

CAPITULO I

1.1 Pregunta de Investigación:

¿Cuál es la prevalencia de casos reactivos de Covid-19 según sexo, edad, procedencia de pacientes que asistieron a la Caja Nacional de Salud del departamento de Tarija, en el periodo Junio a Septiembre?

1.2 Hipótesis:

La prevalencia de casos reactivos de Covid-19, en la Caja Nacional de Salud del Departamento de Tarija es alta según sexo, edad, procedencia dentro de los meses de Junio, Julio, Agosto y Septiembre

1.3 Planteamiento del Problema:

La aparición de este nuevo virus respiratorio reportado a finales de diciembre de 2019 en la ciudad china de Wuhan supuso un reto para el sistema sanitario mundial en todos sus aspectos desde la infraestructura, recursos humanos, terapia y metodologías diagnósticas de laboratorio que permitieran una identificación rápida y confiable del virus.

Gracias al avance tecnológico con el que se cuenta actualmente y a la cooperación científica internacional se pudo contar en tiempo record con la secuenciación del genoma del virus fundamental para el desarrollo de métodos diagnósticos basados en la detección de proteínas específicas de forma directa por técnicas de biología molecular o análisis serológicos para la detección de anticuerpos. Es así que se desarrollaron y aprobaron de forma rápida por la emergencia diversas marcas de test para el diagnóstico de la infección por coronavirus, los primeros e aparecer fueron los basados en biología molecular (RT-PCR) que se consideró el gold estándar para el diagnóstico, luego aparecieron los test rápidos o de flujo lateral para la detección de anticuerpos que no gozaban de la confiabilidad debido a bajos índices de sensibilidad y especificidad.

Finalmente y conforme se tenía un mejor conocimiento sobre el virus y la respuesta inmunológica al mismo se desarrollaron test más sensibles y específicos como los ELISA y el CLIA (quimioluminiscencia).

Pese a que la infección por el virus llegó a Sur América varios meses después todos los países de la región teníamos los mismos problemas en cuanto a desabastecimiento de test para realizar la detección masiva de casos sospechosos.

Particularmente en nuestro medio el diagnóstico de patologías por biología molecular no se ha desarrollado ampliamente por los costos que ello implica de tal forma que contar con el tes de RT-PCR sólo podía ser posible en centros de salud de referencia departamental (SEDES-TJA) por lo que la detección masiva no era posible y la prevalencia reportada sólo era la punta de un gigante iceberg, esto obligó a que se implementen todas las pruebas disponibles en el mercado (pruebas rápidas, ELISA, CLIA,etc) con las consiguientes implicaciones diagnósticas en lo que se refiere a sensibilidad y especificidad.

1.4 Justificación:

Como es de conocimiento general y actual, el impacto que tuvo la pandemia a nivel mundial fue alarmante, más que todo porque nuestro país y en especial nuestro departamento no esta preparado para afrontar lo que trae consigo una pandemia.

El impacto fue duro para aquellos sectores que generan ingresos económicos y trabajo, también tuvo sus repercusiones a nivel social e individual de cada uno de los ciudadanos tarijeños, el enfrentar un pandemia no es algo que ocurre seguido, es por eso que esta investigación lo que hará será dar a conocer datos recogidos en pacientes contagiados en la caja nacional de salud en el departamento de Tarija, ya que no se sabe con exactitud el total de casos activos y positivos en nuestro departamento, por malas coordinaciones entre las autoridades departamentales y también nacionales; debido a tales conflictos y la emergencia sanitaria tan grande que atravesamos nuestra investigación busca brindar información a los conocedores de este trabajo y retroalimentar los conocimientos de quien lo realiza.

1.5 Objetivos:

1.5.1 Objetivo General:

- Determinar la prevalencia y factores asociados a la infección por Covid-19 en pacientes que asistieron a la Caja Nacional de Salud del departamento de Tarija periodo junio a septiembre 2020.

1.5.2 Objetivos Específicos:

- 1.- Establecer la prevalencia de pacientes reactivos a covid-19 según sexo, edad y procedencia dentro de los meses junio a septiembre.
- 2.- Determinar el número de casos en ascenso y descenso de los meses Junio, Julio, Agosto y Septiembre, en la Caja Nacional de Salud en el departamento de Tarija.
- 3.- Establecer los periodos de infección de la población a covid19 en base a la presencia del tipo de inmunoglobulinas detectadas.
- 4.- Establecer la asociación entre las variables edad, sexo y procedencia con la prevalencia de casos reactivos a covid-19.

CAPITULO II

2.1 Marco Teórico:

2.1.1 Antecedentes:

En diciembre del 2019, la provincia de Hubei en Wuhan, China, se convirtió en el epicentro de un brote de neumonía de causas desconocidas.¹ Un grupo de pacientes se presentó a diferentes hospitales con diagnósticos de neumonía de etiología no conocida. La mayoría de estos pacientes fueron vinculados epidemiológicamente a un mercado mayorista de pescados, mariscos y animales vivos y no procesados en la provincia de Hubei.^{2,3}

El gran crecimiento económico de las regiones del sur de China, llevó a una alta demanda de proteína animal, incluyendo animales exóticos, como culebras, civetas, pangolines y murciélagos. Las deficientes medidas de bioseguridad en los mercados de alimentos, han permitido que los virus se transmitan entre animales y desde animales a humanos.⁴ A esta transmisión de enfermedades de animales a humanos se le conoce con el término de zoonosis. Durante la epidemia del SARS en 2002-2003, la rápida diseminación global se vio favorecida por el desconocimiento inicial en relación al manejo de los pacientes contagiados y el tráfico aéreo internacional.⁴ Lo mismo ha sucedido en esta ocasión con el SARS-CoV2^{1,2}.

2.1.2 Epidemiología

Durante el 18 de diciembre y el 29 de diciembre del 2019, se reportaron los primeros cinco casos, de los cuales cuatro de estos pacientes fueron hospitalizados por presentar síndrome de estrés respiratorio agudo y uno de estos pacientes falleció.^{6,7} La mayoría de los pacientes aseguraron tener relación directa o indirecta con un mercado de alimentos en la provincia de Hubei en Wuhan.^{2,3} Ya para el 1ero de enero del presente año, el mercado de Wuhan había sido cerrado y no existía evidencia clara de transmisión persona a persona. El 2 de enero, un total de 41 pacientes habían sido hospitalizados y sólo un paciente que presentaba patologías preexistentes serias, había fallecido. El 7 de enero, las autoridades chinas anunciaron que habían identificado un nuevo tipo de coronavirus (Nuevo Coronavirus, 2019-nCoV). Simultáneamente, otros posibles patógenos fueron descartados, incluyendo el coronavirus

del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS-CoV), el virus de la influenza, el virus de la influenza aviar y el adenovirus. A partir de este momento las autoridades a nivel mundial supieron que enfrentaban una nueva amenaza¹⁻⁸.

Para el 12 de enero del 2020, no se habían reportado más casos relacionados y se asumió que el centro de propagación había sido el mercado ya cerrado, o que posiblemente se habían contagiado en el hospital (infección nosocomial). Se le asignó a la enfermedad el nombre de COVID-19, causada por el 2019-nCoV, y se pensó erróneamente que no era altamente contagioso, ya que no había registro de infección persona-persona. Concluyendo que la transmisión era por vías desconocidas durante la estadía hospitalaria. Para este momento, solo se les había realizado pruebas a las personas que presentaban sintomatología.^{8,9} Tan solo diez días después, un total de 571 casos habían sido reportados en 25 diferentes provincias en toda China, mientras que en la provincia de Hubei las muertes habían alcanzado a 17, y se mantenían 95 pacientes en estado crítico. Se realizó un estimado según el Modelo de Enfermedades Infectocontagiosas del Centro de Colaboración de la OMS y la proyección alcanzaba a 4.000 posibles contagiados, pudiendo llegar a casi 10.000.¹⁰

A partir de ahí, el número de pacientes contagiados fue aumentando exponencialmente en China continental, y para el 30 de enero se habían reportado 9.692 casos en toda China y 90 casos en diferentes países incluyendo Taiwan, Tailandia, Vietnam, Malasia, Nepal, Sri Lanka, Camboya, Japón, Singapur, la República de Corea, Emiratos Árabes Unidos, Estados Unidos, Filipinas, India, Iran, Australia, Canada, Finlandia, Francia y Alemania.^{11,12}

El primer reporte de caso en el continente americano, surgió el 19 de enero 2020 en el estado de Washington, en Estados Unidos; un paciente masculino de 35 años de edad, con una historia de tos y fiebre, acudió a un centro de salud solicitando atención médica. En sus antecedentes estaba un viaje de visita familiar a Wuhan, China. Asimismo, el 24 de enero se reporta el primer caso de COVID-19 en Europa, específicamente en Bordeaux, Francia, de una paciente con historia reciente de haber visitado China¹⁴. El 26 de febrero del presente año el Ministerio de Salud de Brasil, reporta el primer caso de COVID-19 en Suramérica; un hombre de 61 años de São Paulo, con historia reciente de viaje a Lombardía, Italia, presentó síntomas leves y fue sometido a cuarentena.

El 11 de marzo, con 118.000 casos reportados en 114 países y 4.291 personas fallecidas, la Organización Mundial de la Salud declara que el brote de la enfermedad del Coronavirus 19 causada por el SARS-CoV2, es considerada una pandemia.¹⁶

En Venezuela, el 13 de marzo, una mujer de 41 años que estuvo de viaje en España, Italia y Estados Unidos, resultó positiva a la prueba de SARS-CoV2 en el Hospital Clínico Universitario.¹⁷

Para el momento de la redacción de este artículo, el “Coronavirus COVID-19 Global Cases by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)” reporta más de 330.000 casos positivos para SARS-CoV2 a lo largo de 192 de los 197 países del mundo.¹⁸

El Nuevo Coronavirus 2019 (2019-nCoV)

Inicialmente el virus se denominó de manera temporal 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). El término Novel (novedoso o nuevo), puede referirse a una enfermedad o espectro de síntomas o manifestaciones clínicas que se presentan en personas infectadas por este virus, o a las posibles diferencias que existan entre este coronavirus y los previamente conocidos.¹⁹

Hasta el momento se conocían un total de 36 coronavirus. Los virus de la familia coronaviridae, conocidos como coronavirus, son virus de tipo ARN positivo de cadena simple, envueltos en capsida que pueden afectar un amplio rango de animales e incluso a humanos. Fueron descritos por primera vez por Tyrell y Byone en 1966. Basados en su morfología de viriones esféricos con una coraza y proyecciones desde su superficie asemejándose a una corona, fueron llamados coronavirus¹⁻¹⁰. A su vez, los coronavirus son clasificados en cuatro subfamilias, alfa, beta, gamma y delta coronavirus, siendo el alfa y la beta originadas aparentemente de mamíferos, específicamente de murciélagos, y los gamma y delta de cerdos y aves. Los beta coronavirus pueden causar enfermedades severas y hasta la muerte.²⁰

Los coronavirus causan infecciones respiratorias e intestinales en animales y humanos, pero no se habían considerado altamente patógenos para los humanos hasta la aparición de la epidemia del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en el 2002 y 2003 en la provincia

de Guangdong en China. Hasta ese momento, las infecciones causadas por coronavirus en humanos sólo generaban infecciones leves en pacientes inmunocompetentes.^{21,22} Gracias a los esfuerzos de la OMS en la identificación de casos, aislamiento (cuarentena) y seguimiento de pacientes que hubiesen estado en contacto con pacientes contagiados, la epidemia de SARS pudo ser controlada en poco tiempo y con pocas víctimas mortales. No se han reportado más casos de SARS desde el 2004. En total, hubo un aproximado de 8.096 casos comprobados en 29 países, dejando un saldo de 774 personas fallecidas.²³

Diez años después, en el año 2012, emergió otro coronavirus altamente patógeno en países del medio este, identificado por primera vez en Arabia Saudita, el Coronavirus causante del Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS-CoV).²³ Ambos, el SARS-CoV y MERS-CoV, fueron transmitidos de animales a humanos, desde una civeta y un camello dromedario respectivamente, pero se piensa que ambos virus fueron originados en murciélagos.

Desde la aparición del SARS en 2002, se han descubierto un gran número de coronavirus relacionados al SARS (SARSr-COVs) en murciélagos, que sirven como huésped reservorio natural para estos virus.²⁶ El 20 de enero de este año, un grupo de científicos chinos, reportó la identificación y caracterización del nuevo coronavirus (2019-nCoV) así como la secuencia genética del virus, confirmando que compartía el 79.6% del genoma con el ya conocido SARS-CoV causante de la epidemia hace 18 años. Adicionalmente, pudieron identificar que el virus es idéntico en 96% de su genoma a coronavirus provenientes de murciélagos. El SARS-CoV utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como receptor e infecta las células bronquiales epiteliales no ciliadas, y los neumocitos tipo II.²⁸ Zhou et. al demostraron que el 2019-nCoV utiliza el mismo receptor de entrada a la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) . En los días posteriores, el Grupo de Estudio de Coronavirus del Comité internacional de Taxonomía de Virus, responsable de clasificar y nombrar oficialmente estos virus de la familia Coronaviridae, basado en la filogenia, taxonomía y prácticas establecidas, formalmente reconoce que el 2019-nCoV es hermano de los Coronavirus causantes de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoVs), de la especie de los Coronavirus relacionados al SARS (SARSr-COVs) y designó oficialmente al 2019-nCoV como SARS-CoV2. El SARS-CoV2 pertenece al grupo de los betacoronavirus y está estrechamente relacionado con el SARS-CoV.²⁰

Identificar el huésped intermedio entre el murciélago y el humano es una tarea importante para evitar posibles epidemias en el futuro. Un estudio realizado el 18 de febrero, asegura haber encontrado una estrecha relación entre un virus detectado en dos pangolines malayos que habían sido encontrados muertos por el equipo de Rescate del Centro de Vida Silvestre de Guangdong el 24 de octubre en China. El equipo reportó haber detectado la presencia de un coronavirus parecido al SARS-CoV en muestras de pulmón de estos animales, los cuales presentaban un líquido espumoso en sus pulmones y fibrosis pulmonar. El estudio concluye, basado en el análisis genético de las muestras, que el pangolín era portador de un coronavirus parecido a SARS-CoV2, por lo que podría haber sido un pangolín el huésped intermedio entre los murciélagos y los humanos.³⁰

Sin embargo, la ruta más importante de transmisión es la ruta de persona a persona. Inicialmente la mayoría de los pacientes identificados se habían vinculado directa o indirectamente al mercado de Wuhan, pero algunos casos de personas no vinculadas al mercado, incluyendo familiares de los enfermos fueron reportados. La evidencia sugería que la transmisión persona a persona era posible.³¹ De la misma manera que el SARS-CoV, el SARS-CoV2 se transmite persona a persona por contacto directo o indirecto con secreciones respiratorias o fómites al estornudar o toser. El virus también ha sido aislado en heces humanas.³² Debido a que los pacientes con COVID-19 pueden presentar tos, entre otros síntomas, la mejor manera de evitar la propagación de la enfermedad COVID-19 es el aislamiento de los pacientes que presenten los síntomas.¹¹

2.1.3 Fisiopatología del COVID-19

El COVID-19 es una infección viral producida por el SARS-CoV-2, que afecta principalmente las vías respiratorias bajas, en los casos severos podría producir una respuesta inflamatoria sistémica masiva y fenómenos trombóticos en diferentes órganos.

El SARS-CoV-2 contiene alrededor de 30 000 bases de RNA.^(33,35) Utiliza la proteína de espiga (S) densamente glucosilada para entrar a las células huésped y se une a con gran afinidad al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), dicha enzima esta expresada en las células alveolares tipo II.⁽¹³⁾ El RNA del virus ingresa a las células del tracto respiratorio superior e inferior, y es traducido a proteínas virales.^(33,35)

Algunos datos no confirmados indican que los hombres asiáticos tienen una mayor cantidad de receptores expresados en las células pulmonares, lo cual en parte explicaría la predominancia en hombres del COVID-19. ⁽¹³⁾

El COVID-19 resulta de dos procesos fisiopatológicos interrelacionados⁽¹⁵⁾

a) **Efecto citopático directo** resultante de la infección viral, que predomina en las primeras etapas de la enfermedad;

b) **Respuesta inflamatoria no regulada del huésped**, que predomina en las últimas etapas.

La superposición de estos dos procesos fisiopatológicos se traduce fenotípicamente en una evolución en 3 etapas de la enfermedad⁽¹⁵⁾:

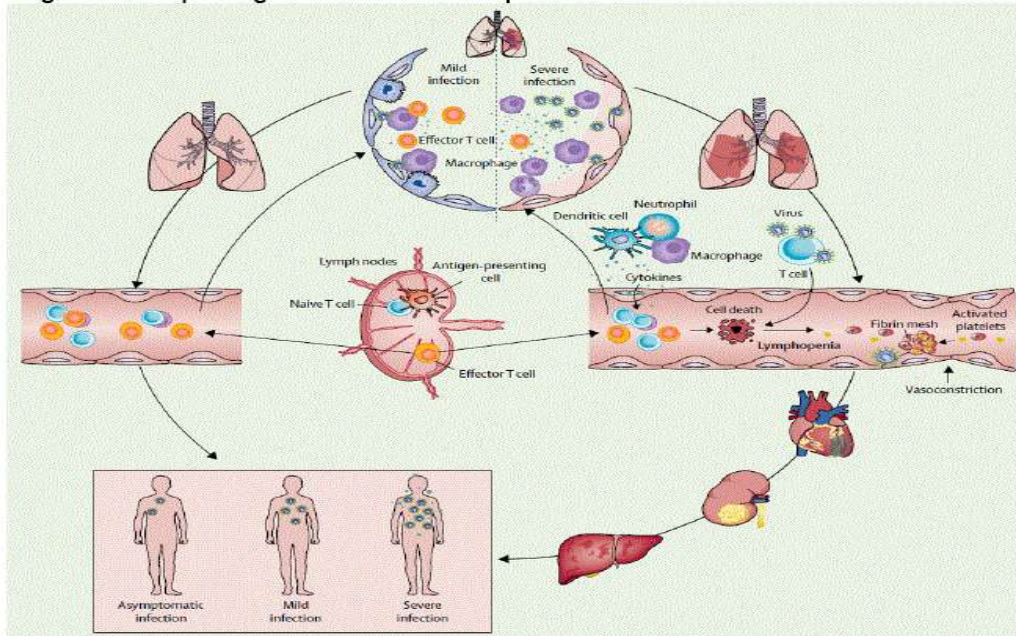
a) **Estadio I (fase temprana)**: es el resultado de la replicación viral que condiciona el efecto citopático directo y la activación de la respuesta inmune innata, y se caracteriza por la estabilidad clínica con síntomas leves (p. ej., tos, fiebre, astenia, dolor de cabeza, mialgia) asociados con linfopenia y elevación de d-dímeros y LDH;

b) **Estadio II (fase pulmonar)**: resulta de la activación de la respuesta inmune adaptativa que resulta en una reducción de la viremia, pero inicia una cascada inflamatoria capaz de causar daño tisular, y se caracteriza por un empeoramiento de la afección respiratoria (con disnea) que puede condicionar la insuficiencia respiratoria aguda asociada con empeoramiento de linfopenia y elevación moderada de PCR y transaminasas;

c) **Estadio III (fase hiperinflamatoria)**, caracterizado por insuficiencia multiorgánica fulminante con empeoramiento frecuente del compromiso pulmonar, resultado de una respuesta inmune no regulada que condiciona un síndrome de tormenta de citoquinas ⁽¹⁴⁾. Este síndrome, que recuerda a la linfocitosis hemofagocítica secundaria, es potencialmente identificado por HScore. ⁽¹⁵⁾

Se ha visto que las citocinas proinflamatorias y quimiocinas incluyendo el factor de necrosis tumoral (TNF α), interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por el interferón gamma y la proteína-1 quimioatrayente de los

Figura 1. Fisiopatología del COVID-19. Adaptada de ⁽¹⁴⁾



macrófagos **están significativamente elevadas** en los pacientes con COVID-19 ⁽¹⁶⁾. Como en la influenza grave, la tormenta de citocinas juega un rol importante en la inmunopatología del COVID-19. Es importante identificar la fuente primaria de la tormenta de citocinas en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 y los mecanismos virológicos detrás de esto.

Si por efecto dañino directo del virus en los tejidos, la tormenta de citocinas o ambas contribuyen a la disfunción orgánica múltiple, el uso de anticuerpos monoclonales contra el receptor de la IL-6 (tocilizumab, sarilumab) o de corticoides se han propuesto para aliviar la respuesta inflamatoria. Sin embargo, la IL-6 juega un papel importante en iniciar la respuesta contra la infección viral al promover la depuración viral por parte de los neutrófilos. Si bien el papel de la inflamación en COVID-19 es obvio, no está claro si la modulación de la respuesta inflamatoria con medicamentos podría traer beneficios. ⁽³⁵⁾ En un estudio se demostró que la deficiencia de IL-6 o II-6R lleva a la persistencia de la infección el virus de la Influenza y en definitiva a la muerte en ratones ⁽¹⁷⁾, así mismo el uso de corticoides es todavía controversial. ⁽¹⁸⁾

La respuesta inmune desregulada tiene una etapa de inmunosupresión que sigue a la fase proinflamatoria. Se caracteriza por un agotamiento funcional de linfocitos periféricos, sobre todo los linfocitos T CD4 y CD8, lo que se ha asociado a un alto riesgo de desarrollar una infección bacteriana secundaria ^(19, 34, 35). Esta linfopenia también se ha encontrado en Influenza grave y otras infecciones virales respiratorias. ⁽²⁰⁾ El mecanismo tras la misma no se ha dilucidado; estudios pasados en el SARS-CoV encontraron partículas virales en los linfocitos T aislados de sangre periférica, bazo, ganglios linfáticos y tejido linfoide de varios órganos ⁽²⁰⁾, por lo que una hipótesis razonable es que además de la muerte de los linfocitos inducida por el ligando Fas, el SARS-CoV-2 podría directamente infectar los linfocitos, con lo que debilitaría la respuesta antiviral. ⁽²¹⁾

Otra consideración importante está relacionada con el **estado de hipercoagulabilidad** asociado tanto con el efecto citopático del virus en el endotelio como con la respuesta inflamatoria, que puede identificarse sistémicamente por el score SIC. Este estado de hipercoagulabilidad puede traducirse en microtrombosis con oclusión de pequeños vasos del lecho vascular pulmonar (que contribuyen al empeoramiento de la hipoxia por alteración de la relación ventilación/perfusión) y luego asociarse con manifestaciones de coagulación intravascular diseminada con repercusión significativa sistémica. **En corto**, los microtrombos están presentes en los pulmones, y las alteraciones de la cascada de coagulación se pueden medir a nivel sistémico. La disfunción endotelial causada tanto por el efecto citopático directo del virus como por la reacción inflamatoria conlleva a un entorno pro-trombótico. ^(19,38,35)

A pesar de que se necesita más investigación para ver el papel de los regímenes de anticoagulación frente a la tromboprofilaxis estándar en el tratamiento de estos pacientes, debe haber un umbral bajo para detectar complicaciones tromboembólicas. ⁽³⁷⁾

El **tiempo de incubación** medio estimado es de 3 a 6 días (rango de 1.3 a 11.3) ⁽²³⁾ o de 5,1 (4,5-5,8) días ⁽³⁹⁾, la duración desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de la disnea es de 5 a 6 días, en promedio la enfermedad progresa para luego requerir hospitalización al 7-8 día desde el inicio de los síntomas, los pacientes pueden inicialmente parecer relativamente estables, pero a menudo se deterioran con la presencia de hipoxia grave ⁽¹⁹⁾, la

característica clave vista en estos casos es el ARDS , el intervalo desde el inicio de los síntomas hasta la aparición del ARDS es de aproximadamente 8 a 12 días . La producción de anticuerpos ocurre tarde después de la exposición (hasta 20 días) y después de la aparición de síntomas (hasta -15 días para el 100% de los pacientes infectados).⁽³⁶⁾

Adicionalmente la incidencia de manifestaciones cardiovasculares como el daño miocárdico aparentemente es alto, posiblemente debido a la respuesta inflamatoria sistémica y las alteraciones del sistema inmune durante la evolución de la enfermedad.⁽²⁴⁾

La **gravedad de la enfermedad** y el desarrollo de ARDS están asociados con edades más avanzadas y comorbilidades ⁽¹⁹⁾. Adicionalmente la neutrofilia, elevación de la LDH y del dímero D, conteo linfocitario, conteo de células T CD3 y CD4, AST, pre albúmina, creatinina, glucosa LDL, ferritina sérica y tiempo de protrombina están todos asociados a mayor riesgo de enfermedad grave y ARDS. En una cohorte de 191 pacientes con un desenlace determinado (127 egresados del hospital y 54 fallecidos), la mortalidad estuvo independientemente asociada con edad avanzada, puntaje qSOFA más alto, dímero D mayor a 1 µg/ml al ingreso y la mayoría tuvo enfermedad grave y presentó complicaciones como ARDS, falla renal aguda y sepsis ⁽²⁵⁾. Factores asociados con enfermedad crítica fueron ingreso con saturación de oxígeno menor a 88%, dímero D al ingreso mayor a 2500ng/mL, ferritina al ingreso mayor a 2500ng/mL y PCR al ingreso mayor a 200mg/L. ⁽²⁶⁾

La actual pandemia es un evento que está provocando mucho sufrimiento a lo largo y ancho de nuestro planeta.

Conocer su historia es fundamental para distinguir la trayectoria de su evolución y así anticiparnos, aprender y prepararnos para potenciales situaciones desafiantes y trágicas. Por otro lado, conocer su fisiopatología, en constante actualización, es trascendental para entender el comportamiento de la enfermedad COVID-19, mejorar la interpretación de la literatura científica relacionada y reafirmar la necesidad de estudios clínicos para resolver nuestras presunciones y/o brechas fisiopatológicas.

2.1.4 Pruebas Diagnósticas de Laboratorio de Covid-19.

El diagnóstico microbiológico del SARS-CoV-2, agente de COVID-19 (enfermedad por el nuevo coronavirus de 2019) es importante tanto para el manejo de la enfermedad individual como de la actual pandemia. Si bien el procedimiento de elección es la PCR, también es necesario disponer de pruebas rápidas, simples e idealmente con alta sensibilidad y precisión y que se puedan realizar a gran escala. El objetivo es un diagnóstico precoz, para un mejor manejo (aislamiento y tratamiento si es necesario) y monitorización de los pacientes, la aplicación de medidas de prevención y control de la expansión y la vigilancia epidemiológica.

Hay tres tipos de pruebas para el diagnóstico de laboratorio del SARS-CoV-2 1 : 1. Pruebas de detección de ácidos nucleicos (reacción en cadena de la polimerasa o PCR). 2. Pruebas de detección de antígeno. 3. Pruebas de detección de anticuerpos (IgG, IgM). Los test con control de calidad deben contar con documentación de certificación técnica y datos de evaluación externa. Desde el inicio del brote de COVID-19 en Wuhan, con la propagación del virus a nivel mundial, hay y siguen desarrollándose con gran rapidez numerosos test rápidos que no siempre cuentan con una validación externa, estando disponible solamente la información proporcionada por los fabricantes. Incluso en algunos test marcados con CE (marcado CE o Conformidad Europea es el proceso mediante el cual el fabricante/importador informa a los usuarios y autoridades competentes de que el equipo comercializado cumple con la legislación obligatoria en materia de requisitos esenciales) el rendimiento en laboratorios externos puede ser diferente del ofrecido por el fabricante. Este documento está basado en los conocimientos actuales, limitados y que evolucionan con gran rapidez. Será necesario actualizar la información a medida haya más test disponibles y evidencias sobre su utilidad.

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ÁCIDOS NUCLEÍCOS: REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) ¿Qué detectan?

La prueba de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en (RT-PCR o qRT-PCR si es cuantificada en tiempo real) es una técnica molecular de detección y amplificación de ácidos nucleicos, es decir de material genético, ARN, del SARS-CoV-2 en distintas muestras biológicas clínicas. En la actualidad es la técnica de referencia y de elección para el diagnóstico de COVID-19 . ¿En qué muestras se realiza? Se han obtenido resultados positivos de la RT-PCR para SARS-CoV-2 tanto en muestras respiratorias como no respiratorias: orina, heces, incluso en sangre . Las muestras más utilizadas para el diagnóstico de COVID-19 son las nasofaríngeas y orofaríngeas. Las que ofrecen más rendimiento son las nasofaríngeas (positividad 63% y 32% respectivamente en un estudio con pocas muestras nasofaríngeas) y son las que recomienda el CDC4 aunque las orofaríngeas también son válidas y son las que más se usaron en China. La OMS5 recomienda muestras nasofaríngea y orofaríngea en el mismo tubo para aumentar la carga viral. En infecciones graves se pueden recoger muestras de vías respiratorias bajas, esputo (si hay expectoración) o de aspirado endotraqueal o bronquial y lavado broncoalveolar, en las que se puede encontrar positividad hasta al cabo de 3 semanas tras el inicio de la enfermedad. Si bien se ha detectado ARN viral en orina y heces, aún no se ha podido determinar si implica la presencia de virus viables y por lo tanto cuál es su papel en la transmisión de la infección, aunque se cree que es menor que por vía respiratoria. Para no perder precisión en el diagnóstico es necesario que todos los pasos del proceso de las muestras (recogida, transporte, almacenamiento y procesamiento) sean correctos y que el personal sanitario encargado de realizar cada uno reciba un entrenamiento y formación continuados. ¿Cómo debe realizarse la prueba? Técnica de recogida de la muestra nasofaríngea Los hisopos nasofaríngeos son más estrechos y flexibles que los orofaríngeos. Las torundas deben ser de dacrón o poliéster. El hisopo se introduce en una de las fosas nasales y se desplaza por el suelo de la cavidad nasal siguiendo el tabique hasta la nasofaringe, hasta la muesca de seguridad, sin forzar si se encuentra resistencia. Se gira la torunda con suavidad durante 5-10 segundos. A continuación, se debe introducir el hisopo en un medio de transporte adecuado, para virus o universal, romper el mango del hisopo por la muesca y cerrar el tapón, a no ser que se vaya a usar de forma inmediata en un test rápido.

Las muestras se embalan en contenedores homologados bajo normativa de “Sustancia biológica clase B (UN3373) y se transportan en frío, a 4°C^{4,5,6}. Medidas de seguridad para recoger las muestras La recogida de las muestras se debe realizar según las recomendaciones oficiales de la OMS y el Ministerio de Sanidad, con un equipo de protección individual (EPI) para la prevención de infección por microorganismos transmitidos por gotas y por contacto que incluya bata impermeable a fluidos, mascarilla FFP2, guantes y protección ocular (gafas o pantalla facial). La recogida de muestras de vías bajas genera aerosoles por lo que es elevado el riesgo de contagio y debe realizarse con la protección y medidas adecuadas (además de la misma protección que para la recogida de muestras respiratorias de vías altas, se deben realizar en una habitación adecuadamente ventilada: como mínimo, ventilación natural con un flujo de aire de al menos 160 litros/segundo por paciente, o habitaciones de presión negativa con al menos 12 cambios de aire por hora). Técnica de realización de la RT-PCR La RT-PCR se realiza en laboratorios de Microbiología clínica, necesita personal experto en Microbiología molecular y medidas de bioseguridad. La muestra debe ser en primer lugar inactivada. La PCR es una técnica utilizada para amplificar secuencias de ADN^{7,8}. Consta de dos fases: extracción y amplificación de los ácidos nucleicos. El ARN es monocatenario y muy inestable por lo que primero debe transcribirse de forma inversa en ADN complementario (ADNc) utilizando una transcriptasa inversa. A partir de aquí, se utiliza el procedimiento de PCR convencional para amplificar el ADNc. Se utilizan secuencias cortas de ADNc, cebadores o primers, para seleccionar la parte del genoma a amplificar. La temperatura de la muestra se sube y se baja repetidamente para ayudar a la ADN polimerasa a duplicar la secuencia del ADN que está siendo copiada. Con esta técnica se producen millones de copias de la secuencia estudiada en unas horas. Lo ideal es que ambos procesos estén automatizados para aumentar la rapidez y evitar errores. En la actualidad el resultado de las pruebas está disponible desde unas horas a varios días. Otra ventaja de la PCR en el momento actual, con existencia de muchos casos, es que permite procesar simultáneamente un elevado número de muestras¹. Los genes diana más usados para la detección de SARS-CoV-2 son el gen E (recomendado por la OMS como screening de primera línea²), el gen RdRp, para estudio de confirmación y el gen N para estudio adicional de confirmación. Otro gen usado es el Orf1ab. Para el diagnóstico de confirmación en zonas sin circulación del virus COVID19 se necesita la positividad frente a dos genes

distintos de COVID-19, uno de ellos específico del mismo, o positividad frente a un betacoronavirus más una identificación al menos parcial del genoma del virus COVID-19. En zonas de transmisión comunitaria como nuestro país en la actualidad, se considera suficiente la positividad de la RT-PCR para un único gen que sea discriminatorio² de COVID-19. ¿Cuándo debe realizarse la prueba? El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es alrededor de 5-6 días (rango intercuartil [RIC] 2-11 días) . La mediana del periodo entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario son unos 7 días (RIC 4-8 días). La mediana del periodo de duración de los síntomas es alrededor de 13-16 días (RIC 5-24 días), algo más largo en pacientes con enfermedad grave. La carga viral en nariz y faringe va ascendiendo desde el momento de la infección (inicio del periodo de incubación) hasta alrededor del 7º día y va disminuyendo a partir de ese día, pudiendo detectarse ARN viral tras la desaparición de los síntomas por un tiempo aún indeterminado. La RT-PCR puede detectar ARN viral desde unos días antes de la aparición de los síntomas, aumentando la probabilidad de positividad hasta ser máxima alrededor del 7º día y disminuyendo a partir de ahí hasta aproximadamente el final de la segunda semana¹⁰. Por lo tanto, en los primeros días del periodo de incubación y tras la desaparición de los síntomas la carga viral es baja y puede no ser detectada por la PCR por estar por debajo del umbral de detección. Por otro lado, positividad no siempre significa enfermedad. La prueba puede detectar material ARN viral no viable, como sucede al final de la enfermedad. ¿Qué especificidad y sensibilidad tiene? Es la prueba más sensible de los métodos disponibles. Es la técnica de referencia y de elección para el diagnóstico de COVID-19. Por ejemplo, la sensibilidad del protocolo alemán del Instituto Charité de Virología en el ensayo de la primera línea de despistaje el límite técnico de detección es copias ARN/reacción (IC 95% 3,7- 9,6), con una tasa de aciertos del 95% (o sea, una especificidad de casi el 100%) y sin reactividad cruzada con otros virus y coronavirus . ¿Cómo debe interpretarse? Como se ha comentado, la PCR es la técnica de referencia para el diagnóstico de COVID-19, pero puede haber falsos negativos y falsos positivos. Un único resultado negativo en una prueba de PCR, especialmente si se ha realizado a partir de una muestra de las vías respiratorias superiores, no excluye la posibilidad de una infección por SARS-CoV-2. Se recomienda repetir el muestreo, e incluso con una muestra de las vías respiratorias inferiores en caso de enfermedad grave o progresiva. Falsos negativos: Pueden aparecer si1 : • La toma de la muestra es inadecuada (cantidad escasa). •

El transporte es inadecuado (no se mantiene la cadena de frío) o con retraso. • Hay errores pre-analíticos (mal etiquetado de la muestra). 5 • Hay poca eliminación de virus por el paciente por el estadio del proceso (asintomático, presintomático o postsintomático) o por la gravedad del mismo. Falsos positivos: Pueden aparecer si : • Hay error pre-analítico en el etiquetado de la muestra a lo largo del proceso • Contaminación cruzada entre muestras durante el procesamiento . La estrategia más eficiente para diagnosticar el COVID-19 en pacientes sospechosos debe combinar los hallazgos de la RT-PCR con datos clínicos y epidemiológicos (probabilidad de exposición, síntomas y signos) y la radiología torácica (la más sensible es el TAC), ya que las alteraciones radiológicas en el COVID-19 son a veces más precoces que la positividad de la RT-PCR. Como se ha comentado, se debe repetir la RT-PCR en pacientes con uno o más resultados negativos y alta sospecha de COVID-19. Por otro lado, hay que tener en cuenta que un resultado positivo por otro patógeno no excluye la posibilidad de COVID-19, aunque aún no se sabe mucho sobre el significado de las infecciones.

1.1 PRUEBA RÁPIDA DE PCR .-En la actualidad se encuentran en desarrollo diversos sistemas rápidos de PCR (en menos de una hora). Algunas de estas pruebas ya tienen la aprobación de la FDA y se espera en un futuro inmediato el marcado CE . El Ministerio de Sanidad recientemente ha aprobado un test rápido de PCR que permite realizar en determinados equipos, hasta 1.200 pruebas al día con un procedimiento automatizado. Utiliza muestras nasofaríngeas y ofrece resultados en 45 minutos. Aunque no es necesario enviar las muestras al laboratorio, se ejecuta en máquinas automatizadas de las que no es fácil disponer. Algunas de las pruebas rápidas de PCR en desarrollo utilizan la amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP, del inglés reverse transcription loop-mediated isothermal amplification), una nueva técnica de amplificación y detección de ácidos nucleicos para el diagnóstico de agentes infecciosos . No requiere aislamiento de RNA y se puede hacer en unos 30 minutos. Tiene las ventajas de funcionar a una temperatura constante, ser menos compleja y precisar menos energía que la PCR convencional.

PRUEBAS RÁPIDAS BASADAS EN LA REACCIÓN ANTÍGENO ANTICUERPO

Actualmente numerosos TDR basados en la reacción antígeno-anticuerpo están en desarrollo y dentro de estas pruebas se diferencian aquellas que detectan antígeno y las que detectan anticuerpos (IgM, IgG). De forma general, son pruebas cualitativas, solo ofrecen resultado positivo o negativo. Las principales técnicas de detección de antígeno y anticuerpos son: ● Técnicas de aglutinación indirecta o pasiva. ● Inmunofluorescencia. ● Enzimoimmunoanálisis. ● Contrainmunolectroforesis. ● Métodos luminométricos. ● Inmunocromatografía. De éstas las más comúnmente usadas para el diagnóstico rápido de SARS-CoV-2 son los enzimoimmunoanálisis (ELISA) y sobre todo la inmunocromatografía (flujo lateral)..

PRUEBAS DE DETECCIÓN DE ANTÍGENOS

¿Qué detectan? La partícula viral de los coronavirus consiste en una nucleocápside formada por el genoma viral de ARN asociada a proteínas de nucleocápside (N) rodeada de una envoltura compuesta por las proteínas virales espiga (S), de envoltura (E) y de membrana (M). Las pruebas de detección de antígenos (Ag) se basan en la detección de proteínas virales específicas de SARS-CoV-2 en la muestra, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espiga. ¿Cómo y cuándo debe realizarse la prueba? La muestra se obtiene del tracto respiratorio, generalmente de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo, mediante un hisopo, o de esputo y se requiere una correcta recogida en el momento adecuado, como en las pruebas de PCR. Según estudios la carga viral es mayor en esputo y en nasofaringe que en orofaringe^{3,10} y se ha visto que es más alta en la fase aguda de la infección (los primeros 7 días del inicio de la sintomatología) .

¿Qué especificidad y sensibilidad tienen? Hay poco publicado y por el momento los resultados indican baja sensibilidad por lo que en la actualidad no están aprobados^{11,18-19}. Hay una empresa belga que ha desarrollado un test rápido de detección de Ag con una sensibilidad del 60%. El kit fue validado comparando resultados obtenidos por RT-PCR de 231 muestras nasofaríngeas en dos hospitales belgas (University Hospital Laboratory of Brussels y el University Hospital Laboratory of Liège) . ¿Cómo debe interpretarse? La detección del antígeno viral implica replicación activa del virus por lo que un resultado positivo de la prueba indicaría infección actual por SARS-CoV-2. Sin embargo, aunque hay

laboratorios que señalan que no hay reacción cruzada con otros coronavirus humanos y otros virus en sus pruebas, no se puede generalizar que no pueda haber falsos positivos ya que no hay estudios independientes suficientes. Por otra parte, un resultado negativo no indica necesariamente que no haya infección ya que dada la baja sensibilidad hay posibilidad de falsos negativos. La OMS además señala que basados en la experiencia que hay con los TDR de detección de Ag para otros virus respiratorios como influenza, donde los pacientes presentan concentraciones similares de carga viral de influenza en muestras respiratorias similares a las que presentan en COVID-19, la sensibilidad de estos test puede variar entre un 34%-80%^{18,21}. Ventajas - Rapidez y sencillez del test. Se pueden obtener resultados en 15-20 minutos y no requiere infraestructura especializada. - En ámbito hospitalario podría usarse como cribado en pacientes con clínica compatible para aislar y tratar de forma rápida. En caso de negativo pero clínica sugestiva se realizaría PCR. - Valor predictivo positivo bueno: su positividad confirma el caso. Desventajas - Al requerir muestras del tracto respiratorio implica la exposición del personal sanitario para su recogida y riesgo de contagio. - Se desconoce aún la localización para la obtención de muestras más rentable y el momento óptimo con mayor carga viral aunque por los estudios se propone esputo o exudado nasofaríngeo y una vez iniciado los síntomas. - Se necesita personal entrenado para una correcta recogida de la muestra. - Riesgo de falsos negativos por su baja sensibilidad como se ha explicado anteriormente.

TÉCNICAS DE DETECCIÓN DE ANTICUERPOS (IgM/IgG): ¿Qué detectan? Detectan la presencia de anticuerpos IgM e IgG frente SARS-CoV-2 en una muestra de sangre, suero o plasma. Hay TDR que detectan los anticuerpos totales y otros que diferencian entre las IgM e IgG, y pueden detectar aisladamente IgG o IgM o ambas en el mismo kit. ¿Cómo debe realizarse la prueba? Los TDR se realizan en una muestra de sangre capilar obtenida del dedo del paciente. Li et al²² (2020) comparó niveles de anticuerpos de muestras de sangre capilar con muestras de plasma y suero de sangre venosa y no detectaron diferencias en los resultados para 7 casos positivos y 3 casos control negativos. Los kits suelen incluir casetes, una solución tampón o un diluyente, un tubo capilar o pipetas en algunos casos, y además se necesitan guantes, una lanceta, alcohol y gasas. Procedimiento y lectura: Se toma una muestra de sangre capilar del dedo del paciente. Se recoge la muestra con el tubo capilar (o pipeta), se coloca la muestra de sangre en el casete, se añade el tampón o diluyente y se obtiene los

resultados en unos 15 minutos. Hay una banda coloreada de control que debe aparecer marcada para que la determinación sea válida. Si además aparece coloreada la línea M indica positividad de IgM, si aparece la línea de IgG, positividad de IgG y si se marcan ambas líneas, positividad de IgG e IgM.

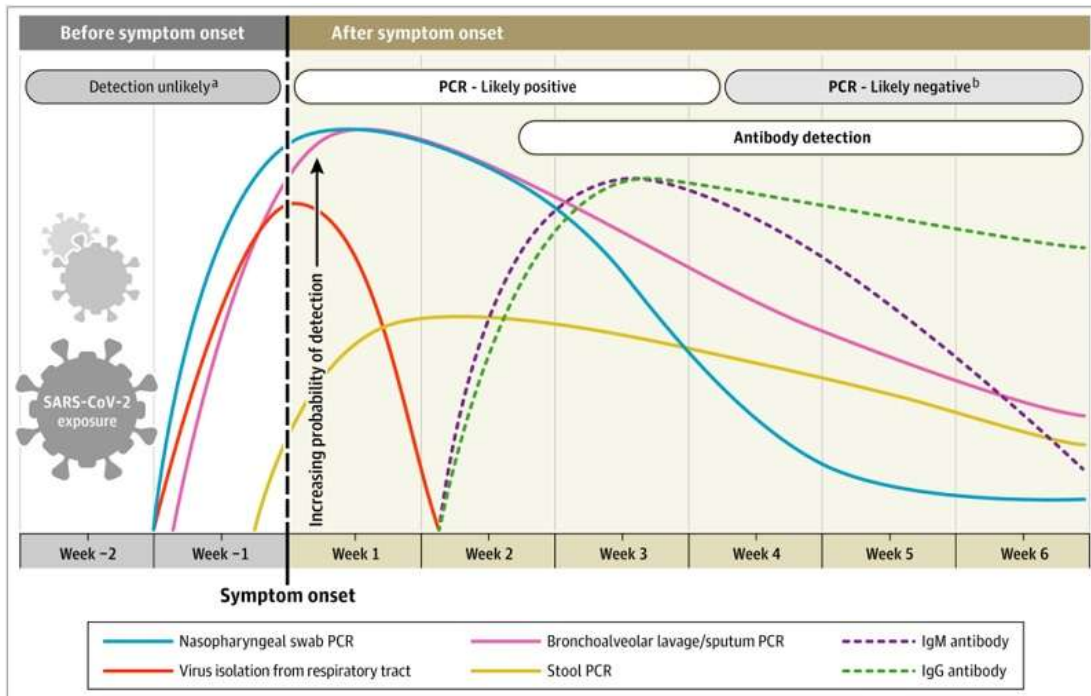
¿Cuándo debe realizarse la prueba? Varios estudios confirman la generación de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 aunque aún no se ha determinado con exactitud cuándo comienzan a elevarse tras el inicio de la clínica y la duración de la inmunidad. Según la Sociedad Española de Inmunología (SEI) tras la infección se generan anticuerpos de tipo IgM y aunque parece que empiezan a elevarse aproximadamente 5-7 días tras la infección, los test los detectan mejor a los 8-14 días. Pasados 15-21 días aparecen los anticuerpos de tipo IgG . Guo et al (2020) analizaron con métodos de inmunoanálisis (ELISA) 208 muestras de plasma de 82 casos confirmados por PCR y 58 casos probables. A día +1 del inicio de síntomas ya se detectaron anticuerpos en algunos pacientes. Sin embargo, en 18 de los 82 casos (22%) confirmados por PCR no se detectó IgM. De esos 18 9 pacientes 13 fueron analizados en los 7 primeros días del comienzo de la clínica por lo que quizás estos pacientes aun no habían desarrollado títulos detectables de IgM. El método de análisis no presentó reacción cruzada entre SARS-CoV-2 y otros coronavirus humanos. Además se estudió una familia con 2 casos y 4 contactos estrechos y se comprobó la utilidad de los anticuerpos en el diagnóstico cuando la clínica es sugerente pero PCR negativa y la existencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes asintomáticos. Zhao et al (2020) analizaron también los niveles de anticuerpos por ELISA en 173 pacientes. A los 7 días de iniciar la clínica sólo el 38.3% dieron positivo, elevándose al 89.3% en la segunda semana. En ambos estudios se comparó la detección de casos por PCR y por anticuerpos y fue mayor con el uso de anticuerpos a partir de los 6-8 días tras el inicio de síntomas. Así mismo en los dos estudios se analizaron los resultados de la combinación de PCR con pruebas serológicas y se vio que aumentaba la sensibilidad en la detección de casos en diferentes fases de la enfermedad. Proponen el uso complementario de las pruebas para una mayor rentabilidad en el diagnóstico de los pacientes. Lou et al (2020) resume en una gráfica los resultados de su estudio sobre la detección de anticuerpos totales, de IgM e IgG, en 80 pacientes diagnosticados por PCR a lo largo del tiempo desde el inicio de los síntomas: Dado que los títulos de anticuerpos no se detectan hasta pasado unos días del inicio de los síntomas es razonable pensar que puede ser de utilidad como diagnóstico

rápido en pacientes con un tiempo medio de evolución de la clínica¹. Este test rápido detecta IgM e IgG a través de un ensayo de lateral flow. Muestran una sensibilidad total de 88.66% y especificidad de 90.63% en un estudio con 397 casos positivos confirmados con PCR y 129 controles negativos. Aunque el antígeno recombinante que se usa es específico de SARS-CoV-2 explican

que no se puede descartar que den falsos positivos ante la presencia de anticuerpos formados contra otros virus respiratorios. Algunos autores estaban afiliados a la empresa. ¿Cómo debe interpretarse? Un resultado positivo indicaría infección por SARS-CoV-2 ya que implica la formación de inmunidad contra ello, sin olvidar que existe la posibilidad de falsos positivos por reacción cruzada con otros coronavirus humanos y otros virus, aunque hay laboratorios que señalan que sus TDR son específicos para el SARS-CoV-2.

Figura 2. Curva de anticuerpos anti Sars CoV2.

Los resultados siempre se deben valorar conjuntamente con la situación clínica y epidemiológica. Falsos negativos: Pueden aparecer si: - Técnica inadecuada de realización del test. - Fallos en los kits. - Fase precoz de la infección con lo que no se han elevado aún los anticuerpos para ser detectados.¹¹ Ventajas: - Rápido y sencillo. Resultados en 15 minutos. - Conlleva una menor exposición al sanitario ya que se requiere una mínima cantidad de sangre capilar. - Puede ser útil cuando el paciente ha iniciado sintomatología pero la PCR es negativa o si se sospecha que la carga viral es baja en el tracto respiratorio superior



pero no es seguro recoger muestra del tracto respiratorio inferior. - Útil para estudiar la epidemiología: casos asintomáticos, personas candidatas a la vacuna cuando la haya, personal sanitario o sociosanitario para la reincorporación al trabajo, para investigar transmisión intrafamiliar. Desventajas: - Hay riesgo de falsos negativos sobre todo en fases precoces de la infección y hay variabilidad en la respuesta IgM e IgG. - Riesgo de falsos positivos si el paciente ha estado expuesto a otros coronavirus . ¿CUÁL ES LA PRUEBA MÁS ADECUADA EN CADA MOMENTO? La técnica de referencia para el diagnóstico de COVID-19 sigue siendo la PCR. A pesar de todos los TDR de detección de antígenos como de anticuerpos que se están desarrollando y usando a nivel mundial está muy discutido a día de hoy su uso como prueba diagnóstica dadas las limitaciones que tienen, sobre todo en cuanto a su sensibilidad. La última recomendación de la OMS es no usar los TDR salvo en el campo de la investigación y en el caso de los anticuerpos también para estudios epidemiológicos . Por el momento los TDR que está facilitando el Ministerio de Sanidad son de detección de anticuerpos totales por lo que su uso es limitado. Pueden ser útiles para conocer si un paciente ha estado en contacto o no con el SARS-CoV-2 aunque no permite conocer en qué fase de la infección está. Si dispusiéramos de TDR que detectan tanto IgM e IgG podría usarse de forma complementaria a la PCR para una mayor sensibilidad en el diagnóstico de los pacientes tal como sugieren varios estudio . ♣ Resto de pacientes: Ninguna prueba (o TDR antigénico que fuera sensible*). o Sintomatología moderada/grave:

PCR. Si es negativa, pero persiste sospecha, repetir PCR. Podrían ser útiles los TDR IgM/IgG. (Un TDR de detección de antígenos sensible* sería de utilidad como cribado inicial en pacientes hospitalarios). — Fase media en casos leves (tras los 7-10 días del inicio de síntomas) o postsintomática: TDR IgM/IgG. — Estudio del estado inmunitario (a partir de 14 días): de interés personal sanitario y sociosanitario para reincorporarse al trabajo, convivientes con inmunodeprimidos, estudios epidemiológicos, posibles candidatos a vacunar cuando haya vacuna: TDR IgM/IgG. *Se considera TDR antigénico sensible si la sensibilidad es > 80%.

CAPITULO III

3. 1 DISEÑO METODOLOGICO:

3.1.1 Tipo de Investigación:

El siguiente trabajo de investigación es de tipo analítico descriptiva y transversal, como su título lo indica, se encarga de describir las características de la realidad a estudiar con el fin de comprenderla de manera más exacta.

3.1.2 Diseño de Investigación:

El diseño empleado para la elaboración de este trabajo, fue el diseño cuantitativo, ya que es importante para el investigador obtener conclusiones estadísticas, que le ayuden a recopilar información para su investigación.

3.1.3 Población:

La población elegida para la realización de este trabajo, fue la que acude a la Caja Nacional de Salud del Departamento de Tarija.

3.1.4 Muestra:

La muestra lo constituyo toda la población con sospecha de covid-19 que acudió al laboratorio en el periodo de estudio.

3.1.5 Tipo de Muestreo:

Por el tipo de investigación no se realizó un muestreo ya que se analizó al total de personas que acudieron al laboratorio con sospecha de covid-19.

3.1.6 Técnicas e Instrumentos:

La técnica utilizada para llevar a cabo esta investigación, fue la recolección de datos de los registros propios de pacientes ingresados a la Caja Nacional de Salud.

Operacionalizacion de la variable

VARIABLE	TIPO	OPERACIONALIZACION	
		ESCALA	DESCRIPCION
COVID-19	CUANTITATIVA	NORMAL	< 1
		ELEVADO	> 1
SEXO	CUALITATIVO	FEMENINO	Según el sexo biológico de la persona
		MASCULINO	
EDAD	CUANTITATIVA	15 - 25	Años cumplidos en el momento de la toma de muestra
		26 - 36	
		37 - 47	
		48 - 58	
PROCEDENCIA	CUALITATIVA	CIUDAD	Según el lugar de habita
		CAMPO	
INMUNOGLOBULINAS	CUANTITATIVA	IgM	< 1 - > 1
		IgG	< 1 - > 1
		IgM - IgG	< 1 - > 1

CAPITULO IV

4.1 ANALISIS E INTERPRETACION DE DATOS

Toda la información recolectada se volcó en base de datos estadísticos los resultados obtenidos fueron anotados en tablas para una mejor comprensión, análisis e interpretación usando frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis de asociación se determinará la razón de productos cruzados “**odds ratio**”.

4.2 PRESENTACION DE RESULTADOS

Para una mayor comprensión los datos fueron presentados en tablas y gráficos.

CAPITULO V

5.1 RESULTADOS

5.1.1 Análisis descriptivo

Gráfico 1. Distribución porcentual de la población de estudio Hospital Obrero. Junio a Septiembre de 2020

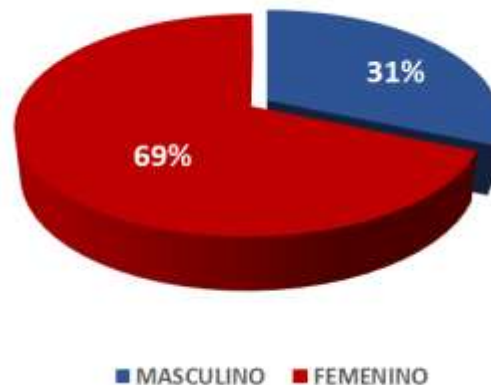
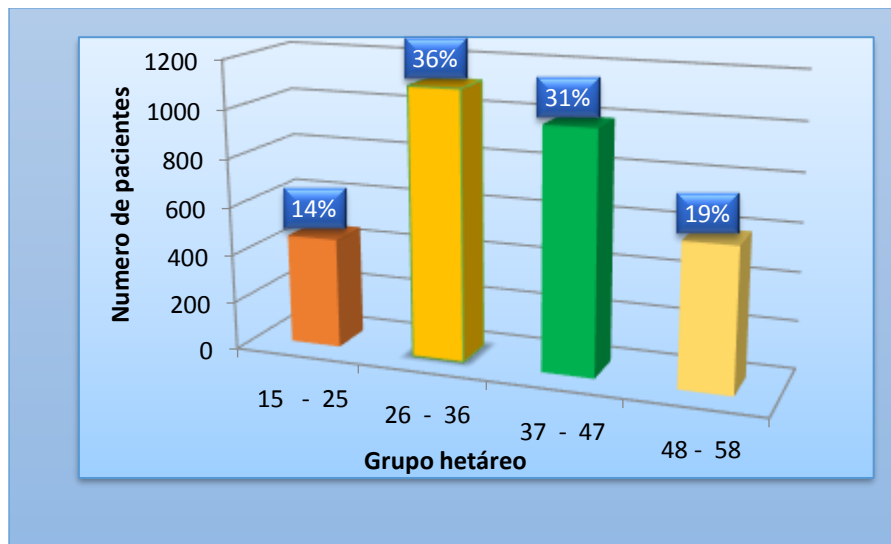


Gráfico 2. Distribución porcentual de la población de estudio según procedencia Hospital Obrero. Junio a Septiembre de 2020



Gráfico 3. Distribución porcentual de la población de estudio Hospital Obrero. Junio a Septiembre de 2020



En el presente gráfico llama la atención que la mayor parte de la población (64%) lo constituyen adultos jóvenes menores de 45 años.

**Tabla 1.- Prevalencia de casos positivos a covid19 según
sexo, procedencia y grupo etáreo.
Hospital Obrero. Junio a Septiembre de 2020**

VARIABLES		REACTIVO	NO REACTIVO	TOTAL
SEXO	<i>MASCULINO</i>	425	567	992
	<i>FEMENINO</i>	720	1445	2165
Total		1145	2012	3157
ROCEDENCIA	<i>CIUDAD</i>	830	1393	2223
	<i>CAMPO</i>	315	619	934
Total		1145	2012	3157
EDAD	<i>15 - 25</i>	128	330	458
	<i>26 - 36</i>	379	733	1112
	<i>37 - 47</i>	428	567	995
	<i>48 - 58</i>	210	382	592
Total		1145	2012	3157

**Tabla 2. Distribución mensual de casos positivos a covid19.
Hospital Obrero. Junio a Septiembre de 2020**

VARIABLES		<i>REACTIVO</i>	<i>NO REACTIVO</i>	<i>TOTAL</i>
MES	<i>JUNIO</i>	10	315	325
	<i>JULIO</i>	10	410	420
	<i>AGOSTO</i>	327	615	942
	<i>SEPTIEMBRE</i>	798	672	1470
Totales		1145	2012	3157

**Tabla 3. Prevalencia de casos reactivos según sexo
Hospital Obrero. Junio a Septiembre de 2020**

SEXO	REACTIVOS	%	NO REACTIVOS	%	TOTAL	%
MASCULINO	425	43%	567	57%	992	100
%	37%		28%		31	
FEMENINO	720	33%	1445	67%	2165	100
%	63%		72%		69	
TOTAL	1145	36	2012	64	3157	100
%	100		100		100	

En esta tabla la podemos apreciar que cerca de la mitad de los hombres tenían infección a covid19 a diferencia de las mujeres que fueron la tercera parte.

Gráfico 4.- Distribución porcentual de casos positivos a covid19 según sexo.

Hospital Obrero. Trimestre Junio-Agosto 2020



Como se observa en la gráfica, prácticamente de cada 3 pacientes infectados 1 es hombre.

TABLA N°4

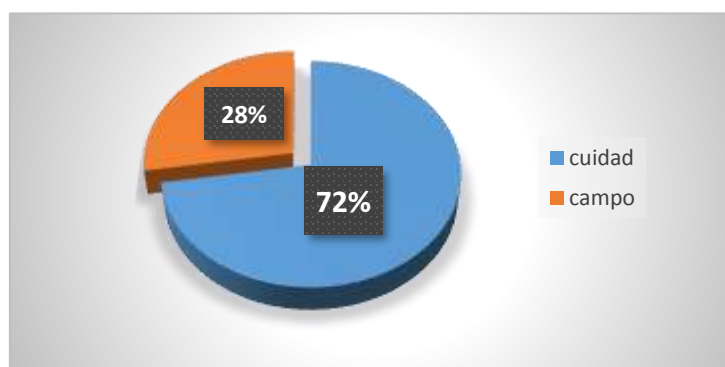
Prevalencia de casos reactivos covid-19 según la procedencia

	REACTIVOS	%	NO REACTIVOS	%	TOTAL	%
CIUDAD	830	37%	1393	63%	2223	100
%	72%		66%		70%	
CAMPO	315	34%	619	66%	934	100
%	28%		34%		30%	
TOTAL	1145	36%	2012	64%	3157	100
%	100		100		100	

La prevalencia de casos reactivos covid - 19 en la ciudad fue un 72% y en el campo fue un 28% dentro del periodo de junio a septiembre 2020 en la caja nacional de salud Tarija.

Gráfico 5.- Distribución porcentual de casos positivos a covid19 según procedencia.

Hospital Obrero. Trimestre Junio-Septiembre 2020



Como se observa, la cuarta parte de la población positiva a covid 19 proviene del área

Tabla N° 6

Prevalencia de casos reactivos covid-19 según la edad

EDAD	REACTIVOS	%	NO REACTIVOS	%	TOTAL	%
15 - 25	128	28%	330	72%	458	100
%	11%		17%		15%	
26 - 36	379	34%	733	66%	1112	100
%	34%		36%		35%	
37 - 47	428	43%	567	57%	995	100
%	37%		28%		31%	
48 - 58	210	35%	382	65%	592	100
%	18%		19%		19%	
TOTAL	1145	39%	2012	61%	3157	100
%	100		100		100	

Los datos que toman mayor relevancia son los que se encuentran en las edades de 26-36 años con un 34% y los de 37-47 años con un 37% dentro del periodo de junio a septiembre 2020.

Gráfico 6.- Distribución porcentual de casos positivos a covid19 según edad.

Hospital Obrero. Trimestre Junio-Septiembre 2020

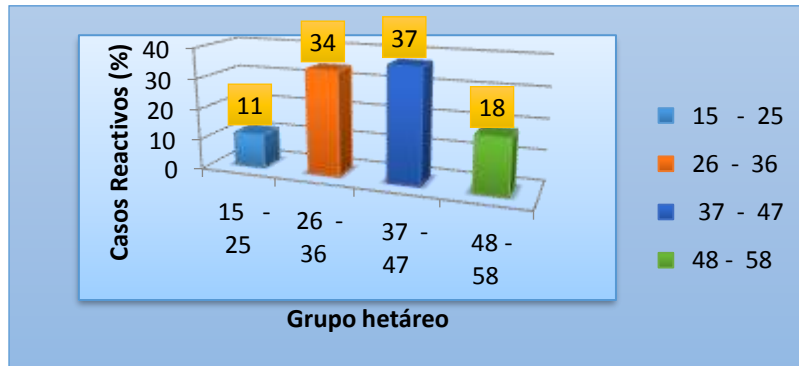


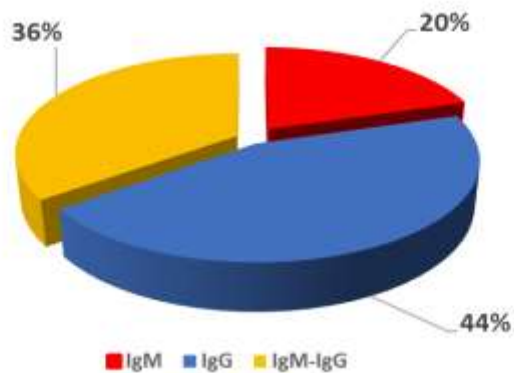
Tabla N° 7

Prevalencia de casos reactivos covid-19 según el mes

MES	REACTIVOS	%	NO REACTIVOS	%	TOTAL	%
JUNIO	10	3%	315	97%	325	100
%	1%		16%		10%	
JULIO	10	3%	410	97%	420	100
%	1%		20%		13%	
AGOSTO	327	35%	615	65%	947	100
%	29%		31%		30%	
SEPTIEMBRE	798	54%	672	46%	1470	100
%	70%		33%		47%	
TOTAL	1145	31%	2012	69%	3157	100
%	100		100		100	

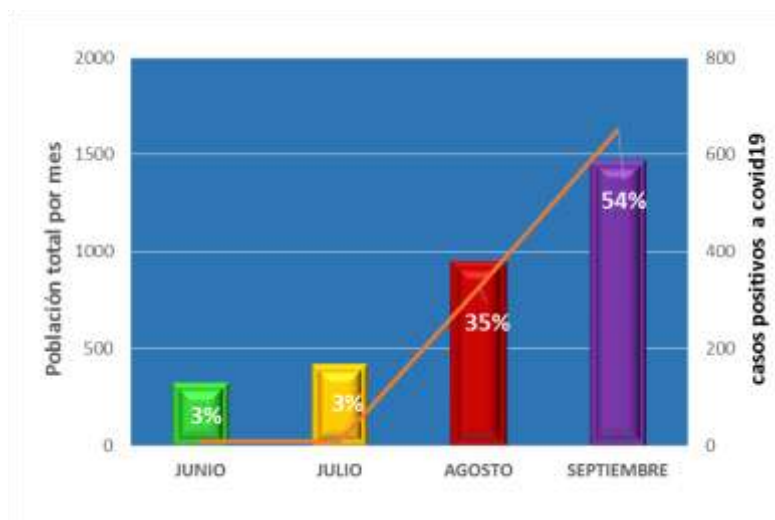
Podemos apreciar que el mes de septiembre es el más afectado arrojando un 70% de personas que asistieron a la caja nacional de salud Tarija.

**Gráfico 7.- Distribución porcentual de casos positivos a covid19 según mes.
Hospital Obrero. Trimestre Junio-Septiembre 2020**



El gráfico muestra que cerca de la mitad (44%) de los casos positivos se encontraban cursando una infección aguda reciente (IgM positiva).

**Gráfico 8.- Porcentaje de casos positivos a covid19 según tipo de inmunoglobulina detectada
Hospital Obrero. Trimestre Junio-Septiembre 2020**



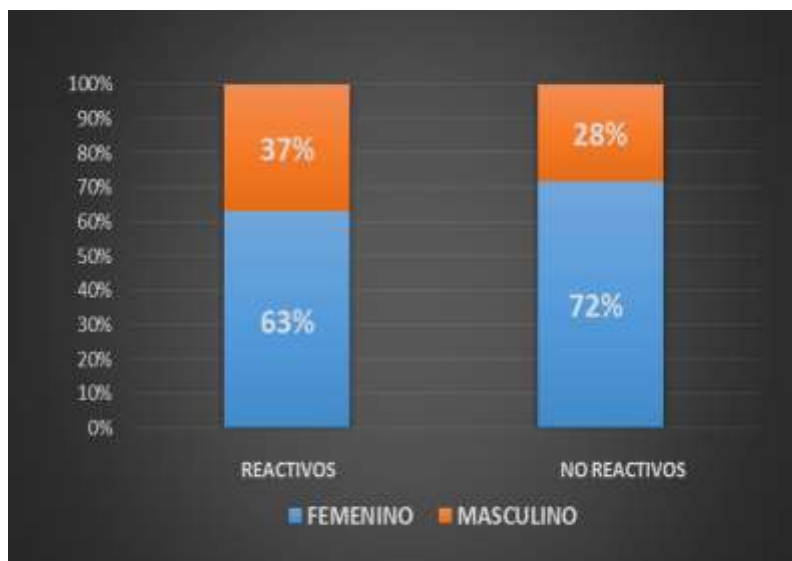
El gráfico muestra como hubo un crecimiento acelerado de los casos positivos a covid19 en el mes de agosto comparado con los 2 meses anteriores.

Tabla N° 8
Reactividad IgM, IgG, IgM-IgG según sexo
Hospital Obrero. Trimestre Junio-Septiembre 2020

SEXO	IgG	%	IgM	%	IgM-IgG	%	Total	%
Femenino	140	19%	366	51%	214	30%	720	100
%	60%		72%		53%			
Masculino	92	22%	144	34%	189	44%	425	100
%	40%		28%		47%			
Total	232	20%	510	44%	403	36%	1145	100
%	100		100		100			

La reactividad de IgM en la población masculina ocupa la cuarta parte, mientras que la población femenina la reactividad de IgG fue más de la tercera parte.

5.2 Análisis de asociación entre la variable sexo y la infección por covid19



SEXO	REACTIVOS	NO REACTIVOS
FEMENINO	A 720	B 1445
MASCULINO	C 425	D 567

Se obtuvo una razón de productos cruzados de **OR= 0.7**

Siendo el resultado no mayor a 1, nos indica que en este estudio la probabilidad de presentar la infección por covid19 es la misma en hombres y mujeres.

5.3 Análisis de asociación entre la variable procedencia y la infección por covid19

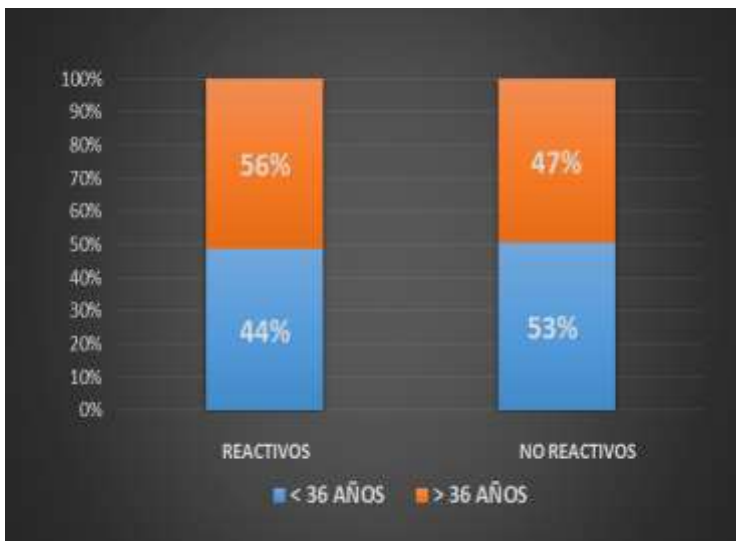


PROCEDENCIA	REACTIVOS	NO REACTIVOS
CIUDAD	A 830	B 1393
CAMPO	C 315	D 619

Se obtuvo un valor de **OR=1,2**

El resultado muestra que existe un grado de asociación entre la procedencia (ciudad) y la probabilidad de tener infección por covid19, entendiendo que por cada 22 personas infectadas 12 provienen de la ciudad.

5.4 Análisis de asociación entre la variable edad y la infección por covid19



EDAD	REACTIVOS	NO REACTIVOS
< 37 AÑOS	A 507	B 1063
> 37 AÑOS	C 638	D 949

Se obtuvo un valor de **OR= 0.7**

El resultado nos indica que ambos grupos etareos existe igual probabilidad de presentar la infección.

CAPITULO VI

DISCUSIÓN

La mayor prevalencia de casos en el sexo femenino se contradice con la literatura internacional en la que se reporta que la mayor prevalencia se da en hombres explicada por la presencia de mayor cantidad de receptores de la ECA2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2) en pulmón, riñones, corazón y testículos. Este resultado podría explicarse por las actividades inherentes al sexo que exponen más a las mujeres al contagio por covid19 (concurencia lugares de aglomeración de personas como mercados, farmacias, etc). Cabe mencionar que un resultado similar fue reportado por un estudio realizado en el personal del Hospital San Juan de Dios de nuestra ciudad³⁹.

En cuanto a la procedencia la diferencia de casos es notable, donde la mayoría se encuentra en la ciudad es lógico pensar que las aglomeraciones y concentración excesiva nos llevará a tener un resultado más alarmante lo que obliga a las autoridades a tomar medidas y estrategias favorables a corto plazo. A diferencia del área rural que por sus características geográficas en las cuales muchas viviendas se encuentran distancias y no existen aglomeraciones.

Respecto al periodo de infección en la que se encontraban los pacientes, la quinta parte ya había superado la infección (con reactividad sólo a la IgG) con una evolución de por lo menos 2 meses y aparentemente asintomática o con síntomas leves. Por otra parte cerca de la mitad de los casos positivos lo fueron sólo a la IgM cursando por tanto una infección aguda activa, este hallazgo fue muy importante ya que estos pacientes al ser más infecciosos deben ser aislados por 14 a 21 días para evitar más contagios. Este resultado es diferente al encontrado en el mismo estudio realizado en el personal del HRSJDD en el cual la mayoría de los casos presentaron reactividad a ambas inmunoglobulinas lo que es comprensible puesto que al ser la primera línea de atención a pacientes positivos asintomáticos cursaban un mes o más de evolución de la infección.

CAPITULO VII

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos recogidos de las variables sexo, edad y procedencia y realizando un análisis estadístico, porcentual y de proporción basándome en tablas y gráficos para su estudio, podemos afirmar lo siguiente:

- La reactividad de acuerdo al sexo en porcentaje mostro preferencia al género femenino afectando una tercera parte de su población, a diferencia del género masculino que fue menor en concurrencia y en reactividad a covid 19.
- Cerca de la cuarta parte (24%) de los casos positivos a covid19 provenían del área rural.
- En cuanto a la edad la población más afectada que asistió al laboratorio del hospital obrero se encuentra en un rango menor a 48 años.
- Más de la tercera parte (36%) de la población de estudio presento infección a covid19.
- Aproximadamente la mitad (44% positiva a IgM) de la población se encuentra en curso de la infección.
- Sólo se encontró asociación entre la variable procedencia con la infección por covid19 (OR=1,2) y no así con la edad o el sexo.

5.2 RECOMENDACIONES

- Implementación de prueba de Biología molecular como ser la RT-PCR para dar un diagnóstico temprano y exacto de la infección por covid19.
- Realizar más estudios de prevalencia en los que se incluyan otros grupos etareos como ser niños y adultos mayores de 60 años.
- Reforzar y socializar las políticas y medidas de prevención tanto en el área urbana como rural ya que se observa una elevada prevalencia en ambos sectores.
- Es necesario realizar más estudios en los cuales se incorpore el diagnóstico mediante biología molecular para establecer la prevalencia real puesto que se ha observados resultados falso positivos y falso negativos en el empleo de otros test diagnósticos como pruebas rápidas o ELISA.