

SOCIEDAD VENEZOLANA DE SALUD PÚBLICA (SVSP)



RED DEFENDAMOS LA EPIDEMIOLOGÍA NACIONAL (RDEN)

Caracas, 27 de junio de 2020

COVID-19: ESTADO DEL ARTE

Primera parte (Informe preliminar)

(Publicación adelantada)

Autores: Ana C Carvajal¹, Saúl O Peña², José Esparza³, Santiago Bacci⁴, Julio Castro⁵, Jesús Lugo Peña⁶, María Antonieta Annunziato⁷, Alejandro Rísquez⁸, Mariano Fernández⁹, José F. Oletta López¹⁰, Blanca Márquez¹¹ y Ronald Evans¹².

1. Especialista Infectología y en Gerencia de Servicios de Salud- UCAB.
2. Sanitarista. Presidente de la Sociedad Venezolana de Salud Pública
3. Doctor en Ciencias Médicas. PhD en Virología y Biología Celular. Ex Coordinador de la Iniciativa de la OMS y ONUSIDA sobre Vacunas para el VIH
4. Especialista en Medicina Interna e Infectología. Centro Médico de Caracas.
5. Especialista en Medicina Interna e Infectología. Bio estadística. Medicina Tropical. UCV.
6. Master en Salud Pública, Magister Scientiatum en atención Médica y Administración Hospitalaria. Médico de Familia y Atención Primaria. Profesor Titular DE Departamento de Salud Pública. Universidad de Carabobo.
7. Especialista en Medicina Interna e Infectología. Investigador clínico.
8. Especialista en Pediatría y Epidemiología. Profesor Titular de la Universidad Central de Venezuela.
9. Medico-Epidemiólogo, Doctor en Educación, Coordinador de Investigación Facultad de Medicina **UCV**.
10. Especialista en Medicina Interna. Red Defendamos la Epidemiología Nacional.
11. Especialista en Epidemiología. Docente de la facultad de Medicina UCV.

12. MsC en salud pública UCV, cursos de epidemiología en Universidad de Londres, UNAM, investigador y divulgador científico. Profesor universitario de la Universidad Hispanoamericana (Costa Rica).

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID-19 declarada el 11 de marzo de 2020, por la Organización Mundial de la Salud (1), ha causado un impacto importante en los sistemas sanitarios, la salud y la población. China, Asia y Europa han experimentado epidemias en grados variables; el continente africano y las Américas fueron las regiones donde el virus se propagó más tardíamente. En algunas ciudades de Estados Unidos como Nueva York, el impacto de la pandemia ha sido importante, actualmente el epicentro de la enfermedad se encuentra en América Latina, principalmente en Brasil, Ecuador, Chile, México y Colombia (2), observándose un incremento sostenido y paulatino en otros países de la región como Venezuela. Los estudios relacionados con la COVID-19 han sido vertiginosos y se han centrado en diferentes aspectos de la enfermedad. Los avances se han evidenciado no solo en el campo epidemiológico, formas de transmisión, pruebas de detección del virus, sino también en las manifestaciones clínicas diversas, la patogenia y los resultados en el tratamiento y en el desarrollo de las vacunas, visión del sanitarista y monitoreo epidemiológico no tradicional a través de las redes sociales. Tópicos que les presentamos a continuación, con excepción de la patogenia, la cual por su importancia será presentado en una segunda parte, así como el diagnóstico y el impacto de la COVID-19 en Venezuela.

II. EPIDEMIOLOGÍA

A la fecha, 25 de junio de 2020, se han registrado en el mundo 9 296 202 de casos, en 216 países y territorios, que han ocasionado 479 133 defunciones, lo que convierte a la pandemia de COVID-19 en la más grave ocurrida globalmente en los últimos cien años, eso sin conocer todavía, cuál va a ser la magnitud final de la misma, ya que está en plena evolución (3). Todo comenzó apaciblemente en diciembre del 2019, en una ciudad muy pujante y moderna de la China, de nombre Wuhan perteneciente a la provincia de Hubei, con la presencia de algunos casos de neumonía viral, cuya etiología fue identificada el 7 de enero por los CDC chinos, como un nuevo betacoronavirus (4), que posteriormente se le denominó SARS-CoV-2. Previamente se descartó la presencia de SARS (Síndrome Agudo Respiratorio Severo), de MERS (Síndrome Respiratorio del Oriente Medio), influenza, influenza aviaria, y otros agentes causales respiratorios (5). Inicialmente la sintomatología respiratoria varió en gravedad desde un cuadro gripal simple hasta formas neumónicas virales de suma gravedad, que culminaban en un síndrome de distrés respiratorio, usualmente letal.

El domingo 12 de enero, las autoridades chinas anuncian haber descubierto la secuencia genética del virus y se comienzan a producir pruebas de PCR específicas (6). Mientras tanto, un día después, la enfermedad se diagnostica en otros países, siendo Tailandia el primero de ellos. El 23 de enero el gobierno chino implanta cuarentena y dos días después, impone restricciones de viaje en la provincia de Hubei. Por esta época, todavía la OMS declara que no hay evidencias de que el virus

se propague fuera de China. Al fin, el jueves 30 de enero, este organismo internacional decreta que el nuevo coronavirus constituye una emergencia global, pero no será hasta el 11 de marzo que la caracterice como una pandemia (1).

En la última semana de febrero se inicia la epidemia en Italia, especialmente en la industrial y muy poblada zona de Lombardía. Luego, la pandemia se extiende a España, Francia, Alemania, con un retraso aproximado de diez días, y posteriormente a los demás países europeos. Por unas semanas, allí se concentra el epicentro de la enfermedad. Luego éste se traslada a los Estados Unidos, siendo el primer caso un viajero chino procedente de Wuhan, que llegó el 21 de enero (7) instalándose la pandemia, con un vigor inusitado en la ciudad de Nueva York. Al primero de junio, Estados Unidos para el primero de junio aportaba el 29,13 % del total de casos y el 28,4 % de las defunciones (8). En los últimos días, el epicentro ha girado hacia América Latina, concentrándose más que todo en Brasil, en donde se han diagnosticado la mitad de los casos y defunciones. Este último país, ocupa actualmente el segundo lugar a nivel mundial en cuanto a número de casos (8,2 % del total de casos globalmente y el 7,8 % de las muertes). (9)

III.FORMAS DE TRANSMISIÓN Y TRANSMISIBILIDAD

La comprensión del riesgo de transmisión de la enfermedad es incompleta. La transmisión directa de persona a persona es el principal medio de transmisión del SARS-CoV-2. Se cree que, ocurre a través del contacto a corta distancia, principalmente a través de gotitas respiratorias. El virus expulsado en las secreciones respiratorias, cuando una persona con infección tose, estornuda o habla y puede infectar a otra persona si entra en contacto directo con las membranas mucosas. Las gotas generalmente no viajan más de dos metros. Este mecanismo es más eficaz en ambientes cerrados y poco ventilados. La infección también puede ocurrir, si una persona toca una superficie contaminada y luego toca sus ojos, nariz o boca. El papel de los fómites no está aún del todo claro (10). El SARS-CoV-2 también se transmite por aerosoles, en las instituciones sanitarias cuando se realizan procedimientos que los generan, como intubación endotraqueal, se recomiendan las medidas de protección Ad Hoc y se consideran de alto riesgo (11) El SARS-CoV-2 se ha detectado en muestras no respiratorias, como heces, sangre, secreciones oculares y semen, pero el papel de estos fluidos corporales en la transmisión es todavía incierto.

El intervalo durante el cual, un individuo con COVID-19, tiene mayor capacidad infecciosa, va desde 2 días antes del desarrollo de los síntomas hasta 7 a 10 días después. La detección de ARN viral después de este intervalo, no indica necesariamente la presencia de virus infeccioso. La transmisión del SARS-CoV-2 de individuos asintomáticos o pre sintomáticos también ha sido bien documentada (12) y representa el talón de Aquiles para el control de la pandemia.

IV.CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los estudios han evidenciado que el período de incubación de COVID-19 está dentro de los 14 días posteriores a la exposición, con la mayoría de los casos entre cuatro a cinco días después de la misma. El espectro de infección sintomática varía

de leve a severo. La gran mayoría de las infecciones son leves a moderadas. Un informe del Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades incluyó aproximadamente 44,500 infecciones confirmadas (13). El 81 por ciento se presentaron sin afectación pulmonar o con neumonía leve. Los pacientes con enfermedad grave, con disnea, hipoxia, o más de un 50 % de afectación pulmonar en las imágenes, representaron un 14%. La enfermedad crítica, con insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica, se reportó en un 5 por %. La tasa general de letalidad fue de 2.3 %. La diferencia de la tasa de letalidad entre países, va desde 0,35% para Israel, hasta 12 % en Italia, probablemente por las diferencias en la implementación sistemática de pruebas generalizadas

La enfermedad grave puede ocurrir en individuos sanos de cualquier edad, pero ocurre predominantemente, en adultos con edad avanzada, o comorbilidades médicas subyacentes como: enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad pulmonar crónica, cáncer (en particular tumores malignos hematológicos, cáncer de pulmón y enfermedad metastásica), enfermedad renal crónica, obesidad y tabaquismo (14) .

Los hombres representan un número más alto de muertes, comparado con el grupo de mujeres. En algunos países, las minorías afroamericanas y latinas también parecen comprender, un número desproporcionadamente alto de infecciones y muertes debido a COVID-19, posiblemente relacionado con disparidades socioeconómicas subyacentes. Las infecciones asintomáticas han sido bien documentadas. Se desconoce su frecuencia precisa, pero los estudios sugieren hasta en un tercio de los pacientes (12,15)

Presentación clínica inicial

La neumonía parece ser la manifestación grave más frecuente de infección. Está caracterizada principalmente por fiebre, tos, disnea e infiltrados bilaterales en las imágenes de la radiografía del tórax. Hay síntomas del tracto respiratorio superior, y síntomas constitucionales, como las mialgias y artralgias. No hay características clínicas específicas, que puedan distinguir de manera confiable, la COVID-19 de otras infecciones virales respiratorias ya conocidas, aunque el desarrollo de disnea varios días después del inicio de los síntomas iniciales es sugerente de esta nueva entidad.

La mayoría de los estudios que describen las características clínicas de COVID-19 se han realizado hasta la fecha en pacientes hospitalizados. En un estudio que describió a 138 pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 en Wuhan, las características clínicas más comunes al inicio de la enfermedad fueron (16): fiebre en 99 % (fiebre en la primera consulta no es tan común en todos los estudios); fatiga en 70 %, tos seca en 59 %, anorexia en 40 %, mialgias en 35 %, disnea en 31 % y la producción de esputo en 27 %. Otros síntomas reportados, incluyen cefalea, odinofagia y rinorrea. También se ha descrito conjuntivitis. Los hallazgos dermatológicos en pacientes con COVID-19 no están bien caracterizados. Los informes incluyen: erupciones maculo papulares, urticariformes o vesiculares . Se

han descrito nódulos de color púrpura rojizo, en los dedos distales, denominados "dedos de pies COVID" (17)

Los trastornos del olfato y el gusto (p. ej., anosmia y disgeusia) también se han descrito como síntomas comunes en pacientes con COVID-19. Además de los síntomas respiratorios, también se han informado síntomas gastrointestinales (p. Ej., Náuseas y diarrea); y en algunos pacientes, pueden ser la queja inicial de pueden ser la queja inicial de presentación (18)

Clasificación de la enfermedad

En general, los adultos con COVID-19 pueden agruparse en categorías de gravedad de la enfermedad, aunque los criterios en cada categoría pueden superponerse o variar según las pautas y los ensayos clínicos (tabla n 1) (19).

Tabla n 1

Clasificación de las manifestaciones clínicas de la COVID-19

Clasificación clínica	Características
Asintomática o pre sintomática	Personas que dan positivo por SARS-CoV-2 mediante pruebas virológicas utilizando un diagnóstico molecular (p. Ej., Reacción en cadena de la polimerasa) o prueba de antígeno, en un paciente sin síntomas
Enfermedad leve	Presencia de signos y síntomas de COVID 19 (por ejemplo, fiebre, tos, dolor de garganta, malestar, dolor de cabeza, dolor muscular) sin dificultad para respirar, disnea o Imagen torácica anormal.
Enfermedad moderada	Evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores por evaluación clínica o radiológica y una saturación de oxígeno (SpO2) $\geq 94\%$ en el aire de la habitación al nivel del mar.
Enfermedad grave	Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, SpO2 $< 94\%$ en el aire ambiente al nivel del mar, relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado (PaO2 / FiO2) < 300 mmHg, o infiltrados pulmonares $> 50\%$.
Enfermedad crítica	Insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción orgánica múltiple.

Fuente: Ref (19)

Curso y complicaciones

Como se indicó anteriormente, la infección sintomática puede variar de leve a crítica. Algunos pacientes con síntomas inicialmente leves a moderados, pueden progresar en el transcurso de una semana a las siguientes complicaciones de COVID-19: el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), con hipoxemia severa, es la principal complicación en pacientes con enfermedad grave. Una alta proporción de pacientes, con esta patología, necesitan soporte ventilatorio prolongado (> 10–14 días). (20)

Otras complicaciones, han incluido arritmias, lesión cardíaca aguda en forma de cardiomiopatía y shock cardiogénico (tabla n 2). También se han descrito complicaciones tromboembólicas, como embolia pulmonar y accidente cerebrovascular agudo, incluso en pacientes menores de 50 años sin factores de riesgo. Algunos pacientes con COVID-19 grave o crítico tienen evidencia de laboratorio de una respuesta inflamatoria exuberante, denominada tormenta de citoquinas. Adicionalmente los pacientes con patología cardíaca previa tienen mayor riesgo de presentar enfermedad grave (21)

Tabla n 2

Manifestaciones cardiovasculares asociadas a la COVID-19

Manifestación clínica	Características
Lesión cardíaca (Síndrome coronario agudo e infarto al miocardio)	Caracterizada por aumento de troponina y alteraciones en el electrocardiograma o en el ecocardiograma
Arritmias	Incidencia reportada varía de 16 % en pacientes hospitalizados hasta en 44 % en pacientes en UCI Se han descrito arritmias ventriculares y fibrilación auricular
Insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y miocarditis.	De estas alteraciones la más frecuente es la insuficiencia cardíaca, mayor porcentaje en los no sobrevivientes. En un estudio el daño miocárdico o la insuficiencia cardíaca contribuyeron al 40% de las muertes en general, el 7% se atribuyó únicamente a la insuficiencia circulatoria sin insuficiencia respiratoria
Trombosis	Pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado y severo y aquellos con peores resultados tienen tiempo de protrombina prolongado, dímero D elevado y tiempo de tromboplastina parcial activada. En hallazgos de autopsia se ha observado micro trombos en el sistema vascular pulmonar y otros tejidos.

Tabla elaboración propia. Ref (22,23)

Se ha observado daño renal agudo, algunos de los cuales requirieron diálisis. Se han descrito otras complicaciones inflamatorias. El síndrome de Guillan-Barré, puede aparecer, 5 a 10 días después de los síntomas iniciales. También se ha referido, un síndrome inflamatorio multisistémico con características clínicas similares a las de la enfermedad de Kawasaki y el síndrome inflamatorio sistémico en niños con COVID-19 (24). Las manifestaciones neurológicas se han informado desde los primeros casos de la enfermedad, el primer estudio de cohorte sobre las manifestaciones neurológicas de COVID-19 resumió los síntomas neurológicos entre 78 de 214 (36,4%) pacientes hospitalizados en tres hospitales designados para COVID-19 en China. De esos pacientes, 6 sufrieron derrame cerebral, síntomas neurológicos más leves se informaron con mayor frecuencia en esta cohorte, como mareos, dolor de cabeza, síntomas musculares, hipogeusia e hiposmia (25). El SARS-CoV-2 podría provocar accidente cerebrovascular por varios mecanismos: invasión de la pared vascular, coagulopatía asociada a COVID-19, daño miocárdico con embolismo cerebral o alteración de una placa de ateroma preexistente. El mecanismo de la invasión viral a la pared vascular es facilitado por la presencia de células endoteliales del receptor ACE2. Por otro lado, se ha observado el antecedente de enfermedad cerebrovascular es un factor de riesgo para enfermedad grave por la COVID-19 (26).

Tabla n 3

Síntomas neurológicos potencialmente asociados con COVID-19 según la localización en el sistema nervioso.

Localización en el sistema nervioso	Síntomas neurológicos
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea • Mareo • Síntomas de accidente cerebrovascular • Convulsiones • Confusión • Agitación • Delirio • Estupor • Coma
Sistema nervioso periférico	<ul style="list-style-type: none"> • Hipogeusia • Hiposmia • Debilidad generalizada
Muscular	<ul style="list-style-type: none"> • Mialgias musculares • Debilidad

Fuente: Ref (25)

Según la OMS, el tiempo de recuperación, parece ser de alrededor de dos semanas, para infecciones leves y de tres a seis semanas para enfermedades graves

(27). La tasa de letalidad mundial se ha incrementado y actualmente se estima en 5.1 %, la misma se incrementa con la edad y la gravedad de la enfermedad, en pacientes críticos puede llegar hasta un 49.0 % (13).

En la tabla n 4 se muestra la prevalencia, mortalidad y razón de letalidad por COVID-19 en varios países latinoamericanos, para dos fechas diferentes: el 17 de mayo y el 1 de junio del presente año. Se aprecia que Bolivia casi triplica la prevalencia, mientras que duplica su mortalidad. Brasil, Chile, México y Argentina prácticamente duplicaron la prevalencia y la mortalidad. Perú incrementa la prevalencia en un 78 % y la mortalidad en un 71 %, Panamá en un 42 % y un 21 %, Ecuador en un 17 % y un 23 %, República Dominicana en un 43 % y un 15 %, y por último, Colombia casi duplica su prevalencia (89 % de incremento), mientras que la mortalidad aumenta un 64 %. La comparación entre países de acuerdo a su letalidad no es muy recomendable. Existe una gran variabilidad entre naciones, incluso se observa en la tabla n 4, que varía en los países seleccionados de América Latina, entre 10,9 para México y 1,1 para Chile. En algunos casos a nivel mundial, la diferencia entre extremos alcanza hasta 30 puntos. Existen muchas limitaciones para una efectiva construcción de sus componentes, comenzando por el denominador, que puede estar subestimado al no practicarse suficiente número de pruebas para detectar casos leves o asintomáticos (9). Además, las diferencia cuando se trabaja con tasas crudas, puede ser realmente importante, por existir variaciones entre la composición de los grupos etarios. En algunos estudios, la razón entre el país con la cifra cruda más alta y la del país con la más baja, fue 7,4 y cuando se estandarizó, dicha razón descendió a 2,3 (28)

Tabla n 4

Países de América Latina con mayores tasas de prevalencia, de mortalidad y razón de letalidad al 17 de mayo y al 1 de junio 2020, por COVID -19

Países	Prevalencia X millón 17/05	Prevalencia X millón 01/06	Mortalidad X millón 17/05	Mortalidad X millón 01/06	Razón de letalidad 17/05	Razón de letalidad 01/06
Brasil	1135	2424	76	138	6,7	5,7
Chile	2293	5505	24	51	1,0	1,1
Perú	2804	4994	80	137	2,9	2,8
Panamá	2194	3125	62	78	2,8	2,5
Ecuador	1884	2219	155	191	8,2	8,6
R. Dominic	1137	1621	40	46	3,5	2,9
México	366	704	39	77	10,7	10,9
Bolivia	328	856	14	27	4,3	3,1
Colombia	306	578	11	18	3,7	3,2
Argentina	173	373	8	12	4,7	3,2

Tabla elaboración propia. Ref (9,28)

V. LABORATORIO Las características particulares de laboratorio incluyen: linfopenia, enzimas hepáticas elevadas, elevación de lactato deshidrogenasa (LDH), Marcadores inflamatorios elevados, como la proteína C reactiva, ferritina, dímero D elevado ($> 1 \text{ mcg / mL}$), tiempo elevado de protrombina y elevación de la creatinfosfoquinasa y la troponina. Aumento de ciertas citoquinas , como IL 6, IL-8, and IL-10 y TNF (10)

VI. IMÁGENES

Las radiografías de tórax, pueden ser normales en la enfermedad temprana o leve. Los hallazgos radiológicos anormales más comunes, son la consolidación pulmonar y las opacidades en vidrio esmerilado, con localizaciones bilaterales, basales y periféricas. La Tomografía Computada (TC) del tórax, puede ser más sensible que la radiografía de tórax y algunos hallazgos de la TC de tórax pueden ser característicos de COVID-19. La TC de tórax en pacientes con COVID-19 confirma la opacificación en vidrio esmerilado, con o sin anomalías de consolidados. Al igual que la radiografía simple, los hallazgos tienen mayor probabilidad de ser bilaterales, distribución periférica e involucrar lóbulos inferiores (29).

El ultrasonido pulmonar es otra opción a considerar, los hallazgos se correlacionan con la TC, describiéndose: Líneas B de manera temprana. engrosamiento pleural, múltiples Líneas B, consolidaciones subpleurales y translobares (30).

Figura n 1



Radiografía de tórax, AP. Imágenes de consolidación en ambos campos pulmonares, bilaterales, de predominio periférico y campos medios y basales. Paciente femenino con COVID-19. Caracas, junio de 2020. Cortesía Dra. Maríánella Rojas

VII. DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

El diagnóstico de COVID-19 se realiza mediante la detección directa de ARN del SARS-CoV-2, mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR). El hisopado nasofaríngeo, recolectada por un profesional de la salud, es la muestra de elección para el diagnóstico molecular. Una prueba positiva

para SARS-CoV-2, generalmente confirma el diagnóstico de COVID-19. Sin embargo, existe la posibilidad de pruebas falsas negativas. Si la prueba inicial es negativa, pero la sospecha de COVID-19 se mantiene, se sugiere repetir la prueba en 24 a 48 horas después de la prueba inicial (19).

La sensibilidad de esta prueba depende de la calidad de la muestra y la duración de la enfermedad en el momento de realizarla. En un análisis de siete estudios (incluidos dos informes no publicados) que evaluaron el rendimiento de RT-PCR según el tiempo, desde el inicio de los síntomas o la exposición, las tasas estimadas de resultados falsos negativos, fueron del 100 por ciento el día de la exposición, el 38 por ciento el día 5 (estimado como el primer día de síntomas), 20 por ciento en el día 8 y 66 por ciento en el día 21 (31).

Serología para identificar infección previa

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la sangre, y pueden ayudar a reconocer a los pacientes que han tenido COVID-19. Las pruebas serológicas, también pueden identificar algunos pacientes con infección actual, pero pueden tener menos utilidad para el diagnóstico, en el contexto agudo. Además, los resultados individuales deben interpretarse con precaución, en entornos de baja seroprevalencia, en los que incluso las pruebas serológicas que tienen una alta especificidad, todavía tienen un valor predictivo positivo bajo, es decir, una prueba positiva puede ser tan probable que refleje un falso positivo como un verdadero positivo.

La respuesta de los anticuerpos generalmente tarda varios días o semanas en desarrollarse. En un estudio de 173 pacientes con COVID-19, la mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas, hasta la detección, fue de 12 días para IgM y 14 días para IgG (32). Las pruebas serológicas, se pueden usar para ayudar en el diagnóstico de COVID-19, en aquellos pacientes que se presentan en forma tardía, por ejemplo, 9 a 14 días después del inicio de los síntomas, cuando la sensibilidad de las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa, está disminuyendo. También son útiles en los trabajadores de salud para ver si tienen inmunidad. El Instituto Nacional de salud de Estados Unidos (INH), no recomiendan las pruebas serológicas para el diagnóstico de infección aguda (19).

Otras pruebas

Se están desarrollando pruebas que identifican el antígeno SARS-CoV-2. Las pruebas rápidas de antígeno son rápidas, fáciles de usar y se pueden realizar, en el punto de atención donde se encuentra el enfermo, aunque son menos sensibles que las pruebas de amplificación del ácido nucleico

VIII. TRATAMIENTO

No hay tratamiento efectivo para la COVID-19, se ha usado terapia experimental incluyendo múltiples esquemas terapéuticos con resultados variables, la recomendación es indicarlos en protocolos o ensayos clínicos, con el consentimiento informado de los pacientes o de sus representantes. Muchos de los esquemas indicados en los primeros meses de evolución de la enfermedad, no han soportado la

prueba del tiempo y los ensayos clínicos controlados no han mostrado efectividad, cuando son comparados con el placebo, como por ejemplo la hydroxycloquina , la cloroquina y los inhibidores de la proteasa como el lopinavir/ritonavir (33,34) . Las investigaciones apuntan al desarrollo o descubrimiento de nuevas drogas que puedan evitar las complicaciones o disminuir la gravedad, especialmente en los pacientes con enfermedad crítica. Una de las aproximaciones que se está utilizando, gracias a los avances en las autopsias donde se demostró el papel de los trombos en la microvasculatura pulmonar y otros tejidos, es el uso de anticoagulantes de manera profiláctica y de tratamiento (Tabla n 5) de acuerdo a las condiciones del paciente y alteraciones de laboratorio como el dímero D (35). Antivirales como el remdesivir han mostrado efectividad variable (36). Anticuerpos monoclonales como tocilizumad y similares se encuentran en investigación, son costosos y poco accesible en países de recursos limitados, tienen utilidad en la tormenta de citocinas. Un estudio reciente, no publicado aún mostró en pacientes críticos, una disminución de la mortalidad en un 30 % con el uso de la dexametasona (37) . Plasma de pacientes convalcientes es otra aproximación terapéutica con estudios en proceso (38). Los pacientes con enfermedad grave y crítica deben ser ingresados en la UTI y ser atendidos por un equipo multidisciplinario. Oxigenación con membrana extracorpórea se ha utilizado en pacientes con grave compromiso a nivel pulmonar. Por último, antivirales como el Oseltamivir y antimicrobianos se utilizan cuando hay sospecha de infección por influenza y gérmenes causantes de neumonía de la comunidad y/o intrahospitalarios respectivamente. Es importante recalcar que cualquier tratamiento experimental indicado a los pacientes con sospecha o caso confirmado de COVID-19 debe tener el consentimiento informado y ser revisado por el Comité de Bio-ética de la institución. En la tabla n 6 presentamos un resumen de los fármacos más utilizados en pacientes con la COVID-19 (33-38) .

Tabla n 5

Recomendaciones de dosificación para heparinas no fraccionadas y de bajo peso molecular

Droga	Profilaxis	Tratamiento
Dalteparina (subcutánea, SC)	5.000 UI , una vez al día	200 UI/ Kg día
Enoxaparina (SC)	40 mgs	1 mg /kg dos veces al día.
Nadroparina (SC)	2.850 UI una vez al día.	171 UI /Kg una vez al día
Tinzaparina (SC)	4.500 UI una vez al día.	175 UI /Kg una vez al día
Heparina no fraccionada	5.000 UI una vez al día dos veces o tres veces al día.	Endovenosa titulada de acuerdo a los valores de laboratorio.

Fuente: Ref(35)

Tabla n 6

Tratamiento experimental de la COVID-19

Tratamiento	Fármacos	Mecanismo de acción	Efecto adverso	Observaciones
Antimaláricos (Usados en la COVID-19 como antivirales)	Hydroxycloroquina , Cloroquina. Se han utilizado como antiviral en la covid-19 tanto en tratamiento como en profilaxis.	In vitro: inhiben el SARS-CoV-2 mediante la alcalinización del fagolisosoma intracelular. Previene la fusión y la eliminación del virión, disminuyendo así la propagación viral.	Gastrointestinales , náuseas, vómitos Cardiovasculares: alargamiento del QT. Arritmia cardíaca. Atrofia óptica (uso prolongado)	Diferentes estudios no han mostrado beneficios , a pesar de ello, muchos países los tiene incluidos en sus protocolos de tratamiento y profilaxis
Antibióticos (Usados en la COVID-19 como antivirales)	Invermectina Azitromicina	Invermectina: Se cree que Inhibe la mediación de $IMP\alpha / \beta 1$ Implicada en la importación nuclear de proteínas virales	Invermectina: náuseas, vómitos, diarrea, epigastralgia, eventos adversos neurológicos (mareos, convulsiones, confusión), hipotensión repentina. Azitromicina: aumento del QT, combinada con hydroxycloroquina o Cloroquina: incremento de toxicidad cardíaca.	Invermectina: estudios en proceso Azitromicina: se ha usado con hydroxycloroquina , resultados controversiales.
Antivirales	Remdesivir Favipiravir	Remdesivir y favipiravir interfieren con la ARN polimerasa del virus para inhibir su replicación.	Remdesivir: aumento de transaminasas. Relacionadas con la perfusión: hipotensión arterial, náuseas, vómitos, sudoración, escalofríos.	Eficacia clínica variable. Protocolos clínicos en proceso.
Antivirales	Ribavirina	Se ha usado en combinación con Interferon.	anemia hemolítica, hipocalcemia, hypomagnesemia	No evidencia de eficacia en varios estudios clínicos.

Inhibidores de la proteasa	Lopinavir /ritonavir	inhibe la acción de 3CLpro, interrumpiendo la replicación y liberación de la célula huésped.	Gastrointestinales : náuseas, vómitos. Uso prolongado: hiperglicemia, aumento de los lípidos	Algunos estudios no han mostrado beneficios.
Interferon	Interferon alfa Interferon beta	Los IFNs inhiben la transcripción de ARN viral, la traducción de proteínas y la modificación pos traduccional.	Cefalea, cansancio y debilidad, fiebre, insomnio náusea, vómitos, leucopenia, irritabilidad, diarrea, mialgias, hiporexia, prurito.	Resultados variables Un estudio reciente , combinado con lopinavir/ritonavir no mostró efectividad comparado con los cuidados estándar.
Anticuerpos monoclonales	Tocilizumad y otros	Se une a los receptores de IL-6 tanto solubles como unidos a membranas (IL-6Rs e IL-Rm) e inhibe la señalización mediada por ambos.	Múltiples efectos adversos. Criterios de inclusión y exclusión	Indicados en enfermedad crítica como la tormenta de citocinas
Suero de plasma de pacientes convaleciente.		Contiene anticuerpos que son altamente específicos contra el SARS-CoV-2.	No efectos adversos observados. requiere altos estándares de calidad, estar libre de cualquier infección, las pruebas para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B, hepatitis C, sífilis, virus linfotrópico de células T humanas 1 y 2 y Trypanosoma cruzi deben ser realizadas.	Estudios en proceso.

Anticoagulantes	Heparina de bajo peso molecular (HBPM). Heparina endovenosa.	La heparina puede revertir la hipercoagulabilidad en casos severos de COVID-19.	Pocos efectos adversos con la HBPM.	Indicados como profilaxis y tratamiento de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente y alteraciones de algunos parámetros de laboratorio como el dímero D.
Esteroides	Dexametasona. Metilprednisolona. Hidrocortisona.	Actividad antiinflamatoria y antifibrótica. Debido a su actividad antiinflamatoria, son una terapia adyuvante para el SDRA y la tormenta de citoquinas.	Incrementa el riesgo de hemorragia gastro intestinal. aumento de colesterol y glucosa en sangre y disminución de Calcio, potasio y hormonas tiroideas en sangre. Otros efectos.	Estudios recientes (no publicados aún) muestran disminución de la mortalidad en un 30 % con el uso de la dexametasona en pacientes críticos.
Globulina hiperinmune		Las inmunoglobulinas tienen propiedades inmunomoduladoras. y puede modificar la expresión de citoquinas.		Estudios en proceso.

Tabla elaboración propia. Ref (33-38).

IX.EL DESARROLLO DE UNA VACUNA CONTRA LA COVID-19

Se estima que una vacuna será esencial para el control a largo plazo de la pandemia de la COVID-19, que quizás podrá estar con nosotros por varios años (39,40). En este sentido se está haciendo un esfuerzo muy intenso para acelerar su desarrollo. Sin embargo, el desarrollo exitoso de dicha vacuna (o vacunas) dependerá de que se cumplan varios requisitos que discutimos aquí.

Se necesita un conocimiento mínimo de la respuesta inmune contra la infección por el SARS-Cov-2.

Una vacuna deberá reproducir la respuesta inmune protectora que se establece después de la recuperación de la infección o enfermedad. Aunque no existe prueba formal al respecto, se cree que los anticuerpos neutralizantes que se producen después de la infección son efectivos en proteger contra la reinfección. Sin embargo, existe la posibilidad que dicha inmunidad protectora sea de una duración relativamente corta, quizás tan solo de dos o tres años. Lo que hasta ahora parece ser cierto es que la variación genética del SARS-CoV-2 no ha resultado en diferentes tipos inmunológicos y que una futura vacuna monovalente será suficiente.

Desarrollo de “candidatos a vacuna”

Se están desarrollando varios “candidatos a vacunas” basadas en la proteína de la espiga del virus (la proteína S) que es la que se une al receptor celular ECA2 para iniciar el proceso de replicación viral. Los anticuerpos neutralizantes reconocen esta proteína S y al adosarse a ella inactivan al virus. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó el 22 de mayo del 2020 que había 114 candidatos a vacunas en fase de desarrollo pre-clínico y que diez ya se encontraban en fase de ensayos clínicos, sobre todo en fase I y II (Cinco en China, cuatro en los EEUU y uno en Inglaterra). Diferentes “plataformas” se están explorando para el desarrollo de dichos candidatos a vacuna, incluyendo: virus atenuados, virus inactivados, vectores virales no replicantes, vectores virales replicantes, proteína S recombinante, partículas parecidas a virus (*virus like particles* o VLP), vacunas a ADN, vacunas a ARN mensajero.

Pruebas en animales de experimentación

Algunos de esos candidatos a vacunas han sido ensayados en animales de experimentación, incluyendo ratones transgénicos y primates no humanos (PNH). Los resultados preliminares son esperanzadores en el sentido de que algunos han logrado proteger PNH contra un reto viral.

Pruebas clínicas en voluntarios humanos

Las pruebas clínicas en humanos generalmente se hacen después de haberse obtenido información prometedora en animales de experimentación, aunque esto no ha sido el caso con algunos candidatos a vacunas contra la COVID-19. Estas pruebas clínicas proceden en tres fases. La fase I es la primera administración del candidato a vacuna en voluntarios humanos sanos, para descartar que la vacuna induce efectos secundarios indeseables (es inocua) y para comenzar a obtener información sobre inmunogenicidad (inducción de respuestas inmunes deseable, tal como anticuerpos neutralizantes). La fase I normalmente incluye cerca de 50 voluntarios sanos y puede durar menos de un año. La fase II se hace para obtener más información sobre inocuidad e inmunogenicidad, y para estudiar diferentes dosis y grupos de población. Normalmente requiere cientos de voluntarios y puede durar un año o más. La fase III, o de eficacia, es para confirmar la inocuidad del candidato a vacuna y sobre todo para evaluar si el mismo protege contra la infección o la enfermedad. Generalmente son pruebas randomizadas, a doble ciego, y enrolan miles de voluntarios sanos a alto riesgo de contraer la infección, con una duración que depende de la incidencia de la infección y que puede ser de varios años.

Como ya mencionamos, varios candidatos a vacunas contra la COVID-19 se han evaluado en fase I/II demostrando que son inocuas y que en algunos voluntarios inducen la producción de anticuerpos neutralizantes. Basta por saber si la cantidad de esos anticuerpos y su duración serían suficiente para conferir la inmunidad protectora necesaria. Para obtener esa información se están organizando en la actualidad pruebas de fase II/III. Una pregunta importante a contestar es si la vacuna no induce el fenómeno de "Aumento dependiente de anticuerpos", que podría agravar la enfermedad en personas vacunadas que luego se infectan de manera natural.

Para acelerar el desarrollo de la vacuna se han seguido estrategias sin precedente, combinando las diferentes fases clínicas y acortando los tiempos de seguimiento. Incluso se está considerando la posibilidad de estudiar la eficacia protectora de algunas vacunas realizando "retos humanos" donde voluntarios humanos vacunados son intencionalmente expuestos al virus.

Aspectos regulatorios, manufactura y distribución

Los resultados obtenidos con respecto a inocuidad y eficacia serán considerados por las diferentes agencias reguladoras para la aprobación de la vacuna. Se ha discutido la posibilidad que inicialmente se proceda con una "Autorización por uso de emergencia", que permitiría la administración limitada rápida a grupos especiales, mientras se adquiere más información y se producen las dosis necesarias.

Se estima que se necesitará producir millones y hasta billones de dosis de la vacuna, lo cual no será fácil. Así mismo se tendrán que tomar decisiones sobre su utilización y definir prioridades: ¿El país productor? ¿Los grupos a mayor riesgo o con mayor importancia epidemiológica? ¿Cómo será el acceso en países menos desarrollados?

Comentarios finales

Es posible que el desarrollo de una vacuna tarde más tiempo de lo aspirado, quizás dos años o incluso más. Hay que recordar que lo importante no son las vacunas que comienzan a evaluarse primero, sino aquellas que demuestren ser inocuas, altamente eficaces y fáciles de producir y administrar. Es posible que más de una vacuna contra la COVID-19 sea desarrollada por diferentes países y que su introducción sea gradual.

Aunque la pandemia llegue a ser controlada por la inmunidad de rebaño, que podría establecerse después que el virus le haya dado la vuelta al mundo, una vacuna seguirá siendo importante para vacunar o re-vacunar a grupos de población que permanecen susceptibles, o para proteger poblaciones a alto riesgo como personal médico o personas de mayor edad o con co-morbilidades.

X.SANITARISTAS EN TIEMPOS DE PANDEMIA COVID-19

Partiendo de la Salud Pública como ciencia y arte de prevenir las enfermedades, prolongar la vida, fomentar la salud biológica, mental, con eficiencia, organizando a los ciudadanos para la salud ambiental, control de los procesos infecciosos a través

de la educación de la comunidad para la promoción de la salud, con el objeto de prevenir, y controlar los servicios de salud, para la búsqueda del diagnóstico oportuno y tratamiento respectivo todo en función de preservar y mantener la vida. (41)

La Salud Pública enmarcada en las organizaciones creadas inicia justo unos pocos años después de una pandemia, sí, la primera del siglo XX, la Influenza Española, en ese entonces no había sistemas públicos de salud. La pandemia de 1918 hasta 1920, marco las pautas para el avance de la Salud Pública en el desarrollo de la Medicina Social y se crea o transforman los Ministerios de Salud de los países. (42)

En tiempos de pandemia probablemente se nos permite ser más observadores de la necesidad de recursos humanos capacitados para afrontar el rol del sanitarista en el mundo, papel que ha jugado y ha sido puesto en evidencia a través de otras instituciones y acciones como ha sido la promulgación del Código Sanitario Panamericano (1924), La promulgación de la Salud para Todos (1997) y la estrategia de Atención Primaria de Salud (1978), con sus referentes más tarde en la Carta de Ottawa. (41)

En esta vorágine globalizada del hombre, nuevamente la naturaleza le pone a prueba, con el salto en la especie y la aparición de un nuevo evento de Salud Pública, inicialmente localizado a miles de kilómetros del continente americano, denominado el 30 de enero como Evento de Salud Pública de Interés Internacional, luego el 11 de marzo la nueva pandemia del siglo XXI, denominada Covid-19, cuyo agente etiológico es el SARS -CoV -2 . (42)

La enfermedad se fue diseminando por los cinco continentes, afectando a grupos poblacionales de riesgo por edad, por enfermedad, por ubicación, demandando el consenso de los ciudadanos, de los políticos y especialmente del trabajador de salud que se encuentra en primera línea de ataque de manera inter y transdisciplinario, con vestimenta o sin ella, en tiempo real, escuchando las historias desgarradoras y desconcertantes; de igual manera también están los que no se ven, los que cuentan, revisan el dato básico exacto, oportuno, fidedigno, completo, objetivo, válido y comparable para calcular, analizar, recomendar y emitir la mejor toma de decisión que pueda ser escuchada por los gobiernos para la toma de decisiones.

El Sanitarista juega un rol importante en la Salud Pública, no importa el género, siempre está dando lo mejor no solo en momentos pandémicos, apoyando al clínico y al gerente para la mejor toma de decisiones, porque ésta es para el bien común, para el bien de la sociedad, porque el paciente del Sanitarista es la Comunidad. Por tanto, el Sanitarista, es un personaje valioso, con su sapiencia, está en el deber de enseñar, promoviendo y protegiendo al hombre en la sociedad, con las medidas de contención para el control de las mismas, como es el lavado de manos, el distanciamiento social, el resguardo en domicilio y la solidaridad entre sus pares, medidas que están al alcance del ciudadano, tan valioso; que debería ser el vocero nacional de la pandemia, como se observa en otras regiones. (41)

En estos tiempos donde la humanidad entera, circunstancialmente le ha tocado, hacer un "pare" al dinamismo poblacional tanto en lo social, cultural, ideológico y en diferentes áreas de la cotidianidad, por la inesperada aparición de un agente causal enmascarado en una controversial amenaza a la salud de la colectividad, Venezuela, no escapa a esta realidad, que se suma a la difícil situación país, que galopa en una crisis existencial, de sobrevivencia ante la calidad y condiciones de vida de todos los venezolanos.

El mundo está conmovido, aprendiendo el significado de términos como "Cuarentena", "Aislamiento", "Distanciamiento Social", "Equipos de protección personal", "Tapabocas", "Como estornudar" y "Lavados de manos" entre otros. Pero, además, hace uso y "respeta", entre comillas, el significado de estas palabras, como procesos dentro de las medidas a tener presente para no enfermarse de COVID- 19, usan otros términos como "Contención", "nexo epidemiológico", "cerco epidemiológico", "mitigación" y hasta esfuerzos para interpretar una "curva de tendencia", para "expansión rápida o lenta". La pandemia covid-19, es una razón para reivindicar el enfoque de la Salud Pública y la Epidemiología.

En tiempos de esta pandemia se observa una incorporación de muchas disciplinas afines con responsabilidades de gobierno, comprometidos por una respuesta adecuada a cualquier incremento de casos, es decir hay "incursión premeditada en materia sanitaria, desde dirigencia política hasta grupos castrenses", empiezan hacer uso de un repertorio exclusivo del sanitarismo, especialmente en epidemiología, que no son expertos en Salud Pública, sin embargo los médicos sanitarios en nuestro país, en estos tiempos están relegados y hasta desplazados, por lo tanto es oportuno esta conmemoración para reclamar espacios de participación y decisión, porque en el país existen sanitarios competentes. Obvio, es importante pensar que *"una pandemia es un asunto demasiado serio como para dejarlo en manos exclusivas de los sanitarios"*, esto debe entenderse sanamente y no de manera sarcástica, porque igual sería...*"la guerra es un asunto demasiado serio como para dejarlo solo en manos de los militares"*. Por lo tanto, lo que, si es importante, es que la pandemia de COVID- 19, reivindica al profesional de la Salud Pública y muy especialmente al profesional de Epidemiología, que debe, dejar de ser un perito e investigador solo de escritorio para documentarse y hacer uso del método epidemiológico, buscar causas y efectos, como también determinantes del proceso salud -enfermedad de la COVID- 19.

No podemos dejar de mencionar la destrucción institucional del sistema de salud y su impacto en la medicina venezolana, donde hoy tenemos un modelo tradicional que se niega a desaparecer y es el que aun con la crisis asistencial da respuesta a la deuda sanitaria asistencial, es nuestro compromiso rescatarlo y construir el sistema para las nuevas realidades y en especial durante y después de la pandemia COVID- 19.

Hay vigencia de la Atención Primaria de la Salud (APS), como estrategia especialmente en estos tiempos de COVID- 19, importante como es nombre "genérico", adaptada a las nuevas realidades, fomentando el autocuidado, la responsabilidad de la comunidad, evitando el "populismo", la "manipulación" destacando la promoción de la salud y prevención de las enfermedades, llevarnos a

cambiar la “cultura de la enfermedad” por la “**cultura de la salud**”. Indudablemente hay una deuda social, económica y asistencial, que es importante abordar, se hace necesaria la “**información de indicadores**” de fuentes objetivas y reconocidas.

En esta pandemia COVID-19, Venezuela necesita a todos los profesionales de la salud, incluyendo el aporte de los sanitaristas, los cuales tienen un rol importante que cumplir en crisis sanitaria de carácter mundial.

XI.COVID -19 Y MONITOREO EPIDEMIOLÓGICO NO TRADICIONAL

La llegada de algunos recursos digitales al mundo de la salud es un fenómeno innegable en el mundo entero, la epidemiología tradicional se rige por sistemas de notificación que a pesar de su credibilidad e historia tienen un problema la velocidad de reporte e interpretación, en el formato habitual el paciente debe acudir al médico, el médico hace un registro, ese registro se codifica, esta codificación pasa a las herramientas de distribución análisis y posterior se tiene un conglomerado del resultado de esta notificación; esta forma tradicional de la epidemiología a nivel mundial de alguna manera requiere el tiempo de procesamiento que en general tarda un par de semanas y en algunos casos a meses. En el caso específico de Venezuela Además del retraso habitual por el formato de informe tradicional no hay notificación de estas enfermedades por la falta del boletín epidemiológico nacional; Desde hacía tres años no se publica ninguna cifra oficial, esto nos ha llevado a la necesidad de producir monitoreos epidemiológico específicamente en momento de algunas epidemias como Zika, Chikungunya, Dengue y ahora COVID 19, estas formas alternativas de vigilancia permiten tener una perspectiva de la situación de los casos a nivel nacional. Un primer ejemplo fue dengue, a mediados de 2010 investigamos la utilidad de herramientas digitales como *Google trends* para la evaluación de las epidemias en el contexto venezolano; Posteriormente la aparición de zika y Chikungunya nos permitió consolidar estas herramientas (43) en la cual podíamos evaluar la evolución de esta epidemia en el tiempo con un retraso de 1 o 2 días. Posterior a esto comenzamos con la utilización de algunas otras herramientas de redes sociales y análisis de Big Data como análisis semántico en Twitter para poder identificar a través de la herramienta algunos ruidos con la información de las personas que nos pudieran dar la idea de que está pasando en las comunidades, esta herramienta fue trabajada utilizando un análisis de hashtag servicio público durante el año 2015 y 2016 y a través de ella pudimos monitorear el déficit medicamento en el país, con la utilización de herramientas digitales ese tipo pudimos obtener patrones muy interesantes que todavía estamos analizando .

En estas circunstancias de falta de información referida por los entes oficiales hemos iniciado un sistema de monitoreo ciudadano a través de encuestas digitales diarias que se administran a través de diferentes grupos de la sociedad civil entre

ellos partidos políticos organizaciones no gubernamentales, estas encuestas que en promedio reportan 7 a 8000 respuestas diarias son analizadas Y estructuradas de forma digital en tiempo real y nos permite tener una perspectiva mucho más dedicada de posibles infecciones respiratorias el sistema de monitoreo a través de las preguntas específicas realiza lo que se llama un monitoreo sindromático la pregunta específica es Cuántas personas tienen síntomas respiratorios de infecciones respiratorias en la comunidad y también preguntamos la posibilidad de Caso sospechoso en el entorno comunitario. Más allá del número específico de casos que se reportan en el sistema lo que nos interesa o que nos permite analizar es la tendencia de ese reporte a través del tiempo muy probablemente el número absoluto no sea un indicador o un equivalente del número total de casos de coronavirus Pero de alguna manera la tendencia nos indica que es lo que está pasando por otra parte la regionalización de la información debido a que cada encuesta está geo referenciada nos permite tener una perspectiva mucho más específica de la el impacto de los casos en los Estados en los municipios y en las parroquias y en ese mismo sentido se hace una cuantificación del número de casos reportados o sospecha de casos reportados de infecciones respiratorias agudas en cada uno de estos entorno geográfico y se establece una gradación del número de casos en cada uno los sitios ajustado a un a una unidad de densidad poblacional. en el gráfico 1 pueden ver las tendencias de los de la distribución de los reportes tanto de infección respiratorias agudas como en el gráfico 2 se puede ver la tendencia de reporte del número de casos sospechosos de coronavirus. Más allá de las consideraciones específicas que hemos tenido en torno a el número de pruebas de PCR-TR en Venezuela y la necesidad de hacer mayor número de prueba el monitoreo social nos ha permitido tener una perspectiva mucho más realista de lo que pasa en el mundo de la ciudadanía y creemos que esta forma de reporte analizar de forma idónea puede ser la base de un sistema de monitoreo complementario al sistema de monitoreo tradicional de reporte a través de las unidades médicas.

Gráfico 1

Casos Semanales de Infección Respiratoria Aguda(IRA). Vigilancia Sindromática Social expresadas en % de reporte de casos.

IRA Monitoreo Social / si/no

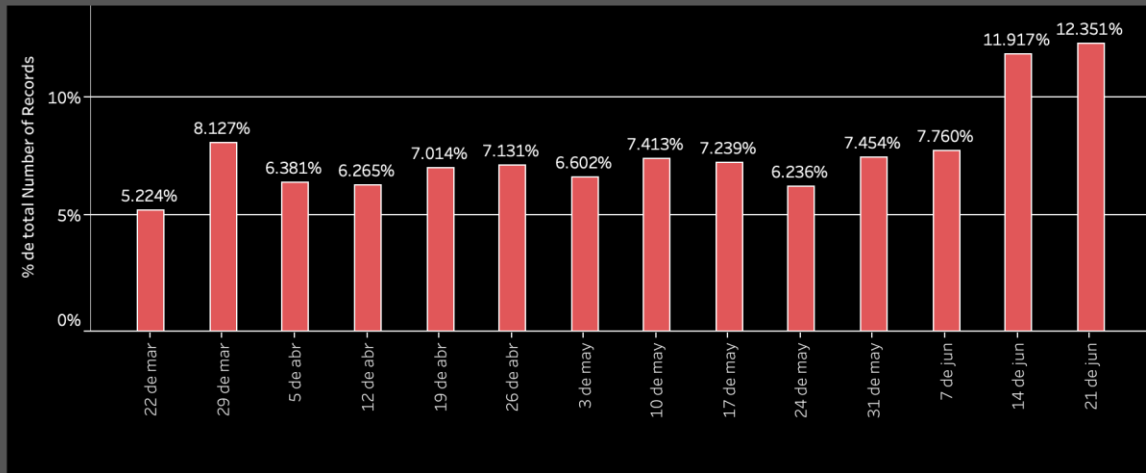
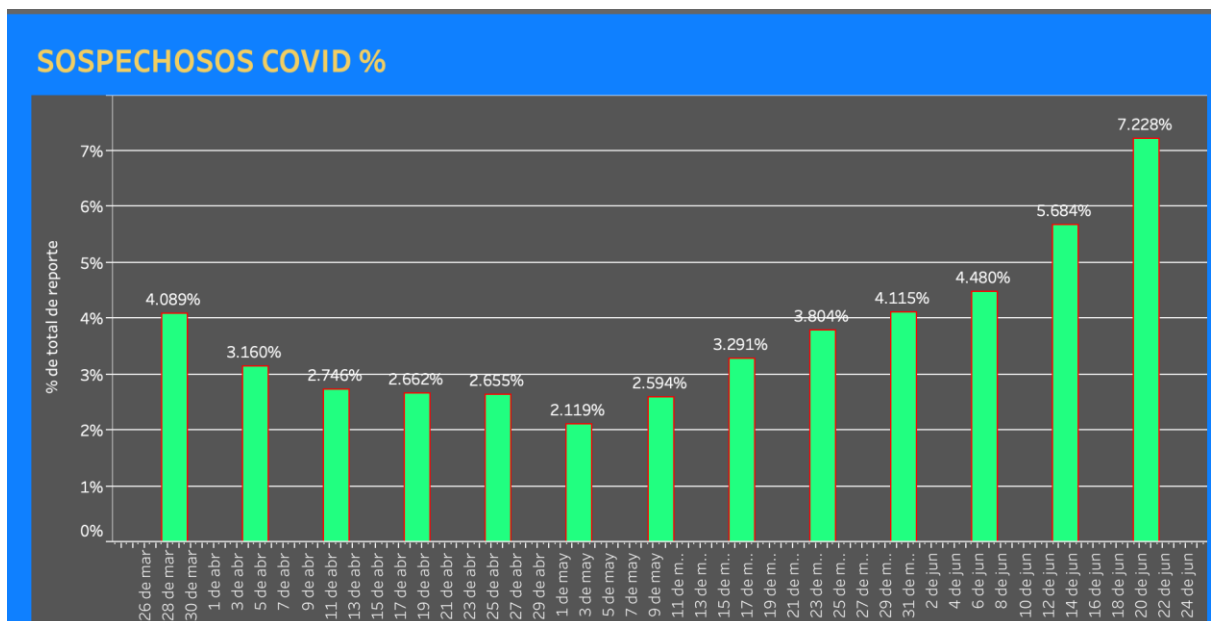


Gráfico 2

Reporte semanal de "casos sospechosos" de COVID-19. Vigilancia Social expresadas en % de reporte de casos.



XII. PANDEMIA POR CORONAVIRUS Y VENEZUELA AL 18 DE JUNIO DE 2020.

Contexto nacional antes de marzo de 2020.

El mundo se encuentra ante una alerta por epidemia en China de preocupación internacional y luego una pandemia por COVID-19, decretada por la Organización Mundial de la Salud desde enero de 2020, resultado de un desequilibrio ecológico-sanitario consecuencia de una zoonosis, por el contacto entre dos especies regularmente separadas, hombre y murciélago, que permitió una nueva relación parasitaria epidémica, un nuevo virus humano SARS Cov-2 que se ha comportado altamente patógeno sobre una población humana susceptible, que necesitara un buen tiempo hasta que aminore o desaparezca. (OPS/OMS. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19). (45)

Hoy se asume, que el virus SARS Cov-2 y su consecuencia clínica, la enfermedad COVID-19 vinieron a quedarse en el tiempo y globalmente, de inicio en forma de olas epidémicas a través de las regiones del globo terráqueo llegando a su endemidad en los siguientes próximos de 2 a 5 años. Venezuela no está exenta de este desequilibrio epidémico y de todas sus consecuencias.

Venezuela como estado, país en el actual año 2020, se encuentra enfrentando a la epidemia en una situación de desequilibrio general, muy grave y profundo, de varios años de evolución, denominado "crisis humanitaria compleja" que ha fijado la atención del mundo y sus organizaciones internacionales, con diferentes perspectivas, pero con fines muy concretos de ayuda humanitaria y asesoramiento en ámbitos específicos de la salud. (46)

Las aristas de esta profunda crisis humanitaria compleja comprometen y comprenden un desequilibrio e inestabilidad en lo político y social, lo económico, lo sanitario y lo médico-asistencial muy difícil de superar con la pandemia encima. Así podemos pormenorizar los ámbitos de salud afectados, a saber:

1) En lo sanitario: El paludismo o malaria se encuentra en una fase endémico epidémica de gran impacto nacional y regional por su diseminación a los países vecinos. Enfermedades inmuno-prevenibles como la difteria y el sarampión, mantenidas en control durante muchos años, reaparecen con fuerza en el territorio nacional y son importadas a toda la región de Latinoamérica, por las migraciones venezolanas, por millones que abandonan el país en búsqueda de nuevos horizontes. El hambre, la falta de empleo, la persecución, la falta de futuro para los jóvenes y la poca viabilidad del sustento diario por los salarios insuficientes y falta de bienestar social han conllevado la salida de más de 5 millones de venezolanos a diferentes partes de mundo, la gran mayoría a los países andinos Colombia, Ecuador, Perú y Chile, como a Argentina y Brasil. Además, varias otras enfermedades vectoriales, además de la malaria, endemo-epidémicas en prácticamente toda la extensión territorial afectan a la población con dengue, chikungunya y zika, que son objeto de vigilancia epidemiológica regional. (47)

2) En lo médico-asistencial: la crisis hospitalaria con detrimento de la infraestructura, los equipos, la falta de recursos humanos especializados como médicos y enfermeras, parte de la consecuencia de la migración masiva, y la falta de medicamentos e insumos para la asistencia de las dolencias y malestares de la atención primaria. (48)

Otro factor importante, que es un factor de peligro para el ingreso de la pandemia en Venezuela, es la problemática de desnutrición y carencial que alcanza niveles de insatisfacción de los límites aceptados por la FAO y autoridades de salud. Aunado a la potencia de sinergia de epidemias que ocurren al mismo tiempo en Venezuela como una plataforma para la propulsión de nuevas epidemias y endemias simultáneas con sus consecuentes complicaciones y dificultades diagnóstico-epidemiológicas. (49)

El Ministerio de Salud y el gobierno nacional desde enero de 2020, se prepararon con directrices del Plan Intersectorial de Preparación y Atención al Covid-19 con la finalidad de "Contribuir a reducir la vulnerabilidad de la población y evitar altas cifras de morbilidad y mortalidad ante la pandemia de COVID-19" (50) y se alinea el Plan Nacional de Preparación y contención de la COVID-19 del Ministerio del Poder Popular para la Salud, con 46 hospitales requieren apoyo para asegurar el funcionamiento de los servicios críticos, sin embargo en el ámbito de los hospitales han logrado muy pocas mejoras en los servicios, mientras que la infraestructura sigue deteriorándose, y el equipamiento de protección personal, tapabocas, jabón y geles alcoholados para el personal de los establecimientos públicos del Sistema nacional de Salud, ha sido muy insuficiente.

Desarrollo de la epidemia en Venezuela a partir de marzo 2020.

En las circunstancias y condiciones locales tan comprometidas sanitariamente, se notifica el 13 de marzo los primeros dos casos confirmados de COVID-19 en Venezuela, ambos casos importados relacionados a viajeros internacionales provenientes de países con epidemias conocidas.

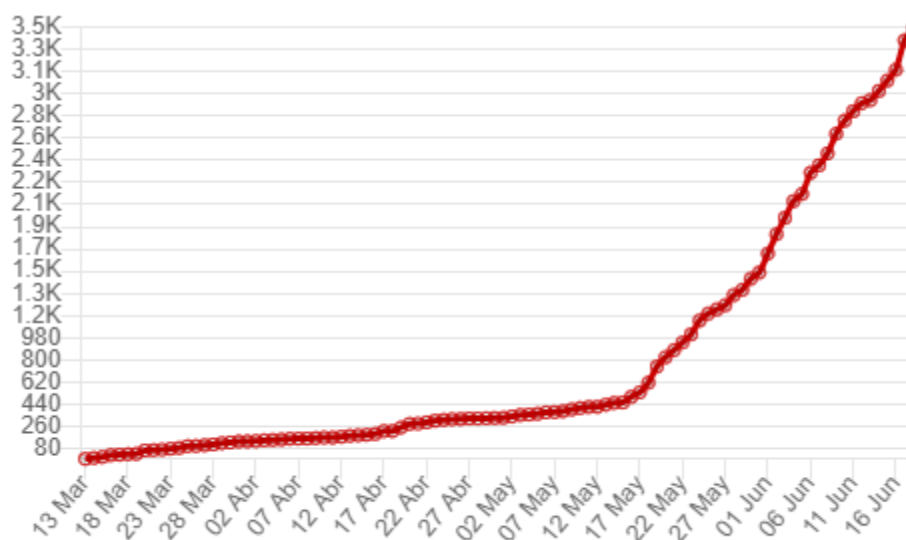
El gobierno venezolano adoptó, desde el día 15 de marzo, medidas de cuarentena y distanciamiento muy estrictas, con uso del tapabocas obligatorio para los deambulantes y todo el personal esencial que puede acudir a los trabajos con limitaciones en los viajes interurbanos, solo con salvoconductos y la suspensión de los viajes internacionales. Además, se limita el uso de la gasolina a estaciones de servicio muy contadas en las principales ciudades del país. El país ha mantenido niveles de restricción y cuarentena para enfrentar la COVID-19 muy estrictas de 60 a 80% desde su inicio según monitoreo de The Oxford COVID-19 Government Response Tracker (OxCGRT).(51)

La epidemia se ha desarrollado con un crecimiento muy lento durante sus primeros 2 meses, hasta llegar al 16 de mayo donde se evidencia una inflexión en la curva epidémica, muy resaltante con una fase de crecimiento rápido que se mantiene hasta

la revisión con la presentación de la gráfica 1, del reporte oficial del MPPS en su portal (<http://www.mpps.gob.ve/>).

Gráfico 3

Casos positivos acumulados de COVID-19. Venezuela 2020.



Desde el 16 de mayo, en vista del aumento de casos de migrantes positivos en la frontera, el gobierno toma medidas de urgencia para el control de las fronteras, con cuarentena obligatoria para todos los viajeros por 15 días, cuarentena obligatoria en todos los estados fronterizos, y toque de queda desde las 12 del mediodía en los municipios colindantes de la Guajira y municipio Jesús María Semprún con Colombia y el municipio Gran Sabana con Brasil, así como cordones sanitarios afectando los municipios con mayor movilidad migratoria. (52)

El 1ero. de junio, el MPPS firma un acuerdo de colaboración con el equipo asesor de la Asamblea Nacional para responder al COVID-19 en Venezuela, y se le solicita la asesoría y el apoyo administrativo a la Organización Panamericana de la Salud con la finalidad de salvar vidas, proteger al personal de salud y reducir la transmisión de la enfermedad y tener un trabajo complementario entre las entidades públicas y privadas de salud. (OPS apoya al Ministerio de Salud y al equipo asesor de la Asamblea Nacional de Venezuela en la respuesta a la COVID-19.(53)

A partir del lunes 1 de junio se inició en Venezuela la primera fase de flexibilización dinámica: 5 días de flexibilización y 10 días de aislamiento, esta medida parece estar

basada en estudios que tienen que ver con la fase de incubación de esta enfermedad. Coincide la flexibilización de la cuarentena con la llegada de tanqueros de gasolina desde Irán, un aproximado de 1,5 millones de litros de gasolina que aliviarán la falencia del mismo en las estaciones de gasolina. (54)

Sin embargo, esta medida generó mucha controversia en la opinión pública y los gremios de la salud, puesto que los casos estaban aumentando y no se explicó con la suficiente claridad las premisas para dada instrucción pública. Se estimó que la población que fue al trabajo del 34% de la población laboral, lo cual impactó el sistema de transporte.(55)

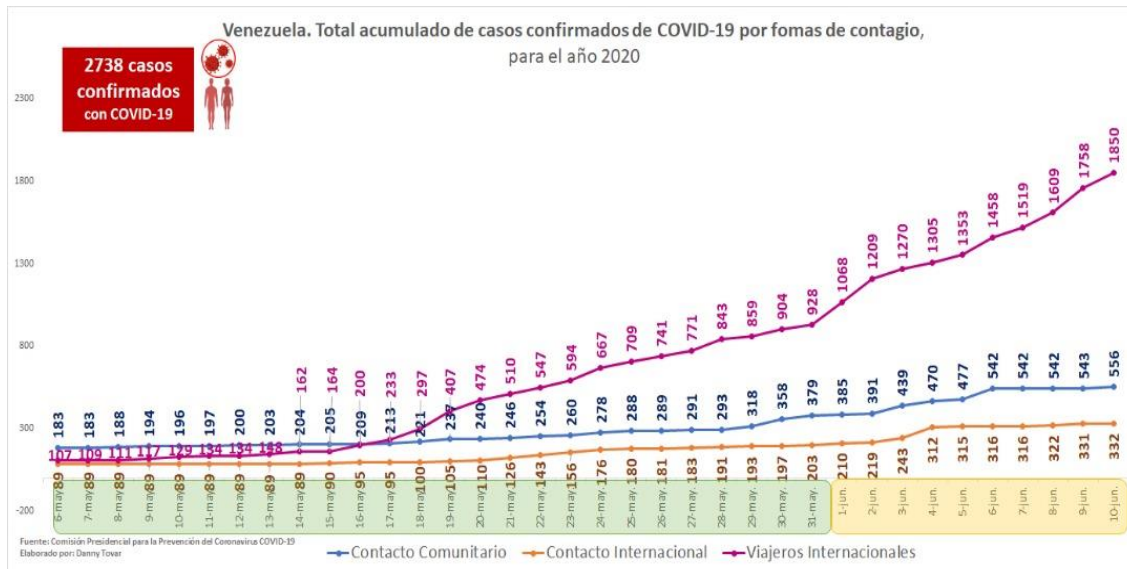
El día lunes 8 de junio se cambia el esquema de flexibilización por 7 x 7 sin dar mayores explicaciones técnicas y se aumentan el número de sectores laborales no esenciales que tienen permiso para laborar y abrir puertas, a saber: Autolavados, ópticas, reparaciones electrónicas, calzado y textil, librerías, cafeterías, lavanderías, encomiendas, registros y notarías, deportes y gimnasios y centros comerciales. (56) Además en los días subsecuentes se hacen anuncios de ayuda humanitaria con equipos e insumos para la realización de pruebas PCR con tecnología China, Rusia, Irán y Cuba con insumos, equipos y otros recursos para enfrentar la epidemia. (57) 57)(13). Una semana después anuncian que se determinó que la etapa se cumplió en 60%. (58).

Hasta el día 18 de junio de 2020, se han notificado 3.484 casos positivos en Venezuela, a partir de la inflexión se observa una fase de crecimiento rápido, casi exponencial, que alcanza su máximo el 17 de junio con un reporte de 238 casos nuevos, y un número total de 28 fallecidos. La letalidad $28/3.484$ de 0,8%, con un número de recuperados acumulado de 835 personas, con casos activos 2.621 que se encuentran en hospitales, Centros Diagnósticos Integrales, hoteles y Puestos de Atención de Salud Integral en las fronteras (PASI) el 99% en el sistema de salud pública, mientras que 1% en las clínicas privadas, esta cifra refleja que se han cerrado 25,5% de los casos confirmados para el 18 de junio.

La fase de crecimiento rápido se refleja tanto en los casos de viajeros internacionales (migrantes mayoritariamente) o vinculados con ellos por nexo epidemiológico, como en los casos comunitarios, de acuerdo a la siguiente información, ver gráfico 2, han aumentado de manera importante, mientras que los comunitarios han ascendido más lentamente sin inflexión relevante como en el caso de los casos de los viajeros internacionales. Esta diferencia es muy acentuada, y podría denotar al menos hasta la fecha del reporte, que la epidemia por la vía comunitaria es de muy bajo perfil.

Gráfico 4.

Casos confirmados acumulados de COVID-19 por formas de contagio hasta el 10 de junio de 2020.



Durante los días 16 al 18 de junio se han levantado las alertas, por el aumento de los casos en el estado Zulia, registran las notas de prensa en el portal del MPPS, que se han presentado más de 150 casos relacionados con el mercado de las Pulgas, de la ciudad de Maracaibo y se han concentrado más de 8 muertes asociados al mismo foco epidémico. Situación que de acuerdo al presidente amerita alerta regional y el envío de refuerzos humanos para poder atender la crisis hospitalaria. El estado Zulia, en términos de letalidad llega a 8/463, 8,5% muy superior a la nacional, lo cual puede tener alguna explicación en el sub registro de casos y en la crisis médico asistencial de la región.

En cuanto las características de las personas, los varones son 1.907 (54,7%) de los casos y las mujeres 1577 (45,3%), y la edad están distribuidos entre los niños y adolescentes el 20% aproximadamente, mientras que los mayores de 60 años representan 5,5%, los adultos de 20 a 59 años son la mayoría de los casos 2.313 que representa 66,4%.

El espectro de la enfermedad, reporta el 15 de junio de 2020, 2.220 casos activos, de los cuales 1.853 (83,2%) casos asintomáticos; casos sintomáticos leves (IRA leve) 338, 15,2%; mientras que 5 (0,22%) casos moderados y 5 (0,22%) casos graves en

unidades de cuidados intensivos. Durante los últimos 5 días, desde el 13 al 17 de junio se ha notificado 1 fallecido diario.

Para el día 15 de junio, la notificación televisada, comunica que hasta ese día, se han realizado pruebas entre las PCR –TR y las pruebas rápidas de anticuerpos, 1.081.542, que en tasa son 36.051 pruebas por millón de habitantes.

La distribución espacial por entidades federales muestra como los estados fronterizos del Zulia, Táchira, Apure y Bolívar son los que reportan mayor número de casos.

El estado Zulia ha reportado un total de 463 casos, Táchira 448, Apure 856 (el mayor número de casos reportados en todo el país), y Bolívar 463, estos cuatro estados frontera suman un total de 2.230 casos que son el 64% del estado venezolano.

La inmensa mayoría viajeros internacionales o migrantes en retorno a Venezuela, se reportó nota de prensa del 15 de junio, que al menos hasta el 1 de junio han llegado más de 59.004 migrantes por los puestos fronterizos de Venezuela con Colombia y Brasil de estos 2.029 son casos positivos a las pruebas que representan 3,4% de los migrantes en retorno.

En conclusión, la epidemia en Venezuela se encuentra en pleno desarrollo, de bajo impacto a escala nacional, con mucha presión sanitaria y social en las fronteras con Colombia y Brasil, y con un foco en crisis en el estado Zulia donde se desarrolla una curva epidémica grave con alta letalidad.

Las medidas de salud pública y sociales tomadas por el gobierno nacional desde el primer anuncio de casos confirmados en el país, han sido muy estrictas y se suman a las carencias de servicios de transporte público, particular y la falla de gasolina durante los meses de la cuarentena en curso.

El sistema sanitario y de asistencia médico asistencial no está preparado para afrontar una demanda excesiva como ocurre en Zulia, y la transmisión comunitaria sigue en ascenso lento en el resto del país.

La importante falla en los servicios de agua, electricidad, comunicaciones e internet, transporte y trabajo en particular la población que se sostiene con el trabajo diario e informal, los pequeños negocios y los vendedores ambulantes, desencadenan mucha presión social con aumento del empobrecimiento por ende exacerba las carencias fundamentales de necesidades insatisfechas como la alimentación, la salud, y el estudio.

Las condiciones nutricionales, de baja cobertura vacunal y la sinergia con enfermedades vectoriales como el paludismo, el dengue, chikungunya y zika complican el panorama de salud pública y demanda ayuda internacional para poder evitar el desbordamiento de la propagación a escala nacional.

A pesar del intenso y sostenido control social con medidas de salud pública muy estrictas, la presión social, los migrantes en retorno, y la crisis económica y sanitaria hacen difícilmente sostenible un control sobre la propagación de la epidemia, es probable que ocurran olas epidémicas en fases por regiones, a medida que se va expandiendo el virus, pero con grandes probabilidades que llegue a los grandes conglomerados humanos populares con déficit en los servicios públicos que afecten de manera súbita y a gran escala la demanda hospitalaria sin capacidad de atención adecuada y digna.

XIII. CONCLUSIONES

La información e investigación de la pandemia COVID-19 avanza a la par del incremento del número de casos a nivel mundial, evidenciándose adelantos sin precedentes sobre diferentes aristas de la enfermedad. La comunidad científica y los profesionales que se encargan del cuidado de los pacientes, han sido testigos de estos avances, a pesar de ello la pandemia continúa su propagación, con el epicentro situado ahora en América Latina, y con un impacto probablemente mayor en los países que atraviesan crisis humanitaria compleja, como es el caso de Venezuela. Los pacientes infectados deben recibir cuidados médicos y tratamientos basados en la mejor evidencia disponible, de acuerdo a las investigaciones publicadas por los expertos. La enfermedad afecta principalmente la esfera pulmonar, pero todos los sistemas pueden ser afectados, por ello los profesionales de la salud deben estar familiarizados con las diversas manifestaciones clínicas. Las pruebas diagnósticas recomendadas para la infección aguda como es el PCR-TR, deben ser garantizadas por los entes gubernamentales e informadas a tiempo y con total transparencia. Los avances en la vacuna son prometedores y la comunidad en general, espera el resultado de las investigaciones en el desarrollo de la misma, la cual como sabemos, es una de las medidas más afectivas para el control de la enfermedad. En esta pandemia el papel del sanitarista ha tomado relevancia a nivel mundial y el llamado es a retomar su papel en aquellos países donde estos han sido relegados. El monitoreo no tradicional a través de las redes es una forma indirecta de saber cómo va la pandemia, especialmente cuando la información no es oportuna. En Venezuela las medidas de salud pública y sociales tomadas por el gobierno nacional desde el primer anuncio de casos confirmados en el país, han sido muy estrictas y se suman a las carencias de servicios de transporte público, particular y la falla de gasolina durante los meses de la cuarentena en curso. El sistema sanitario y de asistencia médica asistencial no está preparado para afrontar una demanda excesiva como ocurre en Zulia, y la transmisión comunitaria sigue en ascenso lento en el resto del país. La presente revisión es una puesta al día sobre la pandemia COVID-19, los temas fueron escritos por expertos venezolanos, muchos de los cuales están al frente de la pandemia en Venezuela.

XIV. REFERENCIAS

- 1- WHO. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 157. Consultado el 25 de junio de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200625-covid-19-sitrep-157.pdf?sfvrsn=423f4a82_2
- 2- OPS. Situación de COVID-19 en la Región de las Américas. 24 de junio de 2020. Consultado el 24 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
- 3- Worldometer. Coronavirus Toll Update: Cases & Deaths by Country of Wuhan, China Virus -Worldometer [Internet]. Worldometers.info. 2020. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- 4- Saxena K Shailendra. Editor. Coronavirus disease (Covid 19). Epidemiology, Pathology, Diagnosis, and Therapeutics. Springer, 2020.
- 5- BMJ BEST PRACTICE. COVID 19. LAS UPDATE JUNE 3, 2020, BMA BMA House Tavistock Square London WC1H 9J, UK.
- 6- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020;395:565e74
- 7- Kamps S Bernd, Hoffmann Christian. COVID REFERENCE. Edición 2020. Steinhäuser Verlag. 2020.
- 8- Paules I Catharine, Marston D Hilary, Fauci S Anthony. Coronavirus infections- More than just the common cold. *JAMA* 323;8:707.708.
- 9- Faust S Jeremy, Del Río Carlos. Assessment of death from COVID-19 and from seasonal influenza. *JAMA Internal medicine*. Mayo 14, 2020. Doi:10.1001/jamainternmed.2020.2306
- 10- Carvajal de Carvajal A, Rísquez Parra A, Fernández Silano M, Barrios Briceño MM, Rojas Rosales M, Cuadra Sánchez C y col. Nuevo coronavirus (SARS-COV-2): una amenaza global. *Revista de la sociedad de medicina interna*. Vol. 36, Núm. 1. 2020). Consultado el 24 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/536>
- 11- WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance January 2020 [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
- 12- Mizumoto K, Kagaya K, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance*, volume 25, issue 10. March 2020. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.10.2000180>
- 13- Wu, Z and McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China; Summary of a Report of 72,314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
- 14- Garg S, ; Lindsay Kim L ; Whitaker M; O’Halloran A, Cummings C, ; Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458–464. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
- 15- Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM (2020)*, Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100118>
- 16- Wang D, Hu B, Hu C et al Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069
- 17- Criado PR, Abdalla BMZ, de Assis IC, van Blarcum de Graaff Mello C, Caputo GC, Vieira IC. Are the cutaneous manifestations during or due to SARS-CoV-2 infection/COVID-19 frequent or not? Revision of

- possible pathophysiologic mechanisms. *Inflamm Res*. 2020 Jun 2:1–12. doi: 10.1007/s00011-020-01370-w. Epub ahead of print. PMID: 32488318; PMCID: PMC7266387.
- 18- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. April 17, 2020.
 - 19- NIH.COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. June 16 2020. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
 - 20- Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2. Epub 2020 May 19. PMID: 32442528; PMCID: PMC7237188.
 - 21- Zhang J, Lu S, Wang X, Jia X, Li J, Lei H, Liu Z, Liao F, Ji M, Lv X, Kang J, Tian S, Ma J, Wu D, Gong Y, Xu Y, Dong W. Do underlying cardiovascular diseases have any impact on hospitalised patients with COVID-19? *Heart*. 2020 May 25;heartjnl-2020-316909. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316909. Epub ahead of print. PMID: 32451362; PMCID: PMC7253226
 - 22- Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020 Apr 10;5(5):518–36. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002. Epub ahead of print. PMID: 32292848; PMCID: PMC7151394.
 - 23- Tan Zhaochong, Fu Linghua, Wang Dandan, Hong Kui. Manifestaciones cardíacas y recomendaciones de tratamiento de pacientes con nueva neumonía por coronavirus [J / OL]. *Chinese Journal of Cardiovascular Diseases*, 2020, 48 (2020-03-02). [//rs.yiigle.com/yufabiao/1183300.htm](https://rs.yiigle.com/yufabiao/1183300.htm). DOI: 10.3760 / cma.j.issn.cn112148-20200213-00077.
 - 24- Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E, D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6;395(10239):1771-1778. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31103-X. Epub 2020 May 13. PMID: 32410760; PMCID: PMC7220177.
 - 25- Tsvigoulis G, Palaiodimou L, Katsanos AH, Caso V, Köhrmann M, Molina C, Cordonnier C, Fischer U, Kelly P, Sharma VK, Chan AC, Zand R, Sarraj A, Schellinger PD, Voumvourakis KI, Grigoriadis N, Alexandrov AV, Tsiodras S. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020 Jun 9;13:1756286420932036. doi: 10.1177/1756286420932036. PMID: 32565914; PMCID: PMC7284455.
 - 26- Trejo-Gabriel-Galán JM. Stroke as a complication and prognostic factor of COVID-19. *Neurologia*. 2020 Jun;35(5):318-322. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2020.04.015. Epub 2020 May 6. PMID: 32493597; PMCID: PMC7200328.
 - 27- World Health Organization Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 24 February 2020 <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---24-february-2020>.
 - 28- Green S Manfred, Peer Victoria, Nitzan Dorit. The confounded crude case-fatality rates for Covid-19 hide more than they reveal- a comparison of age-specific and age-adjusted rates between sis countries. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096503>
 - 29- Shi H, Han X, Jiang N, Cao et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425. 2020 Feb 24.
 - 30- Sultan LR, Sehgal CM. A Review of Early Experience in Lung Ultrasound in the Diagnosis and Management of COVID-19. *Ultrasound Med Biol*. 2020 May 25. doi: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.05.012. Epub ahead of print. PMCID: PMC7247506.
 - 31- Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020; May 13.
 - 32- Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 28

- 33- ,Tobaiqy M, Qashqary M, Al-Dahery S, Mujallad A, Hershan AA, Kamal MA, Helmi N. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. *Infection Prevention in Practice*. 2020 Sep;2(3):100061. doi: 10.1016/j.infpip.2020.100061. Epub 2020 Apr 17. PMID: PMC7162768.
- 34- Yavuz S, Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2020 Apr 21;50(SI-1):611-619. doi: 10.3906/sag-2004-145. PMID: 32293834; PMCID: PMC7195979.
- 35- Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med*. 2020 May 27;10. Doi:1097/CCM.0000000000004458. .
- 36- Gordon CJ, Tchesnokov EP, Woolner E, Perry JK, Feng JY, Porter DP, Götte M. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits RNA-dependent RNA polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J Biol Chem*. 2020 May 15;295(20):6785-6797. doi: 10.1074/jbc.RA120.013679. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32284326; PMCID: PMC7242698.
- 37- .WHO. WHO welcomes preliminary results about dexamethasone use in treating critically ill COVID-19 patients. Consultado el 23 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
- 38- Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, Rojas-Villarraga A, Ramírez-Santana C, Díaz-Coronado JC, Manrique R, Mantilla RD, Shoenfeld Y, Anaya JM. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmun Rev*. 2020 Jul;19(7):102554. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102554. Epub 2020 May 5. PMID: 32380316; PMCID: PMC7198427.
- 39- Esparza J. COVID-19: Una pandemia en pleno desarrollo. *Gaceta Méd Caracas* 2020 128:5-11.
- 40- Esparza J. Lessons from history: What can we learn from 300 years of pandemic flu that could inform the response to COVID-19? *Am J Public Health*. 2020, In press, Vol 110, doi:10.2105/AJPH.2020.305761
- 41- Federación Médica Venezolana. LXIII Reunión Ordinaria de la Asamblea. Diagnóstico del Sector Salud en Venezuela. Estudios de las Enfermedades Emergentes y Re emergentes. Punto Fijo-Edo Falcón. 27 al 31 de octubre de 2008.
- 42- 3 Organización Panamericana de la Salud. Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades. Segunda Edición. Unidad 4. PP. 6-8 . 2011. Disponible en: https://www.paho.org/col/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=pubicacion-es-ops-oms-colombia&alias=856-mopece4&Itemid=688
- 43- Ricardo A. Straussab13Julio S. Castro12RalfReintjesac13Jaime R. Torresb12. Google dengue trends: An indicator of epidemic behavior. *The Venezuelan Case International Journal of Medical Informatics*. Volume 104, August 2017, Pages 26-30. <https://doi.org/10.1016/J.IJMEDINF.2017.05.003>
- 44- Strauss, R., Lorenz, E., Kristensen, K. *et al.* Investigating the utility of Google trends for Zika and Chikungunya surveillance in Venezuela. *BMC Public Health* 20, 947 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09059-9>
- 45- OPS. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) disponible en: [dhttps://www.paho.org/es/taq/enfermedad-por-coronavirus-covid-19](https://www.paho.org/es/taq/enfermedad-por-coronavirus-covid-19)
- 46- CEPAZ. *Emergencia Humanitaria Compleja en Venezuela. 5 de febrero de 2019. Disponible en: [cepaz. https://ce.paz.org/noticias/emergencia-humanitaria-compleja-venezuela/](https://ce.paz.org/noticias/emergencia-humanitaria-compleja-venezuela/)*.
- 47- Paniz-Mondolfi AE, Tami A, Grillet ME, Márquez M, Hernández-Villena J, Escalona-Rodríguez ..., Oletta J. Resurgence of Vaccine-Preventable Diseases in Venezuela as a Regional Public Health Threat in the Americas. *Emerg Infect Dis*. 2019 Apr;25(4):625-632. doi: 10.3201/eid2504.181305. Epub 2019 Apr 17. PMID: 30698523; PMCID: PMC6433037.
- 48- ONU. *Expertos de la ONU piden a Venezuela medidas concretas para acabar con la crisis humanitaria. 6 Mayo 2020. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/05/1473892>*
- 49- Rodríguez-Morales AJ, Suárez JA, Risquez A, Delgado-Noguera L, Paniz-Mondolfi A. The current syndemic in Venezuela: Measles, malaria and more co-infections coupled with a breakdown of social and healthcare infrastructure. *Quo vadis?. Travel Med Infect Dis*. 2019;27:5-8. doi:10.1016/j.tmaid.2018.10.010
- 50- https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/ven_covid-19_plan_intersectorial_2a_edicion_04102020.pdf
- 51- <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/coronavirus-government-response-tracker>

- 52- <https://covid19.patria.org.ve/noticia/cifra-de-infectados-por-covid-19-se-eleva-a-749-al-ser-detectados-131-nuevos-casos/>
- 53- <http://onu.org.ve/ops-apoya-al-ministerio-de-salud-y-al-equipo-asesor-de-la-asamblea-nacional-de-venezuela-en-la-respuesta-a-la-covid-19/>
- 54- *Tanquero con combustible de Irán entra a aguas de Venezuela. Fecha 24.05.2020.*
<https://www.dw.com/es/tanquero-con-combustible-de-ir%C3%A1n-entra-a-aguas-de-venezuela/a-53548312>
- 55- *Presidente Maduro: Modelo venezolano 5x10 para manejar la pandemia arrancó con buen pie.*
Publicado: Martes, 02 Junio 2020 13:58. <http://mpps.gob.ve/index.php/sala-de-prensa/notnac?start=32>
- 56- *Publicado: Sábado, 06 Junio 2020 23:07* <http://mpps.gob.ve/index.php/sala-de-prensa/notnac?start=22>
- 57- *Presidente Maduro agradece a países y organizaciones del mundo por envío de ayuda humanitaria a Venezuela* Publicado: Martes, 09 Junio 2020 17:37. <http://mpps.gob.ve/index.php/sala-de-prensa/notnac?start=18>
- 58- *Sábado, 13 Junio 2020 22:22* <http://mpps.gob.ve/index.php/sala-de-prensa/notnac?start=12>