



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**“Factores clínicos asociados a reinfección de
COVID-19 en personal de salud que labora en el área COVID
del Estado de Hidalgo”**

Tesis que para obtener el grado de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOMÉDICAS Y DE LA SALUD

Presenta:

M.C. ENRIQUE DE JESÚS MORENO LÓPEZ

Director(a) de Tesis

DR. MARCO A. BECERRIL FLORES

San Agustín Tlaxiaca Hgo. a 17 de mayo de 2022



25/mayo/2022
 AAM/MCBS/060/2022

Asunto: Asignación de Jurado de Examen

Enrique de Jesús Moreno López
Alumno de la Maestría en Ciencias Biomédicas y de la Salud

Por este conducto le comunico el jurado que le fue asignado a su Tesis titulada "Factores clínicos asociados a reinfección de COVID-19 en personal de salud que labora en el área COVID del estado de Hidalgo" con el cual obtendrá el **Grado de Maestro en Ciencias Biomédicas y de la Salud**; después de revisar la tesis mencionada y haber realizado las correcciones acordadas, han decidido autorizar la impresión de la misma.

A continuación, se anotan las firmas de conformidad de los integrantes del jurado:

- PRESIDENTE Dra. Eva María Molina Trinidad
- PRIMER VOCAL Dr. Marco Antonio Becerril Flores
- SECRETARIO Dr. José Alberto Díaz Quiñonez
- SUPLENTE M en C. Carmen Balderas Delgadillo
- SUPLENTE Dr. José Ramón Montejano Rodríguez

Sin otro asunto en particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

Atentamente
 "AMOR, ORDEN Y PROGRESO"

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
 DIRECTOR



DRA. LYDIA LÓPEZ PONTIGO
 COORDINADORA DE POSGRADO ICSA

DR. MANUEL SANCHEZ GUTIÉRREZ
 COORDINADOR DEL PROGRAMA

Circuito ex-Hacienda La Concepción s/n Carretera
 Pachuca Actopan, San Agustín Tlaxiaca, Hidalgo,
 México. C.P. 42160
 Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 4308,2361,4346,4310
 medicina@uaeh.edu.mx



Durante el desarrollo de estos estudios, se contó con una beca de manutención otorgada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número de beca 1006046.

AGRADECIMIENTOS

A mi padre (q.e.p.d.) por ser el promotor más importante de mi carrera de Médico Cirujano, por siempre apoyarme en cada etapa de su vida, nunca perder la confianza en mí.

A mi madre quien ha permanecido siempre a mi lado para apoyarme y educarme en principios y valores cada etapa de mi vida.

A mi esposa Irene por entender que al iniciar este proyecto necesitaba su apoyo y brindármelo.

A mis hijos Diego Enrique y Dara Christine por ser un gran motivo para terminar este proyecto.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por la beca otorgada durante la realización del posgrado.

A la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, por las facilidades y apoyos brindados para poder realizar mi posgrado.

Al Dr. Jesús Alamilla Huebe por las facilidades otorgadas en la realización de la encuesta en el personal de salud del Hospital Regional de Respuesta Inmediata COVID-19 de Actopan, Hidalgo.

Al Dr. Marco A. Becerril, porque desde el primer momento en que solicite su apoyo para ser mi asesor, nunca dudo en serlo y hasta lograr el objetivo planteado a seguido otorgándolo para ver realizado esta meta.

ÍNDICE GENERAL

.....	1
AGRADECIMIENTOS	4
ÍNDICE GENERAL	5
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABLAS	8
RESUMEN	9
ABSTRACT	10
INTRODUCCIÓN	11
ANTECEDENTES	11
MARCO TEÓRICO	13
AGENTE CAUSAL	13
FIGURA 1. MORFOLOGÍA DE SARS-COV-2	14
TRANSMISIÓN	14
MECANISMOS DE INFECCIÓN DEL VIRUS	15
FIGURA 2. MECANISMO DE ADHERENCIA A RECEPTOR ACE2	17
FENOTIPOS CLÍNICOS DE COVID-19	17
<i>Fenotipo inicial o virásico</i>	17
<i>Fenotipo inflamatorio con repercusión respiratoria</i>	18
<i>Fenotipo trombótico</i>	18
<i>Fenotipo con inflamación cutánea y vascular</i>	18
<i>Fenotipo con lesiones pulmonares inflamatorias reactivas y fibrosis pulmonar</i>	18
FIGURA 3. FISIOPATOLOGÍA DE COVID-19 EN EL NEUMOCITO	19
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	19
TABLA 1. PRINCIPALES DATOS CLÍNICOS DE COVID-19	20
ALTERACIONES BIOLÓGICAS	20
FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR COVID-19 GRAVE	20
SITUACIONES CLÍNICAS SEGÚN LA GRAVEDAD	21
COVID-19 LEVE	21
COVID-19 MODERADA	21
COVID-19 GRAVE	22
COVID-19 CRÍTICA	22
ALTERACIONES RADIOLÓGICAS.....	24
DIAGNÓSTICO	25
PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS	26
TRATAMIENTO	27
EPIDEMIOLOGÍA	30
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	31
JUSTIFICACIÓN	32
HIPÓTESIS.....	33
OBJETIVOS.....	34
OBJETIVO GENERAL.....	34
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
METODOLOGÍA.....	35
TIPO DE ESTUDIO.....	35
CONSIDERACIONES ÉTICAS	36
VARIABLES.....	37
TABLA 2. VARIABLES.....	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
TAMAÑO DE MUESTRA	38
PRUEBAS ESTADÍSTICAS	39
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	40
TABLA 3. POBLACIÓN DE ESTUDIO DISTRIBUIDA POR SEXO, EDAD Y ESTADO CIVIL.....	40
TABLA 4. OCUPACIÓN DEL PERSONAL DE SALUD, DISTRIBUIDO POR SEXO.....	41
DETERMINACIÓN DE PERSONAS INFECTADAS CON COVID-19	41
TABLA 5. NO. DE PERSONAS POSITIVAS A COVID-19 DETERMINADO POR DIFERENTES PRUEBAS DE LABORATORIO O POR IMAGENOLOGÍA.	42
COMORBILIDADES ASOCIADAS A COVID-19	42
TABLA 5. COMORBILIDAD EN SINTOMÁTICOS Y ASINTOMÁTICOS A COVID-19.	43
TABLA 6. NO. DE COMORBILIDADES QUE PRESENTÓ LA POBLACIÓN DE ESTUDIOS.....	45
TABLA 6.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL NÚMERO DE COMORBILIDADES Y EL GÉNERO.	45
INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN EN LA PROTECCIÓN A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2.....	45
TABLA 7. RELACIÓN DE PERSONAS VACUNADAS E INFECTADAS CON SARS-COV-2.	45
TABLA 7.1 RELACIÓN DE MUJERES VACUNADAS E INFECTADAS CON SARS-COV-2.	46
TABLA 7.2. RELACIÓN DE HOMBRES VACUNADOS E INFECTADOS CON SARS-COV-2.	46
TABLA 7.3 RELACIÓN DE HOMBRES Y MUJERES VACUNADOS E INFECTADOS CON SARS-COV-2.	47
RECIDIVAS A COVID-19	47
TABLA 8. NO. DE RECIDIVAS A COVID-19 QUE HAN PRESENTADO LAS PERSONAS DESPUÉS DE LA PRIMERA INFECCIÓN	47
DISCUSIÓN	48
CONCLUSIONES	51
REFERENCIAS.....	52

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. MORFOLOGÍA DE SARS-COV-2	14
FIGURA 2. MECANISMO DE ADHERENCIA A RECEPTOR ACE2.....	17
FIGURA 3. FISIOPATOLOGÍA DE COVID-19 EN EL NEUMOCITO.....	19

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. PRINCIPALES DATOS CLÍNICOS DE COVID-19.....	20
TABLA 2. VARIABLES.....	37
TABLA 3. POBLACIÓN DE ESTUDIO DISTRIBUIDA POR SEXO, EDAD Y ESTADO CIVIL.....	40
TABLA 4. OCUPACIÓN DEL PERSONAL DE SALUD, DISTRIBUIDO POR SEXO.....	41
TABLA 5. NO. DE PERSONAS POSITIVAS A COVID-19 DETERMINADO POR DIFERENTES PRUEBAS DE LABORATORIO O POR IMAGENOLOGÍA.	42
TABLA 5. COMORBILIDAD EN SINTOMÁTICOS Y ASINTOMÁTICOS A COVID-19.	43
TABLA 6. NO. DE COMORBILIDADES QUE PRESENTÓ LA POBLACIÓN DE ESTUDIOS.....	45
TABLA 6.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL NÚMERO DE COMORBILIDADES Y EL GÉNERO.	45
TABLA 7. RELACIÓN DE PERSONAS VACUNADAS E INFECTADAS CON SARS-COV-2.	45
TABLA 7.1 RELACIÓN DE MUJERES VACUNADAS E INFECTADAS CON SARS-COV-2.	46
TABLA 7.2. RELACIÓN DE HOMBRES VACUNADOS E INFECTADOS CON SARS-COV-2.	46
TABLA 7.3 RELACIÓN DE HOMBRES Y MUJERES VACUNADOS E INFECTADOS CON SARS-COV-2.	47
TABLA 8. NO. DE RECIDIVAS A COVID-19 QUE HAN PRESENTADO LAS PERSONAS DESPUÉS DE LA PRIMERA INFECCIÓN.....	47

RESUMEN

A finales del año 2019 se reportan los primeros casos de personas que presentaban un síndrome respiratorio severo causada por una nueva variante de un virus parecido al SARS CoV y al virus del Síndrome respiratorio del medio oriente (MERS) en el año 2013 y también un coronavirus que originó una epidemia en el año 2002. Se le dio el nombre de SARS-CoV-2 y la enfermedad se llamó COVID-19. Ello originó una pandemia que a la fecha seguimos siendo afectados y que aún hay muchas interrogantes que están surgiendo, como es el hecho de saber cuáles son los factores que influyen para que el virus pueda infectar o que una persona pueda ser infectada. Para lo cual era necesario saber si personas que están expuestas a la infección presentan factores clínicos que favorezcan la enfermedad. En este trabajo se pretende conocer cuáles serán estos factores clínicos que se asociaban a COVID-19. Para ello se aplicó una encuesta al personal de salud que se encontraba atendiendo a pacientes con COVID-19, fueron un total de 150 personas estudiadas, 117 mujeres y 33 hombres. Los resultados demostraron que los hombres fueron más susceptibles a la infección que las mujeres, que hay una relación congruente entre las personas diagnosticadas con COVID-19 y la prueba del laboratorio o clínica que les practicaron; que las comorbilidades favorecen la sintomatología a COVID-19 en los hombres pero no en las mujeres; que dentro de los factores de susceptibilidad, el tabaquismo no favoreció la infección; que la vacunación no influye en la protección de las personas para evitar la infección por el virus; no obstante, la sintomatología en los infectados no fue de gravedad y que más de la mitad de las personas estudiadas presentaron recidivas a COVID-19 lo cual podría significar que probablemente se re infectaron en más de una ocasión y que estas recidivas llegaron a presentarse hasta por seis meses. Los resultados permiten concluir que existen algunos factores que se asocian al COVID-19 y entre ellos el género masculino, por lo que se determina que el ser hombre sea más susceptible a la infección que en las mujeres. Con esto se debe poner mayor atención en esta población para evitar que se expongan a las infecciones por el virus SARS-CoV-2 y que aún falta mucho para poder saber si hay más factores clínicos que influyen o favorecen la infección por este coronavirus.

ABSTRACT

At the end of 2019, the first cases of people with severe respiratory syndrome caused by a new variant of a virus similar to the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) virus in 2013 and also a coronavirus that caused an epidemic were reported. In 2002, it was given the name SARS-CoV-2 and the disease was called COVID-19. This caused a pandemic that to date we are still affected and that there are still many questions that are arising, such as knowing what are the factors that influence the virus to infect or a person to be infected. For which it was necessary to know if people who are exposed to the infection have clinical factors that favor the disease. In this work, it was intended to know what these clinical factors will be that are associated with COVID-19. For this, a survey was applied to health personnel who were caring for patients with COVID-19, a total of 150 people were studied, 117 women and 33 men. The results showed that men were more susceptible to infection than women, that there is a consistent relationship between people diagnosed with COVID-19 and the laboratory or clinic test they underwent; that comorbidities favor COVID-19 symptoms in men but not in women; that within the susceptibility factors, smoking did not favor infection; that vaccination has no influence on the protection of people to avoid infection by the virus; however, the symptoms in those infected were not serious and that more than half of the people studied had recurrences of COVID-19, which could mean that they were probably reinfected on more than one occasion and that these recurrences occurred up to six months. The results allow us to conclude that there are factors that are associated with COVID-19, and among them the male gender, makes human beings more susceptible to infection than women. With this, greater attention should be paid to this population to prevent them from being exposed to SARS-CoV-2 virus infections and that there is still a long way to go to know if there are more clinical factors that influence or favor infection by this coronavirus.

INTRODUCCIÓN

A partir del mes de diciembre del 2019 fue descubierto en la ciudad de Wuhan, China, un nuevo coronavirus, el cual se observó que es altamente infeccioso en humanos y que presenta potencial muy alto para causar trastornos respiratorios en las personas infectadas, (Wang, Horby, Hayden, & Gao, 2020) el virus denominado Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo o SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) y que provoca la enfermedad por coronavirus 19 (Coronavirus Disease 19) o COVID-19. (Jordan, Adab, & Cheng, 2020) Se le atribuye una tasa de mortalidad global de 3 a 6%, pero en realidad este número se podría incrementar si se consideraran los fallecimientos en donde no ha existido una confirmación de la infección a través de una prueba de reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR).

La COVID-19 se ha extendido por todo el mundo, hasta más de 213 países afectados y aun iniciando el año 2022 no se ha detenido la pandemia.(Uddin et al., 2020) Esto debido a factores sociales que favorecen que sigan las infecciones, a factores relacionados al virus, principalmente por su gran capacidad para mutar, y también a factores relacionados al propio organismo, como son las comorbilidades. Lo anterior conduce a pensar en varias interrogantes ¿Las personas podrán infectarse en más de una ocasión? ¿será posible erradicar al virus toda vez que uno se infecte o solo generamos una respuesta latente de protección? ¿la respuesta inmune es verdaderamente protectora? ¿el virus es neutralizado en nuestro cuerpo sin embargo su material genético queda latente y por tanto volver a desencadenar sintomatología? Entre otras interrogantes. Un primer paso para poder contestar estas preguntas es saber si puede haber reinfecciones por diferentes mutantes del virus incluyendo la misma variante o es posible que una persona no se deshace del virus y lo que ocurre son reactivaciones. Este proyecto trató de contestar esta última interrogante.

ANTECEDENTES

A finales del año 2019 comenzó una epidemia de casos humanos con una infección respiratoria aguda en Wuhan, China, el cual se extendió por todo el mundo durante el año 2020 causando más de dos millones de muertes. El causante es un virus de ARN

denominado SARS-CoV-2 ya que produce el síndrome respiratorio agudo severo clasificado dentro de los coronavirus y corresponde al tipo 2, a diferencia del tipo 1 que produjo una epidemia en el año 2003. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró una emergencia de salud pública de importancia internacional el 30 de enero del 2020 y como pandemia el 11 de marzo del mismo año y desde entonces ha afectado a 213 países (Worldometer. COVID-19 coronavirus pandemic. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>. Accessed 7 Sept 2020). No obstante que la mayor parte de los países ya están disminuyendo los casos de infección, algunos como Japón y Francia están aumentando. A lo largo de casi 2 años de pandemia se han observado situaciones que permiten darnos cuenta de la gravedad de esta infección desde el punto de vista poblacional y posiblemente entender porque no ha terminado la pandemia. Una explicación es debido a posibles reinfecciones. A este respecto existen varios reportes: por ejemplo el caso de una mujer de 58 años que vivía en Wuhan China, se contagia por su esposo el cual falle rápidamente y aunque ella fue atendida, incluso dada de alta después de 2 meses siguió siendo positiva a COVID-19 tanto por pruebas inmunológicas con IgM como por PCR. (Luo, 2020) Otro caso fue de una mujer de 40 años profesional sanitario, y 55 días después resultó positiva de nuevo (Martín Enguix, Aguirre Rodríguez, Sánchez Cambroner, & Hidalgo Rodríguez, 2021). o, Duggan y otros (3) presentaron un caso de un adulto mayor que después de 48 días de diagnosticada la enfermedad fue ingresado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con un cuadro respiratorio grave y se obtuvieron nuevamente resultados positivos para el SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Los autores discuten el resultado positivo como diseminación viral persistente con una infección bacteriana demostrada por cultivo respiratorio (Costa, Neto, Nunes, de Castro, & de Almeida, 2021a) (Duggan, Ludy, Shannon, Reisner, & Wilcox, 2020). Tomassini y otros (Parry, 2020) en su artículo “Setting the criteria for SARS-CoV-2 reinfection – six possible cases”, propuso criterios para diagnosticar la reinfección por COVID-19 y, al mismo tiempo, presentó seis casos de posible reinfección que cumplieran con esos principios: ser un paciente confirmado inicialmente por la RT-PCR de enfermedad aguda por COVID-19, seguido por una recuperación clínica y alta con al menos un resultado de RT-PCR negativo, seguido por un resultado positivo confirmado por RT-PCR (con o sin síntomas) al menos 28 días después del resultado del RT-PCR anterior. Además, indicó que la reinfección sintomática y

asintomática puede ocurrir en presencia de IgG de respuesta al SARS-CoV-2. (Tomassini et al., 2021). En un estudio de cohorte de niños ingresados en un hospital en Kenia con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, la reinfección por coronavirus humano NL63 fue detectada después de un periodo de seis meses en 46 de 163 pacientes (28 %), de estos, la mayoría presentó bajos títulos virales y enfermedad leve con respecto a la infección reportada al inicio del estudio; mientras que el 11 % presentó un cuadro respiratorio de mayor gravedad con títulos virales elevados (Kiyuka et al., 2018). En otro trabajo se propone que el virus se esconde en partículas celulares llamadas exosomas actuando como caballos de troya y luego se reactivan para diseminarse.(Elrashdy, Aljaddawi, Redwan, & Uversky, 2020). Xiujuan Tang y cols. Realizan una revisión de más de 113 casos y demuestran que es posible la reinfección, aunque en su revisión no podrían estar seguros de que esto ocurra. (Tang, Musa, Zhao, Mei, & He, 2021).

MARCO TEÓRICO

Agente Causal

El SARS-CoV-2 es un virus formado por una sola cadena de ARN, pertenece a la familia de *Coronaviridae* y al género *Betacoronavirus*. Estos viriones son, en su mayor parte, esféricos, con una glicoproteína en forma de espiga pronunciada identificada como “S” que se encuentra incrustada en la envoltura vírica; además presenta otras proteínas estructurales: “E” de envoltura, “M” de matriz y “N” de nucleocápside.(Laue et al., 2021)

La familia Coronaviridae incluye cuatro géneros: alfa-, beta-, delta- y gamma coronavirus, los cuales presentan varios subgéneros y especies.(Telenti, Hodcroft, & Robertson, 2022) El SARS-CoV-2 pertenece al género beta coronavirus y el análisis filogenético incluye en este género a virus que causan enfermedades graves asociado al síndrome respiratorio agudo (SARS-CoV) tanto el 1 como el 2, el nuevo que actualmente nos afecta, e igualmente el coronavirus del síndrome respiratorio del medio oriente (MERS-CoV), coronavirus relacionados con el SARS de murciélagos (SARS-CoV), así como otros identificados en humanos y diferentes especies de animales. (Cao et al., 2021)

La transmisión intra e interespecie de los CoVs y eventos de recombinación genética contribuyen a la aparición de nuevas cepas de CoV.

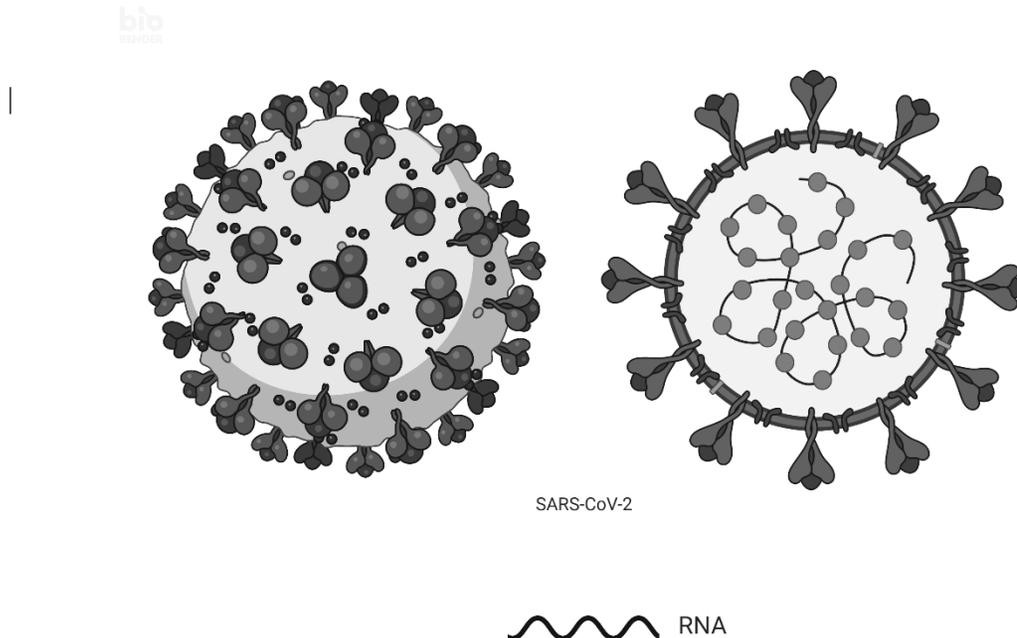


Figura 1. Morfología de SARS-CoV-2

Fuente: Elaboración propia con la herramienta de www.biorender.com

TRANSMISIÓN

Se transmite por vía aérea o por contacto por las mucosas, es altamente infeccioso principalmente debido a que los portadores son infecciosos durante el periodo asintomático, tras una fase variable de incubación la cual comprende desde los 3 hasta los 10 días, comienza con síntomas respiratorios, en un 80% de los casos se desarrolla un cuadro paucisintomático o incluso asintomático, el 20% restante desarrolla un cuadro clínico que se caracteriza por neumonía intersticial bilateral, que deriva en un fallo respiratorio y un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica. (Guan et al., 2020a) Los pacientes que desarrollan este cuadro inflamatorio presentan una mortalidad que oscila entre 10% y 20%. También se está desarrollando información acerca de las consecuencias de esta enfermedad, la cual refiere manifestaciones clínicas menos frecuentes y algo más tardías.

Mecanismos de infección del virus

La glicoproteína S contienen tanto el dominio de unión al receptor como los dominios involucrados durante la fusión de la célula receptora para que pueda ingresar a su interior (ref). Los coronavirus infectan principalmente el tracto respiratorio y gastrointestinal de un extenso rango de especies animales incluyendo muchos mamíferos y aves. De hecho, la mayoría, si no todos, los coronavirus humanos parecen originarse a partir de murciélago que se transmite a humanos directa o indirectamente a través de un huésped intermediario (Hulswit RJG y cols 2020).

El virus penetra en la célula receptora tras contactar con el receptor de superficie para la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2), el cual está presente en los neumocitos tipo II, y también en células del tracto respiratorio superior, aunque también existen otras ubicaciones de dichos receptores en el organismo, como son células renales, cardíacas, intestinales y vasculares, donde tiene la capacidad de generar nuevos virus, que a su vez presentan la capacidad de infectar nuevas células, utilizando la maquinaria de transcripción del huésped para traducir las lipoproteínas pp1a y pp1b, también conocidas como réplicas y proteasas virales esenciales 3CLpro y PLpro. Estas proteasas dividen el complejo de poliproteína en varias proteínas no estructurales (Nsp), que junto con la ARN polimerasa dependiente del ARN viral forman el complejo de replicación, donde la hebra negativa y el ARNm de las proteínas estructurales (S), nucleocápside (N), envoltura (E), y membrana (M) y se crean proteínas accesorias para el virus. (Lu et al., 2020; Renu, Prasanna, & Valsala Gopalakrishnan, 2020) Después de la traducción de proteínas pasan a través del retículo endoplásmico (RE) hasta el aparato de Golgi, donde los viriones maduros se ensamblan en vesículas de gemación y a través de exocitosis salen de la célula. Dentro de las células infectadas, existen varios mecanismos inmunes innatos responsables de reconocer al virus en diferentes etapas de su replicación y conducir a la producción de interferones tipo I (IFN α y β), tipo III y citocinas proinflamatorias. Los genes que codifican estos interferones forman el perfil de respuesta epitelial tipo 1 (E1). (Ni et al., 2020b) Además, enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2) es un gen E1 típico. (Martines et al., 2020) Esta respuesta también incluye mecanismos como la expresión de helicasas o citidina desaminasas dirigida a ARN virales.

Los virus utilizan diversas estrategias para evadir estos mecanismos. Sin embargo, se sabe poco sobre las respuestas antivirales del SARS-CoV-2 y las estrategias de evasión de este virus, pero es probable que se pueda extrapolar mucho del conocimiento basado en el SARS-CoV y MERS-CoV. El ARN monocatenario (ssRNA) viral, el ARN bicatenario (dsRNA) y las proteínas son reconocidos por las proteínas de reconocimiento de patrones citosólico (PRR), principalmente RIG-1 MDA5 y receptores tipo Toll (principalmente TLR7/8). Este reconocimiento conduce al reclutamiento de MAVS, MyD88 y/o TRIF, respectivamente. (Lu et al., 2020) Eventualmente los factores de transcripción IRF3 e IRF7 se activa conduciendo a la producción de interferones tipo I ($IFN\alpha$ y β) mientras que los factores de transcripción NF-KB y AP-1 conducen a la producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8, IL-1 β , CXCL10 y CCL2.

El genoma del SARS-CoV-2, codifica aproximadamente a 25 proteínas las cuales son necesarias para su replicación y para la infección en humanos, entre las cuales podemos encontrar a la notable proteína espícula (S), la cual es la encargada de reconocer al receptor de ACE2, también dos proteasas, que escinden proteínas virales y humanas, la ARN polimerasa que sintetiza el ARN viral y la endoribonucleasa de escisión de ARN. (Pathangey, Fadadu, Hospodar, & Abbas, 2021) Recientemente se demostró que el SARS-CoV-2 también puede usar el receptor CD147 para ingresar a las células de origen epitelial, pero aún no está claro si el virus puede replicarse adecuadamente o solo conduce a la muerte celular, este receptor de tipo transmembranal que también existe en forma secretada, se activa por ligandos extracelulares como las ciclofilinas A y B, S100A9 o de plaquetas de glicoproteína VI (GP6), sus sitios de glicosilación extracelular se unen a proteoglicanos complejos como sindecan-1 a menudo crea complejos de membrana con CD44, (Vibholm et al., 2021) uno de los receptores del hialuronato, un componente de la matriz extracelular, es importante considerar que la mayor gravedad se presenta al afectarse el tejido pulmonar, y está relacionado con una respuesta inmune aberrante, en la que participan fundamentalmente, la respuesta inmune innata mediada por citocinas proinflamatorias, como la interleucina 1 beta (IL-1 β), IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral alfa, que son sintetizados principalmente por macrófagos, y también el interferón gamma generado por los linfocitos T y estimulador de las citocinas previas. (Ejaz et al., 2020) La producción

exagerada de estas citocinas produce lo que se conoce como la “cascada de citocinas” y que inicia una respuesta hiperinflamatoria, la cual es la principal responsable del Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA), y de cambios biológicos caracterizados por aumento remarcable de proteína C reactiva, (PCR) y ferritina.(Chen et al., 2020; Zhou et al., 2020a)

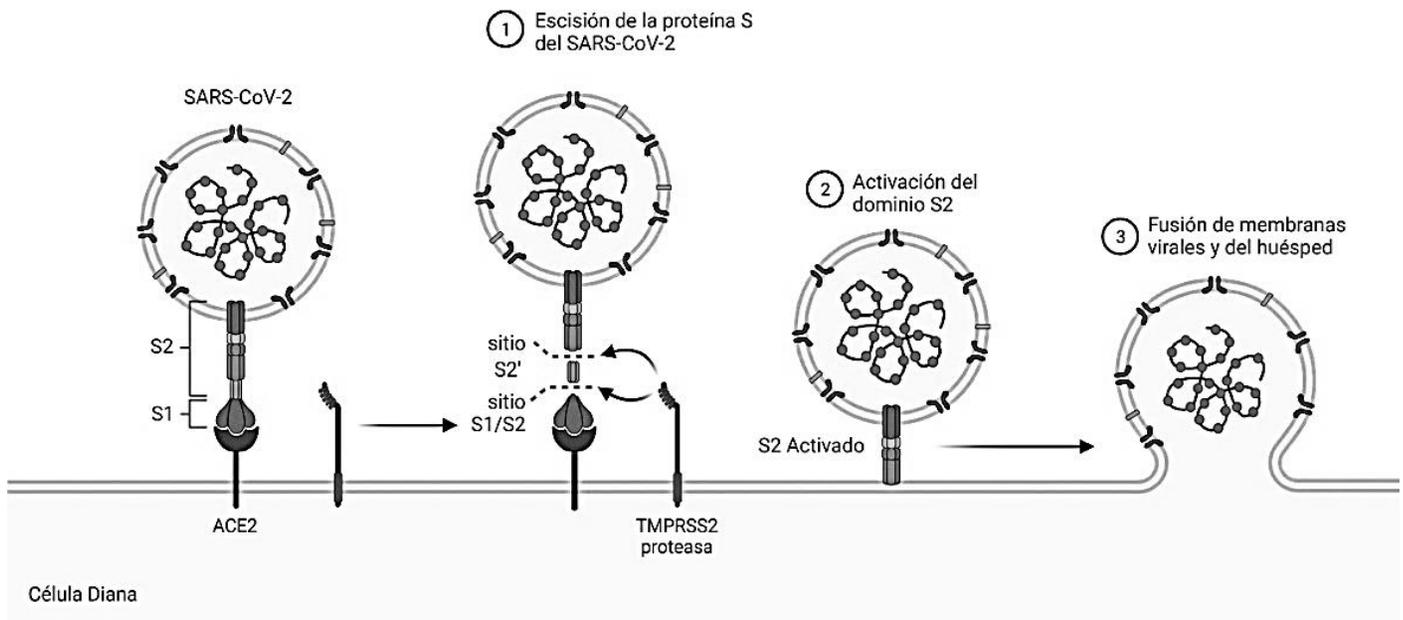


Figura 2. Mecanismo de adherencia a receptor ACE2.
Fuente: www.biorender.com

FENOTIPOS CLÍNICOS DE COVID-19

En el curso de la infección por SARS-CoV-2, se han identificado varios tipos fenotipos clínicos, que pueden presentarse como un continuo o por separado, y con una intensidad variable, en cada paciente, hasta el momento los fenotipos clínicos identificados incluyen:

Fenotipo inicial o virásico: se produce una afectación de los epitelios de las vías respiratorias altas y bajas, se manifiesta con síntomas respiratorios como tos (normalmente no productiva), congestión nasal, odinofagia, y anosmia, así como fiebre o febrícula,

artromialgias, cefalea, ageusia y diarrea. Algunos individuos no expresan síntomas, mientras que algunos pueden presentar solo algunos de ellos, con diferente intensidad.

Fenotipo inflamatorio con repercusión respiratoria: Se manifiesta con disnea progresiva causada por una neumonía bilateral debida a un aumento de exudado, edema y daño alveolar secundarios a una reacción inmunoinflamatoria local exagerada. Esta afectación respiratoria puede estabilizarse y mejorar, pero también puede evolucionar a un cuadro similar al SDRA y favorecer la muerte del paciente. Los casos moderados y graves habitualmente se acompañan de un aumento de marcadores inflamatorios. Se desarrolla en un 10-20% de los pacientes.

Fenotipo trombótico: Se asocia al desarrollo de trombosis venosas y arteriales de diferentes territorios, en los que predominan las trombosis venosas profundas (TVP) y las tromboembolias pulmonares (TEPs).

Fenotipo con inflamación cutánea y vascular: Las manifestaciones inflamatorias cutáneas vasculares se consideran formas tardías y se observan, sobre todo, en pacientes jóvenes. A nivel cutáneo, se presentan como lesiones vasculares o tipo perniosis, y la afectación cardíaca se ha descrito en forma de lesiones vasculíticas en las arterias coronarias y de miocarditis.

Fenotipo con lesiones pulmonares inflamatorias reactivas y fibrosis pulmonar: normalmente se desarrolla en pacientes que han presentado una afectación pulmonar importante, con difícil control o sin un tratamiento dirigido inicial.(Costa, Neto, Nunes, de Castro, & de Almeida, 2021b; Guan et al., 2020b)

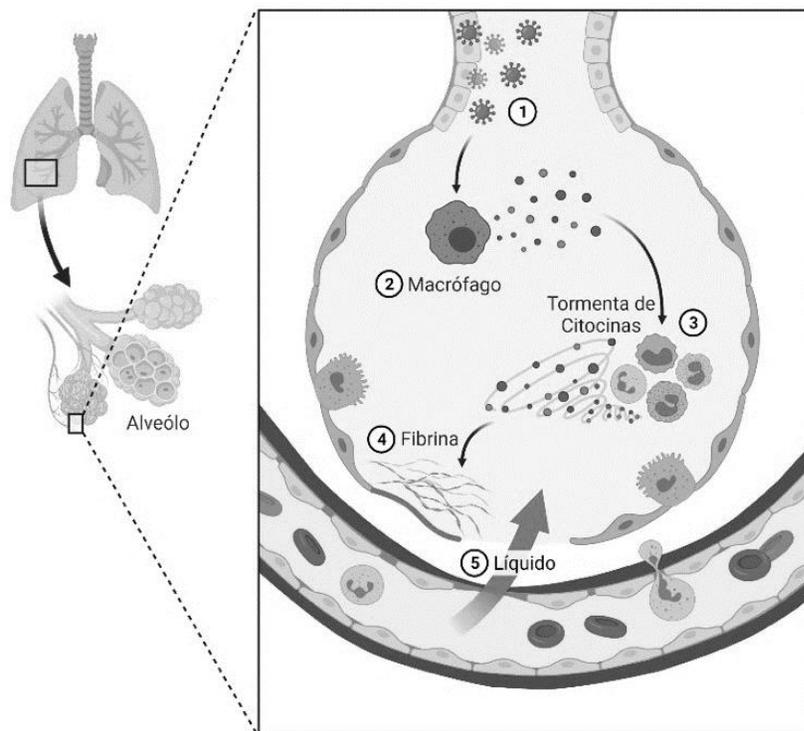


Figura 3. Fisiopatología de COVID-19 en el neumocito.
Fuente: www.biorender.com

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se presenta una tabla con las principales manifestaciones clínicas, la presencia de disnea corroborada por la taquipnea y una hipoxia manifiesta la cual se puede verificar a través de una pulsioximetría, marcará una situación clínica grave.

De manera característica, los pacientes con COVID-19 no suelen presentar alteraciones hemodinámicas que presenten una hipotensión arterial con hipoperfusión periférica, en caso de que exista un compromiso hemodinámico, se deberá realizar el diagnóstico diferencial o considerar un diagnóstico concomitante de una sepsis de cualquier origen. (Gousseff et al., 2020; Guan et al., 2020a; Párraga Martínez et al., 2021)

Tabla 1. Principales datos clínicos de COVID-19

Características clínicas de la COVID-19	Porcentaje %
Fiebre	71-73
Tos	62-73
Tos productiva	8-14
Disnea	50-63
Mialgias	27
Diarrea	22-24
Cefalea	10-19
Nauseas/vomito	13-18
Anosmia	13
Rinorrea	8
Odinofagia	8
Síncope	5
Conjuntivitis	0.5

Fuente:

ALTERACIONES BIOLÓGICAS

El estado inflamatorio que acompaña las formas de COVID-19 moderadas o graves se caracteriza por una elevación de la PCR, ferritina, fibrinógeno, LDH, así como una linfopenia, trombopenia y aumento de los niveles de dímero D. Tanto la elevación de las reactantes de fase aguda y de la LDH como la linfopenia se han asociado a un peor pronóstico. (Ni et al., 2020a)

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR COVID-19 GRAVE

La edad por arriba de los 65 años, la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, neumopatía crónica, tabaquismo, obesidad, hepatopatía crónica, grupo sanguíneo A o AB, infección por VIH con inmunodepresión grave y cáncer activo además de un nivel socioeconómico bajo, se han asociado con un peor pronóstico de COVID-19. (Ioannou et al., 2020; Shastri et al., 2021)

En un meta-análisis de casi 320 000 pacientes con enfermedades autoinmunes se constató que el uso de glucocorticoides puede contribuir a una mayor prevalencia de COVID-19 en

estos pacientes, aunque la terapia combinada de glucocorticoides junto a inmunodepresores convencionales o biológicos parece asociarse con una COVID-19 más grave, los pacientes que reciben agentes biológicos en monoterapia tienen un menor riesgo de desarrollar una enfermedad grave. (Akiyama, Hamdeh, Micic, & Sakuraba, 2021)

SITUACIONES CLÍNICAS SEGÚN LA GRAVEDAD

COVID-19 LEVE

Presencia de síntomas respiratorios, pero sin disnea ni insuficiencia respiratoria, que se corroborará con la presencia de una frecuencia respiratoria <18 por minuto, una saturación basal de O_2 y tras hacer caminar al paciente durante tres minutos $>96\%$ y una imagen radiológica con algún infiltrado pulmonar escaso o incipiente, con independencia del valor de los marcadores inflamatorios.

COVID-19 MODERADA

Presencia de síntomas respiratorios y disnea con insuficiencia respiratoria leve que se corroborará con la presencia de una frecuencia respiratoria <22 por minuto, una saturación basal de O_2 $>94\%$, necesidad de oxígeno con FiO_2 $<35\%$ y $SpFi$ o $PaFi$ >200 , y una imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales.

Los marcadores inflamatorios con concentraciones de ferritina $>500\text{mg/L}$ y/o PCR $>3\text{mg/dL}$ se considerarán tributarios de tratamiento únicamente en los casos que se acompañen de un empeoramiento respiratorio dentro de las siguientes 12-24 horas. Una elevación exagerada de estos reactantes de fase aguda requerirá un control clínico más estricto y se debe valorar el tratamiento como una COVID-grave. (Guan et al., 2020a; Ni et al., 2020b)

Los pacientes con disnea leve y marcadores inflamatorios elevados, pero que además presenten algunos de los factores de riesgo conocidos, se considerarán candidatos a tratamiento.

COVID-19 GRAVE

Presencia de síntomas respiratorios y disnea con insuficiencia respiratoria grave que se corroborará por frecuencia respiratoria >23 por minuto, saturación basal de $O_2 <94\%$, necesidad de oxígeno con $FiO_2 >35\%$ y $SpFi$ o $PaFi <200$, y una imagen radiológica con infiltrados pulmonares bilaterales.

En situaciones de empeoramiento clínico o progresión a estado grave, cualquier valor elevado de las concentraciones basales de ferritina y/o PCR que apoye el diagnóstico clínico de COVID-19 justificará el tratamiento en esta situación.

COVID-19 CRÍTICA

Presencia de disnea, insuficiencia respiratoria e imagen radiológica de neumonía bilateral evolucionada o rápidamente evolutiva, que requiere de traslado a UCI y medidas invasivas, como intubación orotraqueal y ventilación mecánica. La elevación de los parámetros inflamatorios (PCR y ferritina) se utilizará únicamente como marcador diagnóstico y en este escenario clínico apoyará el inicio de un tratamiento farmacológico dirigido.

Se ha observado en algunos pacientes que han sido dados de alta después de haber presentado COVID-19, y a los cuales se ha realizado nuevamente la prueba de RT-PCR, está da resultado positivo, en un caso en particular esto sucedió 22 días posteriores al alta hospitalaria, proponiendo una mayor discusión acerca de si se debió a una recurrencia, reinfección por un virus diferente o un resultado falso positivo al momento del alta, (Lan et al., 2020) hubo pocas molestias posteriormente, además los síntomas que se presentaron, (odinofagia y tos) fueron más leves, y la tomografía posterior al reingreso mostro mejoría, ya que las opacidades pulmonares que se habían presentado durante el primer ingreso habían desaparecido, y los estudios de laboratorio realizados fueron normales, esto indica que la prueba de PCR positiva después del alta hospitalaria no se debió a una recaída, sin embargo, es muy probable que indique una eliminación incompleta del virus.

La alternancia de las pruebas positivas y negativas pudo estar asociado con factores como la sensibilidad de la prueba o una colección insuficiente de virus en los frotis de garganta, durante el tratamiento, el virus puede controlarse y reducirse o eliminarse significativamente del tracto respiratorio superior. Sin embargo, esto no significa que el virus del tracto respiratorio inferior también se haya eliminado por completo, pero solo que no puede detectarse mediante pruebas de frotis de garganta. También es importante destacar que el SARS-CoV-2 puede afectar el corazón, el hígado, el bazo y el riñón, si existen enfermedades subyacentes que afecten a estos órganos, la eliminación del virus será más difícil. (Dao, Hoang, & Gautret, 2021)

Para evitar estos falsos positivos y negativos, también se deben realizar pruebas de anticuerpos contra el coronavirus, los cuales al ser interpretados adecuadamente nos darán una idea del estado actual de infección del paciente.

Pero como se puede explicar todo esto, ahora sabemos que todas las personas expuestas no están necesariamente infectadas, no todas las personas infectadas presentan síntomas y no todos los que presentan síntomas desarrollan una enfermedad respiratoria grave. Para el 80% de los infectados con SARS-CoV-2, la enfermedad es leve y se limita principalmente a las vías respiratorias superiores y conductoras. Aunque en promedio, alrededor del 15%

de los casos confirmados progresan a la fase grave de la enfermedad, para los pacientes mayores de 65 años, la probabilidad de progresar a la fase grave es notablemente mayor. (Kang, Wang, Tong, & Liu, 2020) La infección por SARS-CoV2 se puede dividir en tres etapas. Etapa 1, periodo de incubación asintomático con o sin virus detectable, etapa 2 periodo sintomático no grave con presencia de virus, etapa 3 estadio sintomático severo con alta carga viral. En más del 50% de los pacientes la seroconversión tiene lugar el día 7, el resto entre el día 13-14. (Rhee, Kanjilal, Baker, & Klompas, 2020) Se debe tener en cuenta, que esta clasificación es la más sólida desde el punto de vista clínico, aunque esta información es muy cambiante debido a la constante publicación de datos nuevos.

ALTERACIONES RADIOLÓGICAS

La radiografía simple de tórax es la prueba de imagen más accesible y económica que proporciona una información bastante fiable. La afectación pulmonar de la COVID-19 se suele presentar como un infiltrado parcheado, manifiesto o incipiente (según la duración de la enfermedad), de distribución multilobular y bilateral, y de extensión y simetría variable. (Gaiha, Cheng, & Halpern-Felsher, 2020; Zhou et al., 2020b)

La tomografía computarizada pulmonar es mucho más sensible que la radiografía de tórax para detectar lesiones parenquimatosas que pueden pasar desapercibidas en está. Una afectación en vidrio despulido de forma aislada o en combinación con consolidaciones pulmonares son las alteraciones tomográficas más comunes en la COVID-19. Otros hallazgos incluyen el engrosamiento de septos interlobulillares, bronquiectasias, engrosamiento pleural y un patrón empedrado. La afectación bilateral predomina en lóbulos inferiores y con una localización periférica y posterior. (Jordan et al., 2020)

La ecografía pulmonar presenta una sensibilidad del 80% para el diagnóstico de neumonía viral, superior a la radiografía simple de tórax. Ha mostrado utilidad no solo para el diagnóstico sino para valorar la gravedad en cuanto a extensión y evolución de la afectación pulmonar de la COVID-19. El hallazgo más relevante es la demostración de líneas B “colas de cometa” asociadas a la afectación intersticial y que cuando son confluentes equivaldrían a las opacidades en vidrio despulido de la TC pulmonar. La ecografía también sería capaz de detectar otros hallazgos como consolidaciones del parénquima pulmonar (con o sin broncograma aéreo) o derrame pleural.

DIAGNÓSTICO

Este se basa en la presencia de manifestaciones clínicas, alteraciones biológicas y gasométricas y cambios radiológicos característicos que se deben confirmar con la detección microbiológica de SARS-CoV-2 mediante RT-PCR o una prueba rápida de detección de antígeno en el exudado nasofaríngeo.

En algunas circunstancias se puede realizar una prueba serológica como la de IgM, la cual puede ser positiva a los cinco días de inicio de la infección, en el caso de no poder acceder a una prueba serológica, se puede aceptar el diagnóstico inicial de COVID-19 si el paciente presenta síntomas compatibles junto a cambios analíticos y radiológicos típicos, que se presentan en un contexto epidemiológico adecuado. (Fernández & Chew, 2021; Guan et al., 2020c)

PRUEBAS MICROBIOLÓGICAS

La positividad de la técnica de RT-PCR o de una prueba rápida de detección de antígeno en un caso de clínicamente compatible constituye el diagnóstico de confirmación.

Las serologías frente a los antígenos específicos de la cápside del virus SARS-CoV-2 mediante la determinación en exudado faríngeo, serologías IgM, IgA e IgG para SARS-CoV-2.

Exploración complementaria según el órgano afectado.

Pulmón:

Gasometría arterial: valorar su realización cuando la saturación basal de oxígeno sea <90%.

TC o ecografía pulmonar: valorar su realización en aquellos pacientes que presenten formas atípicas de afectación pulmonar o evolución tórpida con aumento de los infiltrados en la radiografía de tórax, insuficiencia respiratoria grave o sospecha de neumonía organizativa. La ecografía pulmonar se utilizará según la experiencia del centro.

Angio-TC: valorar su realización en caso de sospecha de TEP.

Trombosis vascular.

Ecografía con registro Doppler: o la exploración vascular (angio TC, arteriografía, etc.) que se considere más útil de acuerdo con la localización de la trombosis (periférica en extremidades, cerebral, esplácnica, ocular, etc.)

El resto de las exploraciones complementarias se deben considerar en función del órgano afectado (corazón, cerebro, piel, riñón, etc.)

TRATAMIENTO

Tratamiento inmunológico de la respuesta inflamatoria aguda

La mayoría de los estudios clínicos de la vida real han identificado que un retraso de la aplicación de una terapia antiinflamatoria correcta puede influir de forma negativa en el resultado de los pacientes con COVID-19 cuando empiezan a precisar tratamiento con oxígeno.

Hasta el momento, solamente los glucocorticoides han demostrado un efecto beneficioso en situaciones graves en varios ensayos clínicos controlados. La utilidad del tocilizumab está siendo controvertida en la COVID-19, ya que su uso en la mayoría de los estudios prospectivos se ha asociado con mejoría de la supervivencia, pero el resultado de diferentes ensayos clínicos no parece favorable. A la espera de conocer los resultados de nuevos ensayos clínicos con tocilizumab y con los otros agentes antiinflamatorios e inmunodepresores, la evidencia científica de la que se dispone hasta el momento se basa en los resultados de estudios retrospectivos de series y algún ensayo clínico no controlado.

Los fármacos principales con actividad antiinflamatoria e inmunodepresora que se han utilizado en la COVID-19 son algunos de los que han demostrado eficacia en el tratamiento del estado hiperinflamatorio, asociado a SAM. Excepto la dexametasona, que está autorizada por las autoridades sanitarias para los pacientes con COVID-19 y requerimientos de oxígeno o ventilación mecánica, el resto de estos fármacos no tiene la indicación formal en ninguna situación de COVID-19.

Estos fármacos son:

1.- Glucocorticoides: ejercen su actividad antiinflamatoria mediante el bloqueo del factor de transcripción NF- κ B, con la consiguiente disminución de la transcripción y la síntesis de citocinas proinflamatorias, como la IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α e IFN- γ . Su actividad inmunodepresora se debe a una disminución del número de linfocitos y a una disminución de la respuesta celular. Los glucocorticoides más utilizados en la práctica clínica diaria son la prednisona por vía oral, y metilprednisolona y dexametasona que suelen administrar por

vía intravenosa, pero también por VO. La dosis y la duración de los glucocorticoides utilizados en los casos de COVID-19 que se han comunicado efectivas han sido variadas.

2.- Bloqueadores de la IL-6: Fármacos que bloquean la actividad biológica de la IL-6.

Tocilizumab: anticuerpo monoclonal humanizado que se une a los receptores de la IL-6, tanto al soluble como al de membrana. En ficha técnica, dosis por vía IV: 8mg/kg cada 4 semanas (vida media: 16 días) dosis por vía subcutánea: 162mg cada semana o cada 2 semanas).

Siltiximab: anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que se une a ambos receptores de la IL-6. Vida media: 21días. En ficha técnica, dosis por vía IV: 11mg/kg cada 4 semanas.

Sarilumab: anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor transmembrana de la IL-6. Vida media: 21 días. En ficha técnica, dosis por vía IV: 200mg cada 2 semanas.

3.-Bloqueadores de la IL-1: Fármacos que impide la acción de la IL-1.

Anakinra: agente que se une al receptor de tipo I de la IL-1 y bloquea la actividad biológica de la IL-1 α e IL-1 β . Vida media: 4-6 horas. En ficha técnica dosis por vía SC: 100mg/día.

Canakinumab: anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la IL-1 β . Vida media: 26 días. En ficha técnica, dosis por vía SC: 150 mg cada 4-8 semanas.

4.- Otros fármacos utilizados en la COVID-19:

Colchicina: fármaco con acción antiinflamatoria por su actividad antimigratoria sobre las células inflamatorias y por disminuir la producción de la IL-1 inducida en el inflamosoma. Vida media: 10 horas. En ficha técnica, dosis de 0.5- 2mg/día por VO.

Bloqueadores del TNF (Infliximab): vida media 8-10 días. En ficha técnica, dosis por vía IV: 3 -5mg/kg cada 4-8 semanas.

Inhibidores de las Janus Cinasas:

Ruxolitinib: vida media 3 horas. En ficha técnica, dosis por VO: 5 – 25mg cada 12 horas.

Baricitinib: vida media 12 hora. En ficha técnica dosis por VO 4 mg/días.

Inhibidores de la tirosin cinasa de Bruton:

Ibrutinib: vida media de 4 a 6 horas. En ficha técnica, dosis por VO es de 450-560 mg/día.

Acalabrutinib: tiene vida media de 7 horas. En ficha técnica dosis por VO: 100 mg cada 12 horas

Actualmente el número de personas recuperadas supera la mitad de los casos de infección por SARS-CoV-2. A pesar de este aspecto positivo, la reinfección y/o reactivación de la infección en los pacientes recuperados representa un obstáculo potencial, debido a que estos pacientes dados de alta suelen reintegrarse a las actividades de la sociedad, lo cual genera una fuente oculta de nuevas infecciones. (Dao et al., 2021) Algunos pacientes recuperados, mostraron alta carga viral durante un periodo de hasta 10 a 27 días después de haber sido dados de alta, y aunque la duración de la diseminación viral fue de 20 días en algunos casos fue de 37 días.

Los exosomas desempeñan un papel fundamental en la reinfección por SARS-CoV-2, ya que se conoce que durante la infección muchos virus entran en la vesícula de doble membrana extracelular o a la vía del exosoma durante su síntesis y propagación en el huésped. El ARN del coronavirus se sintetiza en vesículas de doble membrana inducidas por virus en el citoplasma de las células infectadas. Los viriones brotan intracelularmente de las membranas del compartimiento intermedio del RE-Golgi, se transportan a través del citoplasma en vesículas secretoras y se liberan de las células mediante un proceso exocítico. Se demostró que el SARS-CoV-2 puede estar presente en vacuolas o vesículas de doble membrana extracelular al realizar un cuidadoso análisis histopatológico post mortem de muestras renales de pacientes con COVID-19(Farkash, Wilson, & Jentzen, 2020), se encontró también que se organizaron en matrices, lo cual es un indicio de que se fabricaron y ensamblaron intracelularmente, también se encontraron vesículas de doble membrana con posible ensamblaje viral cerca del retículo endoplásmico rugoso, lo que sugiere que el mecanismo del ensamblaje viral del SARS-CoV-2 es análogo al del SARS-CoV. Estos

hallazgos también sugieren que existe la posibilidad de usar el transporte exosomal como un modo de diseminación viral sistémica del SARS-CoV-2 y servir como un medio potencial para la reactivación de COVID-19.(Farkash et al., 2020)

En general, dado que la composición y la actividad biológica de los exosomas y otros vehículos cambian durante una variedad de infecciones bacterianas, fúngicas y virales y dado de que estos exosomas/ vesículas extracelulares pueden incorporar proteínas virales y/o fragmentos de ARN viral para transportar estos materiales virales de las células infectadas hasta las células diana, se espera que desempeñen un papel importante en las infecciones virales. (Raab-Traub & Dittmer, 2017)

Recientemente se presentó evidencia de que los exosomas puede transferir la ACE2 a las células receptoras, haciéndolas así susceptibles al acoplamiento de virus y sugiriendo una función de apoyo de los exosomas para la internalización en infección por SARS-CoV-2 (Hassanpour, Rezaie, Nouri, & Panahi, 2020). A esta estrategia se le conoce como caballo de troya, y se cree que es la explicación para la aparición del ARN viral en los pacientes recuperados de COVID-19 entre los días 7 y 14 después del alta, lo que refleja reinfección/reactivación de COVID-19, pero ahora bajo las condiciones de la respuesta inmune adquirida preparada.

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos actuales de la diseminación de la infección nos informan que al mes de junio de 2022 se han presentado a nivel mundial un total de 535,913,444 casos de COVID-19, presentando un total de 6,315,150 defunciones, en México un total de 5,877,837 casos de COVID-19 y con un total de 325, 417 defunciones, a su vez en el estado de Hidalgo se han presentado 95,427 casos de COVID-19, con 85,012 casos de pacientes recuperados y 8220 defunciones positivas, (Informe Técnico Diario COVID-19 México).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hecho de que la infección por el virus SARS-CoV-2 genere una respuesta inmune a las personas infectadas, no significa que las proteja, tan es así que hay pacientes que salen positivos a las pruebas de laboratorio y presentan la sintomatología teniendo títulos altos de anticuerpos. Por otro lado, existen evidencias de personas que han tenido COVID-19 con sintomatología respiratoria y meses después vuelven a presentar sintomatología demostrando que están positivos nuevamente, pero no se sabe si corresponden a reinfecciones o es la misma infección, la cual no han dejado y lo que presentan es una reactivación del mismo virus que no ha eliminado desde la primera vez que se infectó.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Si un paciente con COVID-19 presenta sintomatología respiratoria en más de una ocasión por un espacio mayor a 15 días entre cada episodio, ¿Hasta cuánto tiempo una persona infectada por SARS-CoV-2 presentará sintomatología respiratoria siendo positiva al virus?

JUSTIFICACIÓN

El estado de Hidalgo es uno de los más afectados en la República Mexicana, debido a la pandemia de COVID-19. Actualmente los hospitales están sufriendo de una gran saturación lo que significa, que la cantidad de personas que están infectadas cada vez es mayor y el personal médico que atiende a estos pacientes están en riesgo de sufrir reinfecciones. Sin embargo, podemos ver que no todos los médicos son susceptibles a las infecciones y a las reinfecciones, incluso aún no se sabe hasta cuanto tiempo una persona positiva podría seguir presentando sintomatología a COVID-19, por tanto, es posible que haya factores de riesgo que determinan las reinfecciones y las complicaciones que se presentan en cada reinfección. Si se sabe cuáles son estos factores que influyen en las infecciones y que determinan las consecuencias clínicas podríamos determinar medidas de control para evitar estas complicaciones y de esta manera disminuir los riesgos tanto de infección como de muerte por COVID-19.

HIPÓTESIS

Si un paciente con COVID-19 presenta cuadro respiratorio en más de una ocasión por espacio de más de 15 días entre cada episodio entonces significa que se han re-infectado pero si sus títulos de anticuerpos nunca disminuyeron significa que hablamos de reactivaciones de la misma infección, por tanto los pacientes seguirán siendo positivo a SARS-CoV-2. Dicho esto, si una persona ha sido infectada por primera vez, no debería volver a presentar otro episodio sintomatológico.

HIPOTESIS NULA

Las personas que no presentan sintomatología a los quince días de la primera infección no presentan infección por SARS-CoV-2

HIPOTESIS ALTERNATIVA

Las personas que presentan sintomatología a los quince días de la primera infección es por otra causa que no sea SARS-CoV-2 (bacteriana u otro virus).

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el riesgo de reinfección o reactivación en infecciones por SARS-CoV-2 en personal de salud que atiende a pacientes con COVID-19 en el hospital regional de Actopan, Hidalgo y personal de salud voluntario de otros hospitales mediante el uso de entrevistas estimando el tiempo en que presentan sintomatología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Diseñar una encuesta aplicable tanto al personal de salud del Hospital Regional de Actopan como médicos voluntarios que están atendiendo a pacientes con COVID-19.
- Determinar los factores indicadores de reinfección o reactivación a los médicos que atienden a pacientes con COVID-19.
- Identificar la persistencia de la infección por SARS-CoV-2 en el personal de salud y los factores de susceptibilidad asociados a la infección.

METODOLOGÍA

Durante esta pandemia es importante la preservación de la salud y mitigar los riesgos de contagio, motivo por el cual se han usado herramientas tecnológicas que nos permiten evitar el contacto directo, es por eso por lo que se implementaron nuevas metodologías que permiten obtener resultados a través de encuestas por medios electrónicos. Se realizó una encuesta a través de la plataforma de *Google forms*, la cual fue difundida en la totalidad del personal de salud del Hospital de Respuesta Inmediata COVID-19 de Actopan, además de manera aleatoria entre el personal de salud de diferentes instituciones que atienden a población del estado de Hidalgo, en otras áreas geográficas.

TIPO DE ESTUDIO

Para esta investigación se realizó un estudio de tipo epidemiológico, con base al campo de investigación, estudiando cohortes y varios factores de riesgo.

Respecto al tipo de estudio de investigación sería: 1) De acuerdo con el tipo de intervención del investigador sería un estudio observacional; 2) De acuerdo con el tipo de planificación es un estudio prospectivo; 3) De acuerdo al número en que se miden las variables (en este caso cuantas veces presentaron sintomatología de COVID-19 y se hicieron pruebas de diagnóstico) es un estudio longitudinal; De acuerdo con el número de variables de interés (co-morbilidad, positividad a pruebas y tiempo en que presentaron sintomatología COVID-19) sería un estudio analítico; 4) según el campo de investigación es un estudio epidemiológico estudiando cohortes ya que se estudian varios factores de riesgo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para este trabajo de investigación se consideró la Ley general de salud vigente al año 2021 refiriéndose al CAPITULO 1 “Disposiciones Comunes” del título segundo el cual es referente “De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos”, en su artículo 17 que dice “Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio” y dentro de este correspondiente a la categoría I que dice lo siguiente “Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”. En este trabajo solo se aplicó un cuestionario a personas que voluntariamente lo contestaron. (https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf).

VARIABLES

En la siguiente tabla se describen las variables que se analiza, además de sus definiciones y las unidades de medida que se utilizan para cada una.

Tabla 2. Variables

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medida
Número de ocasiones de realización de la prueba de diagnóstico	Independiente	El total de ocasiones en que el personal de salud se realiza una prueba diagnóstica para SARS-CoV-2 con un intervalo mayor a un mes	El total de ocasiones en que el personal de salud se realiza una prueba diagnóstica para SARS-CoV-2 con un intervalo mayor a un mes	Numérica
Número de ocasiones en las que presentaron sintomatología de COVID-19	Independiente	El total de ocasiones en las que el personal de salud presentó alguno de los síntomas sospechosos de COVID-19 que se han reportado.	El total de ocasiones en las que el personal de salud presentó alguno de los síntomas sospechosos de COVID-19 que se han reportado.	Numérica
Co- morbilidades	Dependiente	Las enfermedades que en conjunto con la COVID-19 conducen al paciente a aumentar la probabilidad de morir	Las enfermedades que en conjunto con la COVID-19 conducen al paciente a aumentar la probabilidad de morir	Presente / ausente
Prueba Diagnostica	Dependiente	Estudio de laboratorio o gabinete que se realiza el personal de salud estudiado para confirmar o descartar la infección con SARS-CoV-2	Estudio de laboratorio o gabinete que se realiza el personal de salud estudiado para confirmar o descartar la infección con SARS-CoV-2	Positivo/Negativo
Tiempo en que presentaron sintomatología COVID-19	Dependiente	Intervalo de tiempo que transcurre entre el inicio de síntomas de la primera ocasión y el inicio de síntomas de las ocasiones subsecuentes	Intervalo de tiempo que transcurre entre el inicio de síntomas de la primera ocasión y el inicio de síntomas de las ocasiones subsecuentes	Meses

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

TAMAÑO DE MUESTRA

Debido a que este trabajo es un estudio transversal pues se obtienen en un solo momento en el tiempo y se pretende conocer las proporciones de la población de estudio que poseen determinadas características. El tamaño de muestra se calculó en función de ciertas características observadas en la población. Por ejemplo, el porcentaje de personas infectadas con COVID-19 en el estado de Hidalgo para el año 2021 osciló entre 12 y 14% por lo que se tomó como media del 13%. Por tanto, de acuerdo con Castilla Serna, 2013, para calcular la muestra de estudio se tomó en cuenta la siguiente fórmula:

$$N = \frac{\sigma^2 \alpha (pq)}{e^2}$$

N = tamaño de la muestra

$\sigma^2 \alpha$ = desviación normal correspondiente a la probabilidad de exceder el error permisible máximo (en este caso corresponde a 1.96, que comprende a 9.5% en una población de la distribución normal).

p = tasa de prevalencia.

$q = 1 - p$

e = error permisible máximo, en este caso 0.05

Para este estudio la tasa de prevalencia fue de 0.13, ya que corresponde al 13% de infectados con COVID-19.

Sustituyendo para calcular la N , fue la siguiente:

$$N = \frac{1.96(0.13 \times 0.87)}{0.05^2}$$

$$N = \frac{0.22}{0.0025}$$

$N = 88$

Lo anterior quiere decir que se requiere al menos una muestra de 88 individuos para realizar el estudio.

Para este estudio se contó con la participación de 150 individuos.

PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Para realizar el análisis de los datos se tomaron en cuenta los datos de poblaciones infectadas y no infectadas comparando los datos de proporción de individuos que presentaban ciertas características como son las comorbilidades y sintomatología asociada a COVID-19, así como la comparación de personas con sintomatología en diferentes periodos de tiempo para observar si presentaban reinfecciones o reactivaciones, para ello se utilizaron las pruebas de Chi cuadrada (X^2) de proporciones para dos o más muestras independientes y la de McNemar para muestras dependientes.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Posterior a la aplicación de las encuestas, las respuestas fueron concentradas y procesadas para su análisis. En primer lugar, se presentan los datos sociodemográficos que nos permiten ubicar mejor a la muestra (ver tabla 2).

Tabla 3. Población de estudio distribuida por sexo, edad y estado civil.

N = 150		Mujeres	Hombres
Total		117 (78%)	33 (22%)
Edad (años)	20-29	64/117 (54.7%)	21/33 (63.63%)
	30-39	38/117 (32.47%)	12/33 (36.36%)
	40-49	13/117 (11.11%)	0 (0%)
	50-59	2 /117 (1.7%)	0 (0%)
Estado Civil	Soltero	70	18
	Casado	31	9
	Unión Libre	13	6
	Viudo	2	0
	Divorciado	1	0

La tabla 3 nos presenta a la población distribuida por grupos etarios y por sexo, encontrando que de los 150 individuos voluntarios que participaron en el estudio la mayor cantidad de personal de salud fue de sexo femenino, siendo un total de 117 personas que corresponde al 78% de la muestra estudiada, mientras que 33 de ellos, el 22%, corresponde al sexo masculino. Con relación a la edad, en ambos sexos, la mayor cantidad del personal de salud se encuentra entre los 20 y 29 años, siendo considerablemente mayor en el sexo femenino con 64 personas y 18 del sexo masculino, pero en proporción es mayor la de hombres que la de mujeres, 63.63% y 54,7% respectivamente. También observamos que la menor cantidad de personas se encuentra en el grupo de 50 a 59 años, lo cual corresponde con la distribución de edad esperada debido a la edad productiva, y que a partir de los 60 años es la edad en que se retiran de laborar, dentro de la república mexicana.

Dentro del personal de salud había diferentes ocupaciones, las cuales se registraron en la tabla 4 con la finalidad de saber cuáles eran las más frecuentes.

Tabla 4. Ocupación del personal de salud, distribuido por sexo.

N=150	Mujeres	Hombres
Total	117 (78%)	33 (22%)
Ocupación		
Enfermero(a)	67 (57.3%)	13 (39.4%)
Médico General	19 (16.2%)	12 (36.4%)
Médico Especialista	4 (3.4%)	1 (3%)
Administrativo	7 (6%)	3 (9.1%)
Laboratorista	4 (3.4%)	0
Nutriólogo	2 (1.7%)	0
Ingeniero Biomédico	4 (3.4%)	1 (3%)
Técnico Radiólogo	3 (2.6%)	2 (6.1%)
Trabajo Social	4 (3.4%)	0
Farmacia	2 (1.7%)	1 (3%)
Cocinero(a)	1 (1%)	0

En la tabla 4 podemos observar la ocupación que desempeñan los voluntarios del estudio en el sistema de salud del estado de Hidalgo. Se puede analizar que la ocupación más frecuente es la de enfermería con un total de 80 personas, que corresponden a 67 mujeres y 13 hombres, esto puede presentarse debido a que los hospitales de respuesta inmediata requieren de atención permanente a los pacientes y cuidados intensivos que debe prestar el personal de enfermería, le sigue la profesión de médico general con 19 mujeres y 12 hombres, que también son frecuentes pero considerablemente menos ya que lo que se requiere más es cuidado y atención a los pacientes hospitalizados, por lo que el personal de enfermería es mayor.

DETERMINACIÓN DE PERSONAS INFECTADAS CON COVID-19

Para saber si el personal estaba infectado se registraron datos sobre las determinaciones de laboratorio o clínicas que permitieron saber si eran positivas a COVID-19. Algunos se determinaron mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), otros

detectando antígenos de SARS-CoV-2, otros detectando anticuerpos anti- SARS-CoV-2 y otros de manera clínica mediante tomografía axial computarizada (TAC). Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. No. de personas positivas a COVID-19 determinado por diferentes pruebas de laboratorio o por imagenología.

	PCR	Antígenos	Serología	TAC	Infectados
Mujeres	29	1	0	9	39/117 (33.33%)
Hombres	12	2	2	2	18/33 (54.54%)

Al sumar el número de personas que fueron positivas a las diferentes pruebas de laboratorio o mediante imagenología por TAC se puede observar que sumaron un total de 39 mujeres y 18 hombres, los cuales fueron considerados infectados por SARS-CoV-2. Resultaron infectadas 33.33% de mujeres y 54.54% de hombres. Al hacer el análisis estadístico de chi cuadrada se arroja el resultante $X^2 = 4.91588$, $p = 0.02661$ con un grado de libertad. Lo anterior demuestra que si hay diferencia significativa pues resultó $p < 0.05$. Esto significa que los hombres fueron más infectados que las mujeres estadísticamente significativo casi en proporción 2:1. Con respecto a cada prueba individual no hay diferencias significativas entre hombres y mujeres pues, aunque hay más mujeres infectadas, la población de estudio es mayor en este género que en hombres, el valor de p fue mayor a 0.05 lo que resulta en un resultado no significativo. Solo de manera general considerando todas las pruebas los hombres fueron más infectados que las mujeres.

COMORBILIDADES ASOCIADAS A COVID-19

Se registró la cantidad de personas infectadas y no infectadas a COVID-19 y si había factores de susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 para saber si existía algún factor de riesgo que estuviera relacionado para adquirir la infección en el personal de salud, en la tabla 6 se muestran los resultados.

Tabla 5. Comorbilidad en sintomáticos y asintomáticos a COVID-19.

Factores de Susceptibilidad				
N=150	Sintomáticos 108 (72%)		Asintomáticos 42 (28%)	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
Total	82/117 (70.1%)	26/33 (78.78%)	35/117 (29.9%)	7/33 (21.1%)
Diabetes	0	2	2	0
Hipertensión	1	3	2	0
Hipertrigliceridemia	5	2	0	0
Hipercolesterolemia	4	1	0	0
Asma	1	0	0	0
Fumar	29	13	10	4
Alergias	6	1	3	0
Rinitis Alérgica	8	1	3	0
Dermatitis Atópica	5	1	1	0
Rinosinusitis crónica	1	0	0	0
Con comorbilidades	60/82 (73.17%)	24/26 (92.3%)	21/35 (60%)	4/7 (57.14%)
Sin comorbilidades	22/82 (26.83%)	2/26 (7.7%)	14/35 (40%)	3/7 (42.86%)

En la tabla 5 se puede observar que la mayor parte de la población presenta sintomatología asociada a COVID-19 (72%); Sin embargo, cuando se realiza la prueba de chi cuadrada el valor de X^2 fue 0.966934 y $p = 0.3254$ por lo que p fue > 0.05 y por tanto no hay diferencia significativa entre mujeres sintomáticas y asintomáticas y lo mismo en los hombres.

Resultó interesante saber si la sintomatología se debe a factores de susceptibilidad o a comorbilidades. Este resultado era importante conocer en el personal de salud, porque de ser así permitiría saber cuáles comorbilidades pueden desencadenar una mayor respuesta inflamatoria y aumentar la tasa de mortalidad, por tanto, son de mayor riesgo. De esta manera podemos observar que hay mayor cantidad de personas con comorbilidades en quienes presentaron síntomas de COVID-19 que en asintomáticos, tanto en mujeres como en hombres, siendo estos últimos los que presentan más comorbilidades dentro de las

personas con sintomatología a COVID-19, lo que corresponde a 24 de los 26 (92.3%) y sólo 2 (7.7%) no presentan comorbilidades, estadísticamente dio $X^2 = 5.30487$, $p = 0.02127$ y por tanto sí hay diferencia significativa por lo que las comorbilidades influyen en la sintomatología de los hombres. Con relación a las mujeres, podemos ver que la mayor parte de ellas tienen comorbilidades, 60 de ellas (73.17%) y sin comorbilidades 22 (26.83%), sin embargo, estadísticamente X^2 fue 1.99756 y $p = 0.1576$; por tanto, si P es de 0.1576, entonces p es > 0.05 y por tanto no hay diferencia significativa, se acepta H_0 y se rechaza H_a , por lo que las comorbilidades no influyen en la sintomatología a COVID-19 en las mujeres. Para que haya diferencia significativa el valor de X^2 debe ser mayor a 3.84 con un error menor o igual a 0.05 y por tanto no hay diferencia significativa, es decir, las diferencias no se deben a las comorbilidades por lo que estos factores de susceptibilidad no influyen en su sintomatología. En caso de los hombres el valor de X^2 es 5.3 y $p=0.021$ por lo que p fue < 0.05 por lo que sí hay diferencia significativa, por lo que en el caso de los hombres las comorbilidades sí influyen en la sintomatología a COVID-19.

El factor de susceptibilidad que más influye es el de fumar, cuando se comparan los datos relacionados a fumadores, como la mayor comorbilidad, tanto en hombres como en mujeres, se observa que en el caso de las mujeres los valores fueron: $X^2 = 1.5$ y $p= 0.292$, por lo que el valor de “ p ” no es menor a 0.05 y por tanto no hay diferencia significativa. Para los hombres fumadores contra no fumadores tanto sintomáticos como no sintomáticos los valores fueron $X^2= 2.36$ y $P = 0.12$, también “ p ” fue mayor a 0.05 y por tanto tampoco fue significativa la diferencia. En ambos casos el fumar no influye en su sintomatología.

También era interesante saber si las personas llegaron a tener una o más de una comorbilidad y si esto los haría más susceptibles a las infecciones por SARS-CoV-2. En la tabla 6 se muestra que hay 19 mujeres y 10 hombres con al menos una comorbilidad; la mayor parte solo presentan una comorbilidad, pero hay dos mujeres con 3 comorbilidades y un hombre con cuatro comorbilidades.

Tabla 6. No. de comorbilidades que presentó la población de estudios.

	Con una comorbilidad	Con dos comorbilidades	Con tres comorbilidades	Con cuatro comorbilidades	Total
Hombres	9	0	0	1	10/33 (30.30%)
Mujeres	16	3	0	0	19/117 (16.24%)

Para saber si el sexo influye en el número de comorbilidades se calculó el valor de chi cuadrada:

Tabla 6.1. Análisis estadístico del número de comorbilidades y el género.

	Mujeres	Hombres	Total
Con al menos una comorbilidad	19	10	29
Sin comorbilidades	98	23	121
Total	117	33	150

El valor de X^2 fue 3.2644, para un grado de libertad, y p de 0.0708. Por lo que p es $>$ a 0.05 y por tanto no hay diferencia significativa. Aunque haya diferencia en casos, estadísticamente no hay diferencia significativa por lo que el sexo no influye en el número de comorbilidades.

INFLUENCIA DE LA VACUNACIÓN EN LA PROTECCIÓN A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Era necesario saber cuántas personas se infectaron a pesar de la vacuna. En la tabla 7 se describen estos resultados.

Tabla 7. Relación de personas vacunadas e infectadas con SARS-CoV-2.

N=150	Mujeres (117)	Hombres (33)
Personas infectadas	39/117 (33.33%)	18/33 (54.54%)
Personas vacunadas	102/117 (87.18%)	32 (96.97%)
Vacunados e infectados	37/102 (36.27%)	17/32 (53.12%)

Podemos observar que, de las personas vacunadas, el 36.27% de las mujeres y el 53.12% de los hombres estaban infectados.

Para el análisis de los resultados de las mujeres se tiene lo siguiente:

Se construyó una tabla que presente los datos de las mujeres infectadas, vacunadas y su relación entre las dos variables.

Tabla 7.1 Relación de mujeres vacunadas e infectadas con SARS-CoV-2.

N=117	Infectadas	No infectadas	Total
Vacunadas	37	65	102
No vacunadas	2	13	15
Total	39	78	117

El análisis de Chi cuadrada indica lo siguiente: para un grado de libertad, $X^2 = 3.097$, $p= 0.07843$; por lo que para un error de $p= 0.05$, el valor es mayor y por tanto no hay diferencias significativas, lo cual significa que no hay diferencia entre infectadas y no infectadas con relación a que estén o no estén vacunadas, por lo que la vacunación no influye en la protección contra la infección.

Para el análisis de los hombres se tiene el siguiente resultado:

Tabla 7.2. Relación de hombres vacunados e infectados con SARS-CoV-2.

N= 33	Infectados	No infectados	Total
Vacunados	17	15	32
No vacunados	1	0	1
Total	18	15	33

El análisis de Chi cuadrada indica lo siguiente: para un grado de libertad, $X^2 =0.8593$, $p= 0.3539$; por lo que para un error de $p= 0.05$, el valor es mayor y por tanto no hay diferencias significativas, lo cual significa que no hay diferencia entre infectados y no infectados con relación a que estén o no estén vacunados, es decir, la vacuna no influye en la protección para que no presenten sintomatología.

Sin embargo, si comparamos entre mujeres y hombres observamos lo siguiente:

Tabla 7.3 Relación de hombres y mujeres vacunados e infectados con SARS-CoV-2.

N= 134	Mujeres vacunadas	Hombres vacunados	Total
Personas infectadas	37	17	54
Personas no infectadas	65	15	80
Total	102	32	134

El valor de X^2 fue 2.87472 y $p = 0.08998$ por tanto no hay diferencia significativa, lo que quiere decir que no hay diferencias en el sexo de personas vacunadas para decir si hay protección con la vacuna.

RECIDIVAS A COVID-19

Con base a que la vacunación no influía estadísticamente en la protección dado que daba lo mismo estar vacunado o no estarlo para que las personas estuvieran positivas o negativas a COVID-19 así como en la sintomatología, sin embargo, se determinó cuántas personas positivas a la infección presentaban recidivas. Los resultados se muestran en la tabla 8. Se puede observar que hubo personas que estando infectadas pudieron tener recidivas hasta 6 meses después de haberse infectado tanto en hombres como en mujeres; no hay diferencias significativas dadas por el sexo, aunque aparentemente se presentan más en mujeres que en hombres, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 8. No. de recidivas a COVID-19 que han presentado las personas después de la primera infección

No. de recidivas	1	2	3	4	5 a 6	>6	Número total de personas con recidivas en personas infectadas
Mujeres infectadas	8/39 (20.51%)	4/39 (10.26%)	6/39 (15.38%)	0	8/39 (20.51%)	0	26/39 (66.66%)
Hombres infectados	3/18 (16.67%)	0	1/18 (5.55%)	2/18 (11.11%)	4/18 (22.22%)	0	10/18 (55.55%)

DISCUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19 se ha visto que la gente infectada puede presentar síntomas que van desde la asintomatología, pasando por un cuadro similar a una gripe leve, hasta la muerte; y aunque el tiempo que dura la sintomatología en los pacientes es variable, oscila en alrededor de 28 días hasta su recuperación o su fallecimiento (Hannah E. Davis, et al. 2020). Hay ocasiones que la gente infectada puede presentar un COVID-19 de largo tiempo que puede durar varias semanas o meses (Callard F, Perego, 2020). No obstante que las personas que se han infectado por SARS-CoV-2 pueden presentar sintomatología por rangos variables de tiempo, no se sabe con exactitud por cuanto tiempo lo presentan y qué factores influyen para que la desencadenen y más aún, el hecho de que presenten sintomatología en diferentes momentos podría indicar que se pueden infectar por varias ocasiones o se hayan infectado en una sola ocasión, pero el virus se reactive en diferentes momentos. Es por esto que en este estudio se pretendió conocer los factores asociados a la infección, reinfección y/o reactivación por COVID-19.

Primeramente, es importante señalar que para este estudio se contó con personal de salud siendo un total de 150 personas que desearon participar, 117 mujeres y 33 hombres, siendo el 74% enfermeras y médicos, es decir, personal altamente expuesto a infectados con SARS-CoV-2. De ellos el 33% de las mujeres y el 54.54% de los hombres se infectaron; estadísticamente se demostró que los hombres fueron más infectados que las mujeres en casi una proporción de 2:1. Lo anterior concuerda con el artículo publicado por Mukherjee S, Pahan K. (2021), en donde se reportan de manera bien fundamentada por varios estudios que los hombres son más susceptibles a SARS-CoV-2. Se ha observado que los hombres producen mayor cantidad de receptores ACE2, sobre todo aquellos fumadores, tal como se observó en este estudio (Cai H, 2020; Cai G, 2020; Gagliardi MC, 2020).

En las personas positivas a COVID-19, por cualquier prueba de diagnóstico, sí se observa asociación con la sintomatología en la mayor parte de la población estudiada, el 70.1% de las mujeres y el 78.78% de los hombres. Lo anterior refleja la confiabilidad de las pruebas que se aplicaron para hacer el diagnóstico indicando que si una persona salió positiva a una prueba hay una alta confiabilidad de que esté verdaderamente infectada.

Con relación a las comorbilidades podemos ver que en las mujeres los factores de susceptibilidad investigados no influyen para adquirir la infección y llegar a tener COVID-19; sin embargo, en los hombres, nuevamente, las comorbilidades sí están asociadas a la enfermedad; es decir, cuando un hombre presenta un factor de susceptibilidad es de gran riesgo adquirir la infección y tener COVID-19. Esto mismo se ha observado en otros estudios, tal como lo reporta Ejaz (2020), en donde se muestra que las comorbilidades aumentan a un porcentaje entre 50% y 60% en personas infectadas y por tanto las principales personas infectadas son aquellas que presentan comorbilidades (Ejaz H. y cols. 2020; Pathangey G. 2021; Ahmad A. 2021). Con respecto a fumar, se sabe que es un factor de riesgo que aumenta la probabilidad de infección por SARS-CoV-2 y su hospitalización, tal como fue publicado por Madhur (Shastri et al., 2021). En donde se muestra que se incrementa la probabilidad de hospitalización en un 27%. En otro estudio se demostró que, en jóvenes entre 16 y 24 años, la infección por SARS-CoV-2 se incrementa entre 4 y 9 veces más cuando los jóvenes fuman (Gaiha, y cols. 2021). Sin embargo, aún quedan interrogantes respecto de si el fumar es un factor de riesgo para adquirir COVID-19 ya que, en otro estudio de 38 países europeos, no se encuentra asociación entre COVID-19 y la práctica de fumar. En este trabajo de investigación tampoco hay una asociación entre fumadores y COVID-19.

Con relación a la vacunación, tampoco se observa una asociación entre vacunación y personas no vacunadas en personas infectadas; es decir que no importa si las personas se vacunan, se demuestra que la infección por el virus sí ocurre, aunque estén vacunados; lo anterior se ve tanto en mujeres como en hombres.

Con relación a las recidivas, el 55.55% de los hombres infectados y el 66.66% de las mujeres señalaron que presentaron recidivas entre 1 mes y hasta por seis meses. Lo anterior podría significar que alrededor de las personas infectadas pueden volver a presentar sintomatología a COVID-19. Sin embargo, es difícil saber si se trata de una reactivación del mismo virus o puede ser que se haya infectado por dos o más distintas variantes de virus tal como lo han manifestado investigadores que se han encontrado con estas interrogantes en sus estudios (Dao TL, Hoang VT, Gautret P., 2021; Hoang VT, Dao TL, Gautret P. 2020; Selvaraj V, Herman K, Dapaah-Afriyie K. 2020). Para saber con exactitud esto, sería

necesario aislar los virus de los pacientes y caracterizar su genoma con la finalidad de que se comparen y se vea si existe más de un tipo de virus infectando al mismo tiempo a las personas. Sin embargo, considerando que cada vez que una persona que está vacunada y se llega a infectar la probabilidad de desenlace fatal cada vez es menor e incluso su sintomatología, podríamos pensar que las personas que presentaron recidivas son porque se reinfectaban más que por que hubiera el mismo virus reactivado. Pero también no podemos descartar que hay personas que hacen mayores reacciones inflamatorias y puede resultar peor, es decir, presenten mayor sintomatología. Esta investigación da para seguir profundizando más sobre el aspecto de la reinfección y la reactivación.

CONCLUSIONES

En este trabajo de investigación se buscaron factores clínicos asociados a COVID-19 en personal de salud puesto que esto permitiría tomar las medidas y cuidados necesarios para evitar la infección o saber cuáles eran las características del personal de salud que lo hacía más vulnerable a COVID-19. De este trabajo se pueden resumir las principales conclusiones en los siguientes enunciados:

1. Con respecto al género de las personas estudiadas, los hombres fueron más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 que las mujeres.
2. Hay una relación congruente entre la sintomatología asociada a COVID-19 y las pruebas que permitieron su diagnóstico en más del 70% de las personas estudiadas.
3. Las comorbilidades favorecen la sintomatología a COVID-19 en los hombres, pero no en las mujeres.
4. Aunque el tabaquismo resultó el factor de susceptibilidad más frecuente, no se asoció como un factor que se relacione a la infección.
5. La vacunación no es un factor que proteja contra la adquisición de la infección, sin embargo, ninguna de las personas vacunadas mostró datos de gravedad en su sintomatología.
6. Más de la mitad de las personas estudiadas llegaron a presentar recidivas de COVID-19, desde el primer mes de infección, hasta seis meses después, tanto en mujeres como en hombres.

REFERENCIAS

- Akiyama, S., Hamdeh, S., Micic, D., & Sakuraba, A. (2021). Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(3), 384–391.
- Cao, C., Cai, Z., Xiao, X., Rao, J., Chen, J., Hu, N., ... Xue, Y. (2021). The architecture of the SARS-CoV-2 RNA genome inside virion. *Nature Communications* 2021 12:1, 12(1), 1–14.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507–513.
- Costa, A. O. C., Neto, H. de C. A., Nunes, A. P. L., de Castro, R. D., & de Almeida, R. N. (2021a). Covid-19: Is reinfection possible? *EXCLI Journal*, Vol. 20, pp. 522–536. Leibniz Research Centre for Working Environment and Human Factors.
- Costa, A. O. C., Neto, H. de C. A., Nunes, A. P. L., de Castro, R. D., & de Almeida, R. N. (2021b). Covid-19: Is reinfection possible? *EXCLI Journal*, Vol. 20, pp. 522–536. <https://doi.org/10.17179/excli2021-3383>
- Dao, T. L., Hoang, V. T., & Gautret, P. (2021). Recurrence of SARS-CoV-2 viral RNA in recovered COVID-19 patients: a narrative review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 40(1), 13–25.
- Duggan, N. M., Ludy, S. M., Shannon, B. C., Reisner, A. T., & Wilcox, S. R. (2020). A case report of possible novel coronavirus 2019 reinfection. *Icpcovid.Com*, 39, 256.e1-256.e3.
- Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., ... Younas, S. (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of Infection and Public Health*, 13(12), 1833–1839.
- Elrashdy, F., Aljaddawi, A. A., Redwan, E. M., & Uversky, V. N. (2020). On the potential role of exosomes in the COVID-19 reinfection/reactivation opportunity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–12.
- Farkash, E. A., Wilson, A. M., & Jentzen, J. M. (2020). Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(8), 1683–1687.

- Fernández, J. A. M., & Chew, R. M. W. (2021). Generalidades, aspectos clínicos y de prevención sobre COVID-19: México y Latinoamérica. *Universitas Medica*, 62(3).
<https://doi.org/10.11144/JAVERIANA.UMED62-3.GACP>
- Gaiha, S. M., Cheng, J., & Halpern-Felsher, B. (2020). Association Between Youth Smoking, Electronic Cigarette Use, and COVID-19. *Journal of Adolescent Health*, 67(4), 519–523.
- Gousseff, M., Penot, P., Gallay, L., Batisse, D., Benech, N., Bouiller, K., ... behalf of the COCOREC study group, in. (2020). Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *Journal of Infection*, 81, 816–846. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.035>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., ... Zhong, N. (2020a). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., ... Zhong, N. (2020b). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>
- Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., ... Zhong, N. (2020c). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.
- Hassanpour, M., Rezaie, J., Nouri, M., & Panahi, Y. (2020). The role of extracellular vesicles in COVID-19 virus infection. *Infection, Genetics and Evolution*, 85, 104422.
- Ioannou, G. N., Locke, E., Green, P., Berry, K., O’Hare, A. M., Shah, J. A., ... Fan, V. S. (2020). Risk Factors for Hospitalization, Mechanical Ventilation, or Death Among 10 131 US Veterans With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Network Open*, 3(9), e2022310.
- Jordan, R. E., Adab, P., & Cheng, K. K. (2020, March 26). Covid-19: Risk factors for severe disease and death. *The BMJ*, Vol. 368. BMJ Publishing Group.
- Kang, H., Wang, Y., Tong, Z., & Liu, X. (2020). Retest positive for SARS- CoV- 2 RNA of “recovered” patients with COVID- 19: Persistence, sampling issues, or re- infection? *Journal of Medical Virology*, 92(11), 2263–2265. <https://doi.org/10.1002/jmv.26114>
- Kiyuka, P. K., Agoti, C. N., Munywoki, P. K., Njeru, R., Bett, A., Otieno, J. R., ... Cotten, M. (2018). Human Coronavirus NL63 Molecular Epidemiology and Evolutionary Patterns in Rural Coastal Kenya. *The Journal of Infectious Diseases*, 217(11), 1728–1739.

- Lan, L., Xu, D., Ye, G., Xia, C., Wang, S., Li, Y., & Xu, H. (2020). Positive RT-PCR Test Results in Patients Recovered from COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(15), 1502–1503. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2020.2783>
- Laue, M., Kauter, A., Hoffmann, T., Möller, L., Michel, J., & Nitsche, A. (2021). Morphometry of SARS-CoV and SARS-CoV-2 particles in ultrathin plastic sections of infected Vero cell cultures. *Scientific Reports*, 11(1), 3515.
- Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., ... Tan, W. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565–574. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Luo, A. (2020). Positive SARS-Cov-2 test in a woman with COVID-19 at 22 days after hospital discharge: A case report. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 7(4), 413–417.
- Martín Enguix, D., Aguirre Rodríguez, J. C., Sánchez Cambronero, M., & Hidalgo Rodríguez, A. (2021, December 23). PCR for COVID-19 positive, then negative and again positive Reinfection at 55 days? *Semergen*. Ediciones Doyma, S.L.
- Martines, R. B., Ritter, J. M., Matkovic, E., Gary, J., Bollweg, B. C., Bullock, H., ... Estetter, L. (2020). Pathology and pathogenesis of SARS-CoV-2 associated with fatal coronavirus disease, united states. *Emerging Infectious Diseases*, 26(9), 2005–2015.
- Ni, L., Ye, F., Chen, M.-L., Feng, Y., Deng, Y.-Q., Zhao, H., ... Dong, C. (2020a). Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-CoV-2. *MedRxiv*, 2020.03.17.20036640.
- Ni, L., Ye, F., Chen, M. L., Feng, Y., Deng, Y. Q., Zhao, H., ... Dong, C. (2020b, March 20). Characterization of anti-viral immunity in recovered individuals infected by SARS-CoV-2. *MedRxiv*. medRxiv.
- Párraga Martínez, I., Pérula de Torres, L. A., González Lama, J., Jiménez García, C., Sánchez Montero, R., & Rider Garrido, F. (2021). Clinical and epidemiological characteristics of SARS-CoV-2 infections in family physicians: A case-control study. *Atencion Primaria*, 53(3), 101956.
- Parry, J. (2020). Covid-19: Hong Kong scientists report first confirmed case of reinfection. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 370, m3340.
- Pathangey, G., Fadadu, P. P., Hospodar, A. R., & Abbas, A. E. (2021). Angiotensin-converting enzyme 2 and COVID-19: Patients, comorbidities, and therapies. *American Journal of*

Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology, 320(3), L301–L330.

- Raab-Traub, N., & Dittmer, D. P. (2017). Viral effects on the content and function of extracellular vesicles. *Nature Reviews Microbiology* 2017 15:9, 15(9), 559–572.
- Renu, K., Prasanna, P. L., & Valsala Gopalakrishnan, A. (2020, August 15). Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – A review. *Life Sciences*, Vol. 255. Elsevier Inc.
- Rhee, C., Kanjilal, S., Baker, M., & Klompas, M. (2020). Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation? *Clinical Infectious Diseases*.
- Shastri, M. D., Shukla, S. D., Chong, W. C., KC, R., Dua, K., Patel, R. P., ... O'Toole, R. F. (2021). Smoking and COVID-19: What we know so far. *Respiratory Medicine*, 176, 106237.
- Tang, X., Musa, S. S., Zhao, S., Mei, S., & He, D. (2021). Using Proper Mean Generation Intervals in Modeling of COVID-19. *Frontiers in Public Health*, 9.
- Telenti, A., Hodcroft, E. B., & Robertson, D. L. (2022). The Evolution and Biology of SARS-CoV-2 Variants. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, a041390.
- Tomassini, S., Kotecha, D., Bird, P. W., Folwell, A., Biju, S., & Tang, J. W. (2021). Setting the criteria for SARS-CoV-2 reinfection – six possible cases. *Journal of Infection*, 82(2), 282–327.
- Uddin, M., Mustafa, F., Rizvi, T. A., Loney, T., Al Suwaidi, H., Al-Marzouqi, A. H. H., ... Senok, A. C. (2020). SARS-CoV-2/COVID-19: Viral Genomics, Epidemiology, Vaccines, and Therapeutic Interventions. *Viruses* 2020, Vol. 12, Page 526, 12(5), 526.
- Vibholm, L. K., Nielsen, S. S., Pahus, M. H., Frattari, G. S., Olesen, R., Andersen, R., ... Tolstrup, M. (2021). SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine*, 64, 103230.
- Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, 395(10223), 470–473.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... Cao, B. (2020a). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062.
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., ... Cao, B. (2020b). Clinical course and risk

factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054–1062.