleynikov MD, et al. The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2020 Sep;15(3):359–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11481-020-09944-5>
27. Izcovich A, Ragusa M, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic Factors for Severity and Mortality in Patients Infected with COVID-19: A Systematic Review. 2020 Jun 11 [cited 2021 Sep 7]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3627285>
28. Sisay T, Tolessa T. COVID-19 Pandemic: A Compressive Review on Gender, Herd Immunity, and Physiological Mechanisms. *Risk Manag Healthc Policy* [Internet]. 2020 Dec 14;13:2963–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/RMHP.S276342>
29. Las infecciones fúngicas en la pandemia de COVID-19, el caso de la mucormicosis. *Revista Argentina de Microbiología* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Oct 4];53(3):181–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ram.2021.09.001>
30. Mahalaxmi I, Jayaramayya K, Venkatesan D, Subramaniam MD, Renu K, Vijayakumar P, et al. Mucormycosis: An opportunistic pathogen during COVID-19. *Environ Res* [Internet]. 2021 Oct;201:111643. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2021.111643>
31. Sen M, Honavar SG, Bansal R, Sengupta S, Rao R, Kim U, et al. Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol* [Internet]. 2021 Jul;69(7):1670–92. Available from: [http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_1565\\_21](http://dx.doi.org/10.4103/ijo.IJO_1565_21)

32. Rodríguez-Morales AJ, Mamani-García CS, Nuñez-Lupaca JN, León-Figueroa DA, Olarte-Durand M, Yrene-Cubas RA, et al. COVID-19 and mucormycosis in Latin America - An emerging concern. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2021 Aug 25;44:102156. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102156>
33. Wali AA, Abd-El-Fatah SM. Prognosis and Outcomes of COVID-19 infection During Pregnancy. In: *Covid-19 Infections and Pregnancy* [Internet]. Elsevier; 2021. p. 145–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780323905954000030>
34. Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, et al. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev* [Internet]. 2021 Jan 1;101(1):303–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00024.2020>
35. Mirbeyk M, Saghadzadeh A, Rezaei N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2021 Jul;304(1):5–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-021-06049-z>
36. Di Mascio D, Buca D, Berghella V, Khalil A, Rizzo G, Odibo A, et al. Counseling in maternal-fetal medicine: SARS-CoV-2 infection in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 May;57(5):687–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.23628>
37. Novoa RH, Quintana W, Llancarí P, Urbina-Quispe K, Guevara-Ríos E, Ventura W. Maternal clinical characteristics and perinatal outcomes among pregnant women with coronavirus disease 2019. A systematic review. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2021 Jan;39:101919. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101919>
38. Siebach MK, Piedimonte G, Ley SH. COVID-19 in childhood: Transmission, clinical presentation, complications and risk factors. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2021 Jun;56(6):1342–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.25344>
39. Perikleous E, Tsalkidis A, Bush A, Paraskakis E. Coronavirus global pandemic: An overview of current findings among pediatric patients. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2020 Dec;55(12):3252–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.25087>
40. Oliva Marin JE. COVID-19 en niñez y adolescencia. *Alerta* [Internet]. 2021 Jan 14;4(1):48–60. Available from: <https://www.lamjol.info/index.php/alerta/article/view/9780>
41. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 30; Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
42. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* [Internet].

- 2021 Jan 29;13(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/v13020202>
43. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis* [Internet]. 2021 Oct;53(10):737–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
44. COVID-19 therapy: What weapons do we bring into battle? *Bioorg Med Chem* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Sep 8];28(23):115757. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115757>
45. Website [Internet]. Available from: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx\\_COVID19\\_ConsensoInterinstitucional\\_2021.08.03](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/08/GuiaTx_COVID19_ConsensoInterinstitucional_2021.08.03)
46. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, Mohammadi M, Razizadeh MH, Turner DL, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Vaccines (Basel)* [Internet]. 2021 May 6;9(5). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9050467>
47. Website [Internet]. Available from: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/03/GTApp\\_Cansino\\_16Mar2021.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2021/03/GTApp_Cansino_16Mar2021.pdf)
48. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA* [Internet]. 2021 Apr 6;325(13):1318–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.3199>