Guía de acción para distintos escenarios en tiempos de COVID

v.27.07.21

Autores del presente documento:

Médicos cirujanos:

Dra. Adriana Quezada (México)
Dr. Patricio Villarroel (Chile)
Dr. Manuel Aparicio Alonso (México)
Dra. Patricia Callisperis (Bolivia)
Dra. Viviane Brunet (México)

Asesoría científica:

Dra. Karina Acevedo-Whitehouse (México)
Dra. Roxana Bruno (Argentina)

Asesoría legal:

Lic. Derecho Lorenia Trueba Almada (México)

Derechos legales

Guía de acción para distintos escenarios en tiempos de COVID v.27.07.21 por Akasha ConCiencia cuenta con licencia Internacional Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0.

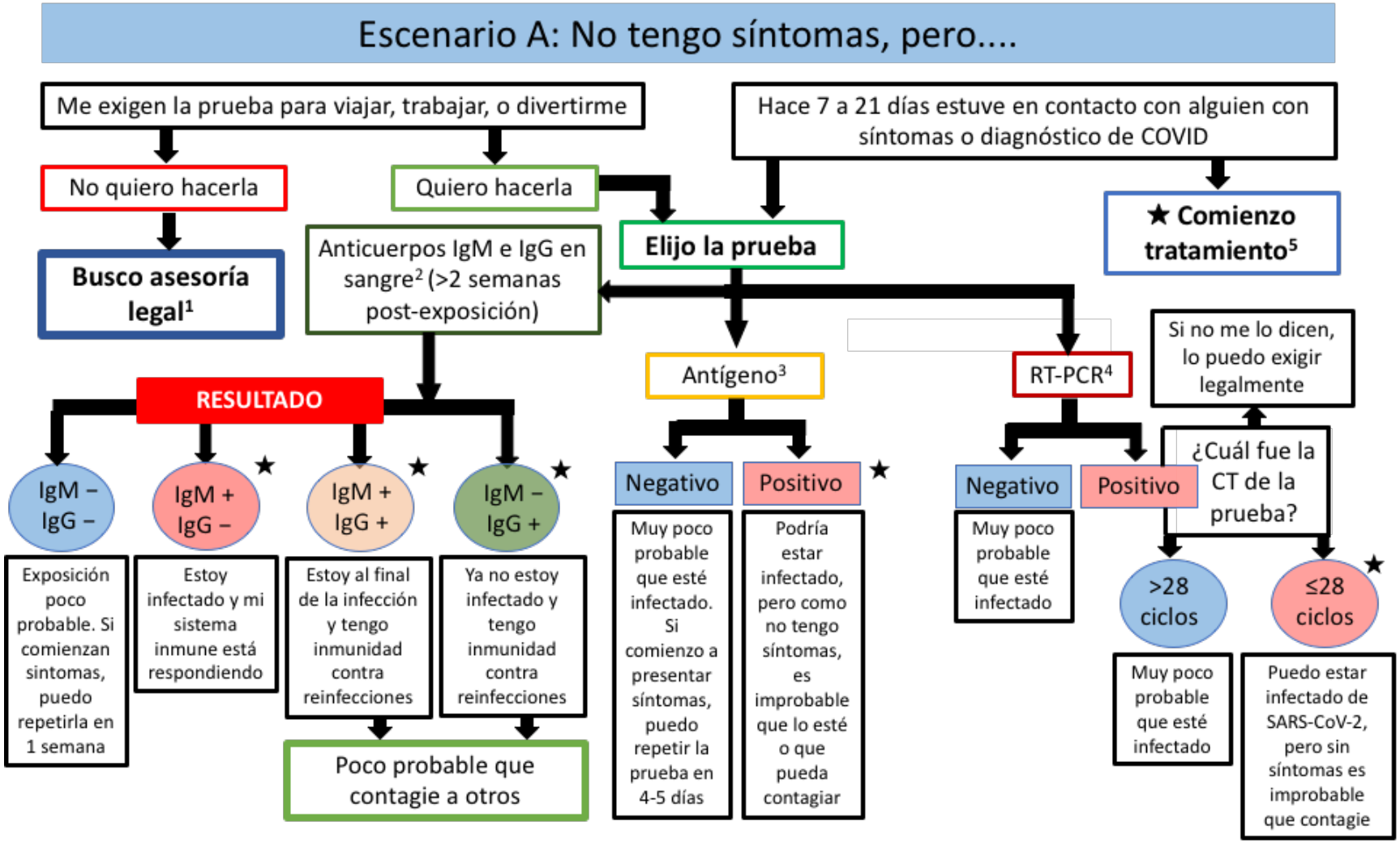
Este documento está protegido por una licencia de Creative Commons: Atribución/Reconocimiento-SinDerivados 4.0 Internacional

Uso de material y deslinde de responsabilidad

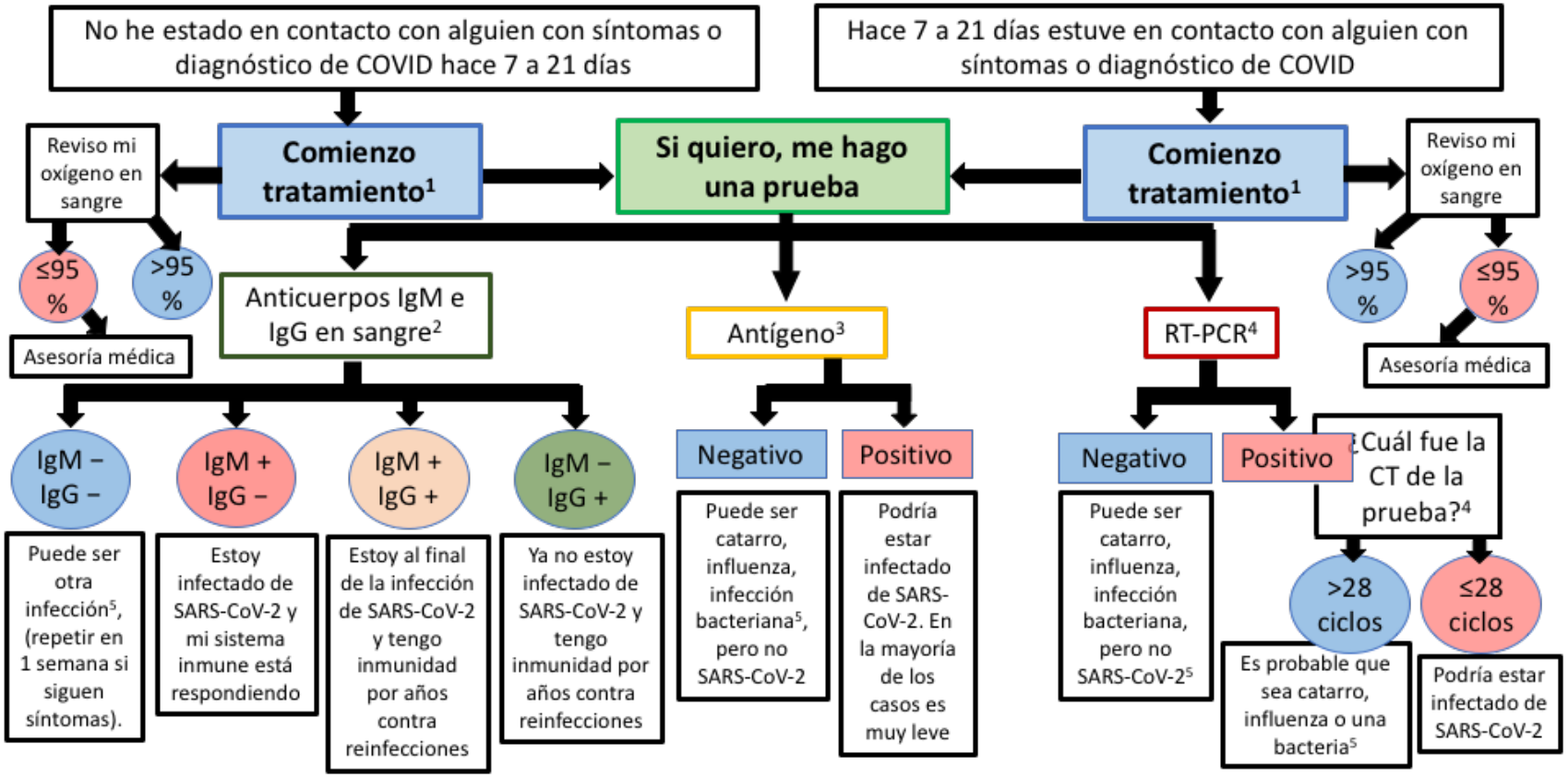
- Este material fue elaborado con base en información científica y evidencia clínica públicamente disponible al 27 de julio de 2021.
- El material contenido en el presente documento es la presentación sistemática de información verificada que pudiera servir para apoyar la toma de decisiones informadas en materia lega y/o médica por parte del interesado, sus médicos y asesores legales.
- El material contenido en el presente documento no pretende ser un sustituto de consulta médica, ni de asesoría legal de carácter profesional.
- La información sobre tratamientos médicos que en este documento se presenta fue revisada por médicos cirujanos con base en su formación profesional y a su experiencia en el tratamiento de pacientes con COVID-19 y con efectos adversos a la vacunación.
- El uso de la información contenida en el presente documento, su interpretación y la toma de decisiones derivadas de estas son responsabilidad de quienes las utilizan. Por consiguiente, los autores del presente documento se deslindan de cualquier responsabilidad que pudiera resultar, de manera directa o indirecta, de la toma de decisiones de quienes hagan uso de este.
- El presente documento puede ser reproducido y distribuido, íntegramente y sin alteraciones o modificaciones, de manera gratuita y sin fines de lucro a quienes estén interesados.
- El material y la información contenida en el presente documento puede ser traducido a otros idiomas, siempre y cuando sea utilizado para los mismos fines y con las condiciones aquí expuestos, sin necesidad de informar a los autores al respecto. Si se llega a traducir este documento, ya sea en su totalidad o en parte, debe de indicar explícitamente que se trata de una traducción y que los autores de este documento se deslindan de cualquier error o inexactitud en la traducción que llegase a ocurrir.
- Ninguno de los autores obtuvo un beneficio económico por la realización de este material, ni utilizó fondos públicos o de instituciones privadas de ningún tipo para su elaboración, que hubieran podido comprometer su neutralidad y crear conflicto de interés respecto de su contenido.
- Todos los autores manifiestan que no tienen ningún conflicto de interés en relación con la información presentada en este documento.

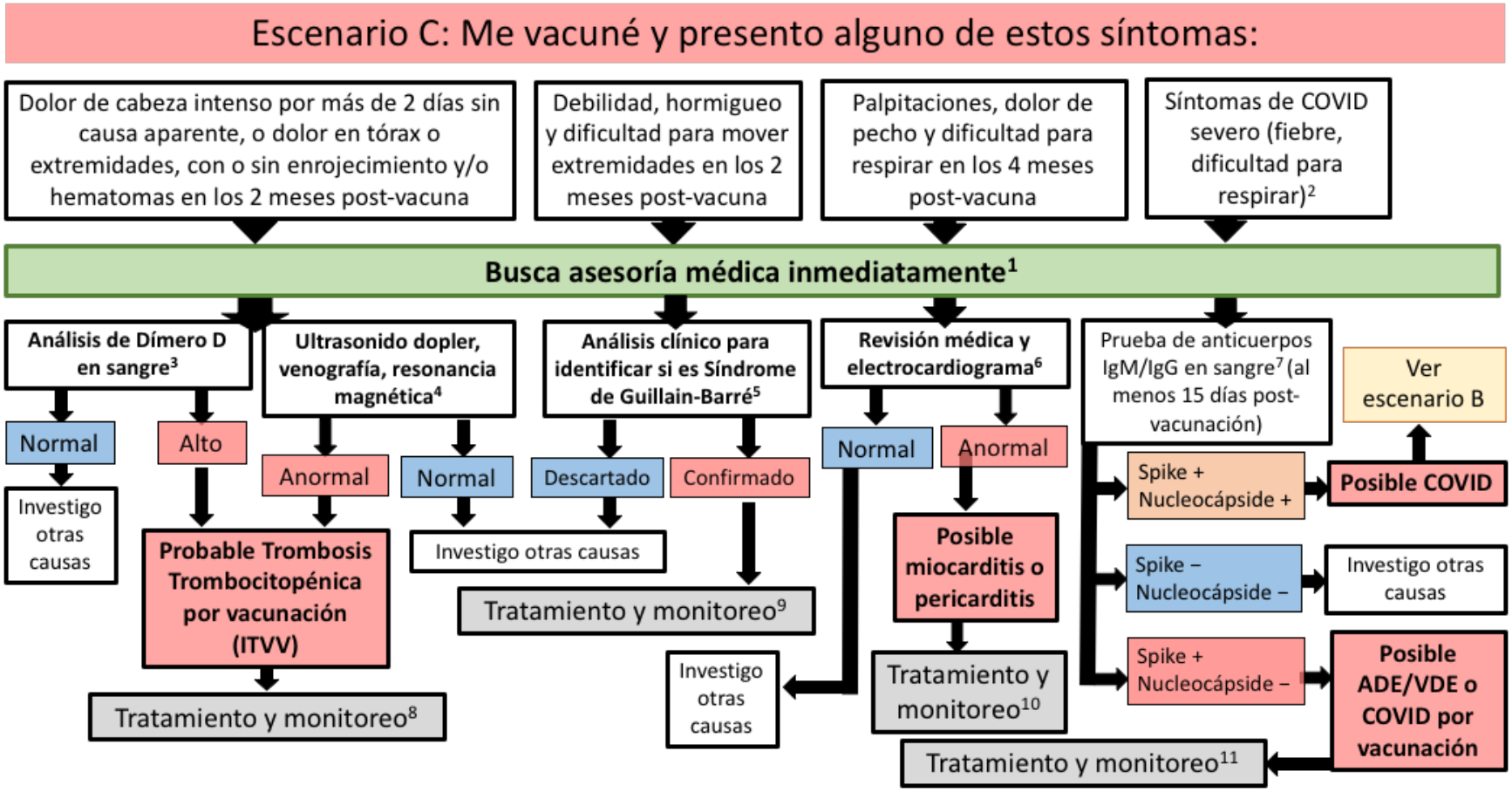
Índice

- Escenario A. No tengo síntomas, pero me piden que me haga una prueba 4
- Escenario B. Tengo tos, fiebre, dolor de cabeza, cansancio, anosmia y ageusia 5
- Escenario C. Me vacuné y presento alguno de estos síntomas 6
- Escenario D. Salí positivo en la prueba y me dicen que tengo la variante Delta, Lamda, o cualquier otra variante nueva 7
- Escenario E. Me están presionando para que me vacune y no sé si es riesgoso 8
- Notas del Escenario A 9
- Notas del Escenario B 13
- Notas del Escenario C 21
- Notas del Escenario D 29
- Notas del Escenario E 31
- Referencias 48

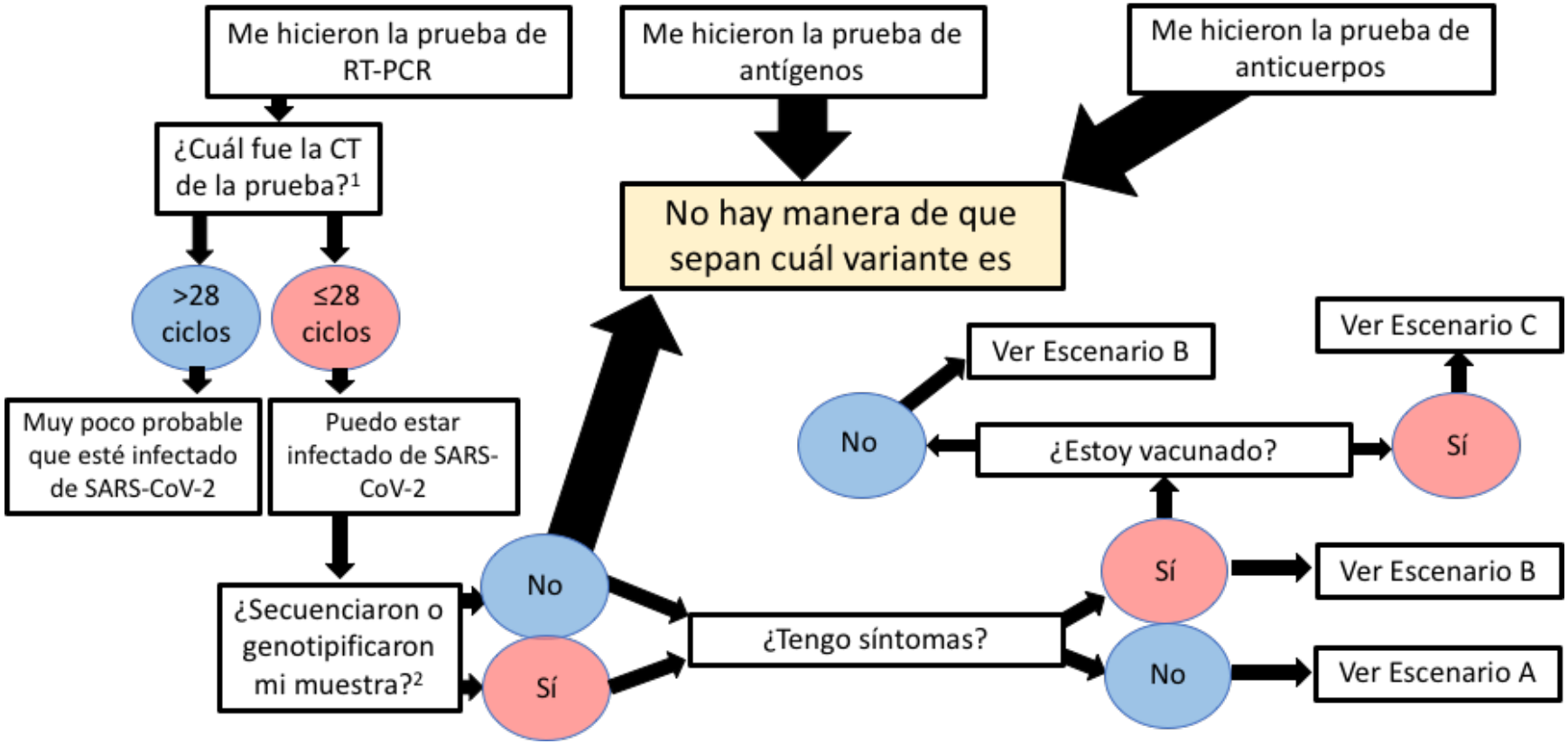

Escenario A: No tengo síntomas, pero....
Me exigen la prueba para viajar, trabajar, o divertirme
No quiero hacerla
Busco asesoría legal[1]
Quiero hacerla
Hace 7 a 21 días estuve en contacto con alguien con síntomas o diagnóstico de COVID
★ Comienzo tratamiento[5]
Elijo la prueba
Anticuerpos IgM e IgG en sangre[2] (>2 semanas post-exposición)
RESULTADO
IgM – IgG –
Exposición poco probable. Si comienzan sintomas, puedo repetirla en 1 semana
IgM + IgG – ★
Estoy infectado y mi sistema inmune está respondiendo
IgM + IgG + ★
Estoy al final de la infección y tengo inmunidad contra reinfecciones
IgM – IgG + ★
Ya no estoy infectado y tengo inmunidad contra reinfecciones
Poco probable que contagie a otros
Antígeno[3]
Negativo
Muy poco probable que esté infectado. Si comienzo a presentar síntomas, puedo repetir la prueba en 4-5 días
Positivo ★
Podría estar infectado, pero como no tengo síntomas, es improbable que lo esté o que pueda contagiar
RT-PCR[4]
Negativo
Muy poco probable que esté infectado
Positivo
¿Cuál fue la CT de la prueba?
>28 ciclos
Muy poco probable que esté infectado
≤28 ciclos ★
Puedo estar infectado de SARS-CoV-2, pero sin síntomas es improbable que contagie
Si no me lo dicen, lo puedo exigir legalmente

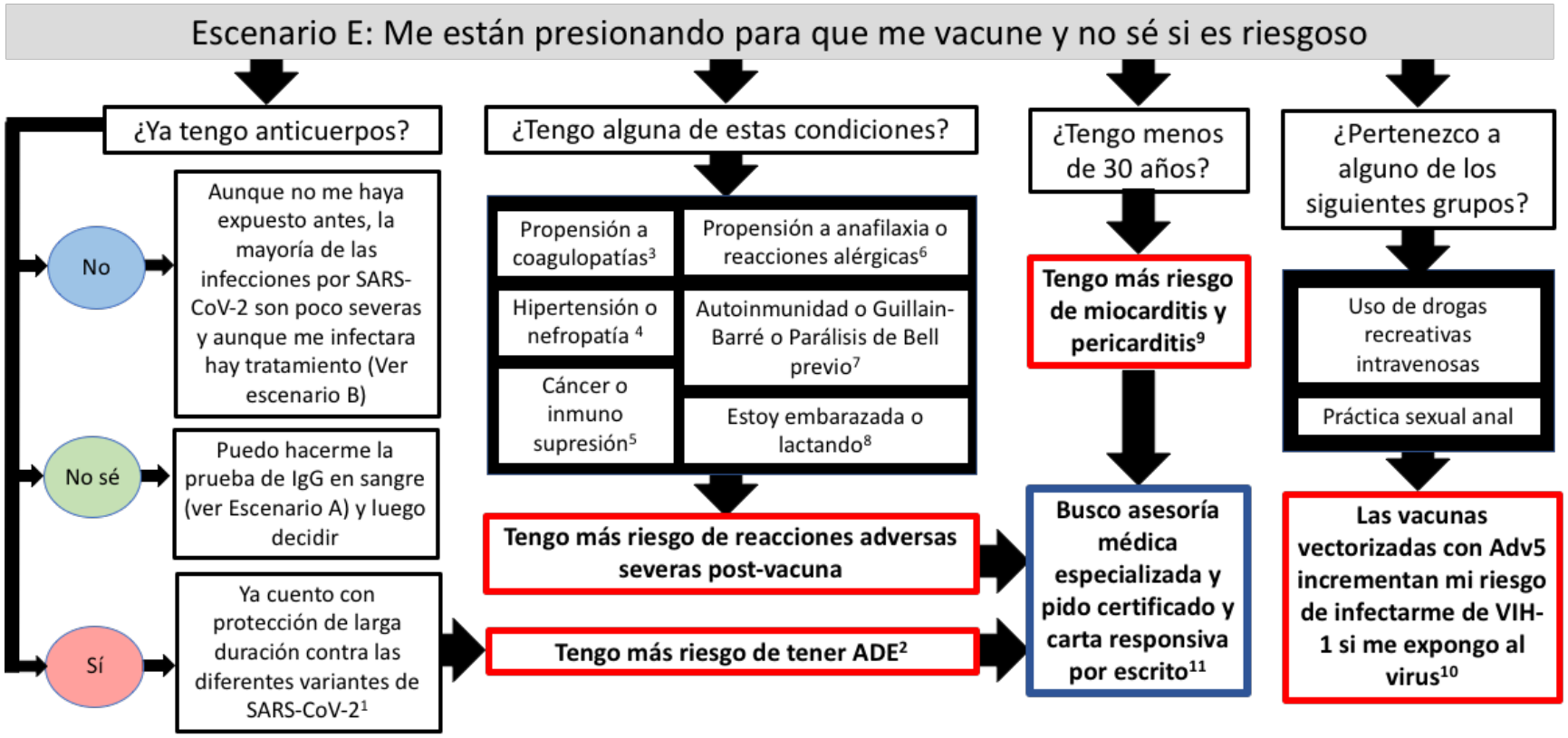
Escenario B: Tengo tos, fiebre, dolor de cabeza, cansancio, anosmia y ageusia




Escenario C: Me vacuné y presento alguno de estos síntomas:
Dolor de cabeza intenso por más de 2 días sin causa aparente, o dolor en tórax o extremidades, con o sin enrojecimiento y/o hematomas en los 2 meses post-vacuna
Debilidad, hormigueo y dificultad para mover extremidades en los 2 meses post-vacuna
Palpitaciones, dolor de pecho y dificultad para respirar en los 4 meses post-vacuna
Síntomas de COVID severo (fiebre, dificultad para respirar)2
Busca asesoría médica inmediatamente1
Análisis de Dímero D en sangre3
Normal
Investigo otras causas
Alto
Probable Trombosis Trombocitopénica por vacunación (ITVV)
Tratamiento y monitoreo8
Ultrasonido dopler, venografía, resonancia magnética4
Anormal
Normal
Investigo otras causas
Análisis clínico para identificar si es Síndrome de Guillain-Barré5
Descartado
Confirmado
Tratamiento y monitoreo9
Revisión médica y electrocardiograma6
Normal
Investigo otras causas
Anormal
Posible miocarditis o pericarditis
Tratamiento y monitoreo10
Prueba de anticuerpos IgM/IgG en sangre7 (al menos 15 días post-vacunación)
Spike + Nucleocápside +
Posible COVID
Ver escenario B
Spike – Nucleocápside –
Investigo otras causas
Spike + Nucleocápside –
Posible ADE/VDE o COVID por vacunación
Tratamiento y monitoreo11

Escenario D: Salí positivo en la prueba y me dicen que tengo la variante Delta, Lamda, o cualquier otra variante nueva




Escenario E: Me están presionando para que me vacune y no sé si es riesgoso
¿Ya tengo anticuerpos?
No
Aunque no me haya expuesto antes, la mayoría de las infecciones por SARS-CoV-2 son poco severas y aunque me infectara hay tratamiento (Ver escenario B)
No sé
Puedo hacerme la prueba de IgG en sangre (ver Escenario A) y luego decidir
Sí
Ya cuento con protección de larga duración contra las diferentes variantes de SARS-CoV-2[1]
¿Tengo alguna de estas condiciones?
Propensión a coagulopatías[3]
Propensión a anafilaxia o reacciones alérgicas[6]
Hipertensión o nefropatía [4]
Autoinmunidad o Guillain-Barré o Parálisis de Bell previo[7]
Cáncer o inmuno supresión[5]
Estoy embarazada o lactando[8]
Tengo más riesgo de reacciones adversas severas post-vacuna
Tengo más riesgo de tener ADE[2]
¿Tengo menos de 30 años?
Tengo más riesgo de miocarditis y pericarditis[9]
Busco asesoría médica especializada y pido certificado y carta responsiva por escrito[11]
¿Pertenezco a alguno de los siguientes grupos?
Uso de drogas recreativas intravenosas
Práctica sexual anal
Las vacunas vectorizadas con Adv5 incrementan mi riesgo de infectarme de VIH-1 si me expongo al virus[10]

Notas del Escenario A

1. En la mayoría de los países no es legal que te obliguen a realizarte una prueba diagnóstica invasiva y de carácter no aprobado, que tú no desees realizarte y, menos, el que te condicionen a que sin la prueba no puedes trabajar o entrar en un establecimiento público. Consulta la nota 10 del Escenario E para tener más información al respecto.

2. La prueba de detección de anticuerpos en sangre se realiza para determinar si has sido expuesto a algo en particular, o si actualmente estás infectado. En el caso de COVID-19, la prueba que más comúnmente se realiza detecta dos tipos de anticuerpos (IgM e IgG) contra la proteína Spike del virus SARS-CoV-2. La prueba es bastante específica y sensible (Guo et al. 2020), aunque puede variar de acuerdo a su implementación (Deeks et al. 2020). De tener anticuerpos implica que has estado expuesto al virus. Aproximadamente una semana después de una infección natural, producimos IgM, que son anticuerpos generales, menos específicos, y a partir de la segunda semana comenzamos a producir IgG, que son anticuerpos mucho más específicos contra el "agente invasor" (Abbas et al 2020; Cohen et al. 2021). Aunque los anticuerpos disminuyan gradualmente con el tiempo en la sangre (esto es normal; Cohen et al. 2021), su presencia implica que generaste memoria inmune y tienes células de memoria listos para volver a producir anticuerpos si vuelves a enfrentarte al virus (Woolsey et al. 2021). Al generar esa memoria de manera natural, tienes protección contra reinfecciones y muy alta posibilidad de estar protegido contra otras variantes de SARS-CoV-2 (Cele et al. 2021; Tea et al. 2021; Wall et al. 2021), así como contra otros coronavirus (Lipstich et al. 2020). Es una prueba cuantitativa (te permite saber la cantidad de anticuerpos que tienes contra un microorganismo patógeno específico) y la positividad se determina con un umbral de corte (Ohst et al. 2018). Arriba de este umbral, eres positivo.

3. La prueba de antígeno es una prueba cualitativa (la respuesta que te darán es "positivo" o "negativo"). La prueba es comercial (en algunos países puedes comprar el "kit" comercial y en otros te aplican la prueba en un centro autorizado) y se basa en una detección de un fragmento de la proteína Spike del virus SARS-CoV-2 en la muestra que te hayan tomado. Este fragmento se llama "antígeno". En el *pozito* del kit donde se pone la muestra ya está presente el anticuerpo. Si tienes el antígeno, entonces hay una reacción colorimétrica que te indica esa presencia, y la prueba se considera positiva. Es una prueba con alta sensibilidad y alta especificidad en personas con síntomas característicos de COVID-19 pero baja sensibilidad y baja especificidad en casos asintomáticos (Fernández-Montero et al. 2021), por lo que puede haber falsos positivos y falsos negativos.

4. La prueba diagnóstica de RT-PCR es una prueba basada en la Reacción en Cadena de la Polimerasa que se aplica en el material genético que se extrajo de una muestra nasofaríngea u orofaríngea. Dicha prueba, aprobada por la OMS en enero de 2020 y adoptada por casi todos los países del mundo, se centra en determinar si están presentes en la muestra de 1 a 3 fragmentos pequeñitos del genoma de SARS-CoV-2 (Corman et al. 2020). La prueba se corre por determinado número de ciclos, y en donde se determina que está presente el fragmento que estamos buscando, se denomina umbral de corte (CT, por sus siglas en inglés) (Mackay et al. 2002). Entre más alto es el CT, significa que se corrieron más ciclos para poder encontrar ese fragmento y, por lo tanto, que la cantidad que había en la muestra era minúscula (ver Kurkela et al. 2010). El problema de correr demasiados ciclos es que podría no ser relevante el encontrar esos fragmentos. Estudios realizados desde abril de 2020 mostraron que, si se usan más de 28 ciclos, la probabilidad de que no tenga virus viable (es decir, que pueda replicar ni contagiarse) es altísima, en más del 96% de los casos (Bullard et al. 2020; Jafaar et al. 2020; LaScola et al. 2020). En otras palabras, si se corren más de 28 ciclos, es altamente probable que se trate de falsos positivos, desde el punto de vista clínico y epidemiológico. Las personas que tengan una prueba positiva en la que la CT fue de más de 28, muy probablemente no sean positivos. Los laboratorios no suelen indicar la CT a menos de que se les pida explícitamente. Tienen registros, por ley, de todas las pruebas que se corren, y los datos de la CT quedan guardados, así que pueden ser solicitados y si no los quiere entregar el laboratorio, se puede recurrir a asesoría legal.

5. Con base en múltiples estudios científicos, ahora se sabe que existen tratamientos preventivos para pacientes expuestos al virus, o en pacientes sin síntomas, que son seguros y efectivos. El uso (y la efectividad) de estos tratamientos depende de la fisiología, historia clínica y resultados de laboratorio de cada paciente, por lo que es recomendable que se realice siempre bajo supervisión médica.

   Algunos de los fármacos y químicos que han demostrado ser efectivos para evitar el contagio o evitar la presentación de signos y síntomas en personas que sin síntomas son positivos en la prueba RT-PCR, de antígeno o de anticuerpos, sin afectar la generación de respuestas inmunes adecuadas en los pacientes, son los siguientes:

   - Ivermectina
   - Antiinflamatorios no esteroideas
   - Vitamina C
   - Vitamina D
   - Sulfato de Zinc
   - Melatonina

- Quercitina
- Glutation
- Solución de dióxido de cloro (CDS)

Los protocolos para el uso de estos fármacos, suplementos y químicos, que deben administrarse con base en el estado del paciente, su historia médica y análisis clínicos, y su fisiología en el momento del padecimiento, se pueden encontrar en https://akashaconciencia.org/protocolos_medicos/, así como los artículos científicos en los que se basan estos protocolos.

El uso y recomendación de cualquiera de estos fármacos, suplementos y químicos para el tratamiento preventivo y tratamiento clínico de pacientes COVID-19 por parte de médicos está avalado por la declaración de Helsinki, que establece que en los casos en los que las intervenciones probadas para tratar exitosamente a un paciente no existen o no han sido autorizadas, o en el caso de que otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico puede contar con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, para utilizar intervenciones que no han sido oficialmente comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento.

Pueden encontrar la carta de Consentimiento Informado para pacientes en
https://akashaconciencia.org/protocolos_medicos/

Con base en la experiencia de los médicos que redactaron esta sección, se proponen algunos protocolos como guía médica para la prevención de infección por SARS-CoV-2 en pacientes con altas posibilidades de exposición al virus y en personas sin síntomas que pudieron haber sido expuestos al virus (Cuadro 1). No se recomienda, bajo ningún motivo, la automedicación.

Cuadro 1. Recomendación de tratamiento para pacientes sin síntomas, expuestos o posiblemente expuestos al virus. Se basa en la experiencia clínica de los médicos autores del presente documento.

Resultado de la prueba	Fármacos, suplementos y químicos	Notas, precauciones y excepciones al tratamiento
IgM-, IgG-	Vitamina C, Vitamina D, Sulfato de zinc, Melatonina, quercitina, CDS protocolo preventivo	La vitamina C, D y la melatonina deben ser tomadas por la noche (dos horas después de la última toma). Medidas higiénico-dietéticas: baño diario con estropajo, cambio de ropa diaria, cambio de ropa de cama cada tercer día, tomar baños de sol por mínimo 30 minutos. Evitar Lácteos, Harinas y Azúcares.
IgM+, IgG-	Ivermectina, antiinflamatorios no esteroideos, vitamina C, vitamina D, sulfato de zinc, melatonina, quercitina, CDS (Protocolo preventivo o F) glutation	La vitamina D y la melatonina deben ser tomadas por la noche. El glutatión y la vitamina C deben ser tomadas 2 horas después de la última toma de CDS. El CDS no debe administrarse a pacientes con favismo (deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, G6PD). Medidas higiénico-dietéticas: baño diario con estropajo, cambio de ropa diaria, cambio de ropa de cama cada tercer día, tomar baños de sol por mínimo 30 minutos. Evitar Lácteos, Harinas y Azúcares.
IgM+, IgG+	Vitamina C, vitamina D, melatonina, quercitina CDS (Protocolo C).	La vitamina C, D y la melatonina deben ser tomadas por la noche. La vitamina C debe ser tomada 2 horas después de la última toma de CDS. El CDS no debe administrarse a pacientes con favismo (deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, G6PD). Medidas higiénico-dietéticas: baño diario con estropajo, cambio de ropa diaria, cambio de ropa de cama cada tercer día, tomar baños de sol por mínimo 30 minutos. Evitar Lácteos, Harinas y Azúcares.
RT-PCR + (< 28 ciclos)	Ivermectina, antiinflamatorios no esteroideos, vitamina C, vitamina D, sulfato de zinc, melatonina, quercitina, CDS (Protocolo C o FC), glutation.	La vitamina D y la melatonina deben ser tomadas por la noche. El glutatión y la vitamina C deben ser tomadas 2 horas después de la última toma de CDS. El CDS no debe administrarse a pacientes con favismo (deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, G6PD). Medidas higiénico-dietéticas: baño diario con estropajo, cambio de ropa diaria, cambio de ropa de cama cada tercer día, tomar baños de sol por mínimo 30 minutos. Evitar Lácteos, Harinas y Azúcares.
RT-PCR + (> 28 ciclos)	Vitamina C, vitamina D, sulfato de zinc.	La vitamina D debe tomarse por la noche. Medidas higiénico-dietéticas: baño diario con estropajo, cambio de ropa diaria, cambio de ropa de cama cada tercer día, tomar baños de sol por mínimo 30 minutos. Evitar Lácteos, Harinas y Azúcares.
Antígeno +	Vitamina C, vitamina D, sulfato de zinc, CDS (Protocolo F o C).	La vitamina D debe ser tomada por la noche. La vitamina C debe ser tomada 2 horas después de la última toma de CDS. El CDS no debe administrarse a pacientes con favismo (deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, G6PD). Medidas higiénico-dietéticas: baño diario con estropajo, cambio de ropa diaria, cambio de ropa de cama cada tercer día, tomar baños de sol por mínimo 30 minutos. Evitar Lácteos, Harinas y Azúcares.

Notas del Escenario B

1. El cuadro clínico y los hallazgos de necropsias nos permiten saber que COVID-19 es una enfermedad inflamatoria, vascular, que se caracteriza por coagulopatías (alteraciones en la coagulación sanguínea) y desregulación de la tensión arterial, y no un cuadro respiratorio, como se creía en un inicio (Görlinger et al. 2020; Liu et al. 2020; Melenotte et al.2020; Miesbach & Makris 2020; Wanderer & Nathan 2020). Saber eso ha sido importantísimo para encontrar terapias que sirvan para pacientes con cuadros severos de COVID-19. Por ejemplo, de acuerdo a datos oficiales en México, se sabe que los ventiladores automáticos no son de mucha utilidad y que, de hecho, mueren 8 o 9 de cada 10 pacientes intubados, y es probable que estos datos sean semejantes en la mayor parte de los países. En cambio, las terapias basadas en antiinflamatorios y moduladores inmunes, estabilizadores de los vasos sanguíneos y anticoagulantes pueden reducir la hospitalización y la muerte en un muy alto porcentaje de los casos (McCullough et al. 2020; Procter et al. 2020). Dependiendo de los resultados de los estudios, y de la historia médica y características del paciente, pueden elegirse diferentes tratamientos. Es importante recalcar que los tratamientos deben de ser supervisados por un médico, para poder determinar la posología adecuada de acuerdo a la historia clínica, resultados de los análisis clínicos y las características fisiológicas del paciente:

   Algunos de los fármacos y químicos que han demostrado ser efectivos para aminorar la severidad de los síntomas, evitar hospitalizaciones y disminuir las posibilidades de complicaciones y muertes, sin afectar la generación de respuestas inmunes adecuadas en el paciente, son los siguientes:

   - Ivermectina
   - Hidroxicloroquina
   - Favipiravir
   - Azitromicina
   - Doxyciclina
   - Agentes antitrombóticos y antiplaquetarios (Aspirina, heparina de bajo peso molecular, Apixaban, Rivaroxaban, Dabigatran o Edoxaban)
   - Agentes fibrinolíticos (Serratiopeptidasa)
   - Corticosteroides (Prednisona)
   - Antiinflamatorios no esteroidales
   - Vitamina C

- Vitamina D
- Sulfato de Zinc
- Melatonina
- Quercitina
- Glutation
- N-Acetil cisteína (NAC)
- Solución de dióxido de cloro (CDS) por vía oral, enema, aspersión, gárgaras y aplicación intravenosa.

Los protocolos y la posología de los fármacos, suplementos y químicos arriba indicados, que deben administrarse con base en el estado del paciente, su historia y análisis clínicos y su fisiología, se pueden encontrar en https://akashaconciencia.org/protocolos_medicos/, así como los artículos científicos en los que se basan estos protocolos.

El uso y recomendación de cualquiera de estos fármacos, suplementos y químicos para el tratamiento preventivo y tratamiento clínico de pacientes COVID-19 por parte de médicos está avalado por la declaración de Helsinki, que establece que en los casos en los que las intervenciones probadas para tratar exitosamente a un paciente no existen o no han sido autorizadas, o en el caso de que otras intervenciones conocidas han resultado ineficaces, el médico puede contar con el consentimiento informado del paciente o de un representante legal autorizado, para utilizar intervenciones que no han sido oficialmente comprobadas, si, a su juicio, ello da alguna esperanza de salvar la vida, restituir la salud o aliviar el sufrimiento.

Pueden encontrar la carta de Consentimiento Informado para pacientes en https://akashaconciencia.org/protocolos_medicos/

Con base en la experiencia de los médicos que redactaron esta sección, se proponen algunos protocolos como guía médica para el tratamiento de personas con síntomas compatibles con el cuadro conocido como COVID-19 (Cuadro 2). No se recomienda, bajo ningún motivo, la automedicación.

Cuadro 2. Recomendación de tratamiento para pacientes con síntomas compatibles con COVID-19. La recomendación se basa en trabajos publicados y en la experiencia clínica de los médicos autores del presente documento.

Severidad de síntomas y características del paciente	Opción de tratamiento 1	Opción de tratamiento 2	Recomendaciones para ambos tratamientos
A) Leves; saturación O_2 >95%[a]; frecuencia respiratoria <20/minuto. Paciente de <50 años, paciente sin comorbilidades. El paciente puede tener RT-PCR positivo (>28 ciclos), prueba de antígeno positivo o IgM+.	Sulfato de zinc, NAC; observación de síntomas. Se aplica de 5-30 días (según evoluciona el cuadro). Si empeora, aplicar el tratamiento indicado en el inciso C.	Ivermectina, ibuprofeno; vitamina C, vitamina D, sulfato de zinc; melatonina; quercitina, CDS (Protocolo C), glutation o NAC; duración mínima del tratamiento: 21 días[b].	Asegurar que esté en espacio ventilado, reducir posibilidades de re-exposición. Realizar ejercicios respiratorios. Minimizar contacto con otras personas por 10 días desde el inicio de síntomas. Seguimiento médico y control domiciliario diario (Figura 1)
B) Leves; saturación de O_2>95%[a]; frecuencia respiratoria <20/minuto. Paciente de ≥50 años o <50 años con una comorbilidad (IMC >30 kg/m^2, Diabetes mellitus, cáncer, enfermedad cardiovascular, pulmonar o renal). El paciente puede tener RT-PCR positivo (>28 ciclos), prueba de antígeno positivo o IgM+.	Sulfato de zinc, NAC; observación de síntomas; elegir dos de los siguientes: hidroxicloroquina o ivermectina o favipiravir; agregar Azitromicina o Doxiciclina.	Ivermectina, ibuprofeno, naproxeno o paracetamol (de acuerdo a los antecedentes del paciente), vitamina C, vitamina D, sulfato de zinc, melatonina; quercitina, CDS (Protocolo C), glutation o NAC; duración mínima del tratamiento: 21 días[b]	Asegurar que esté en espacio ventilado, reducir posibilidades de re-exposición. Realizar ejercicios respiratorios. Minimizar contacto con otras personas por 10 días desde el inicio de síntomas. Vigilancia médica y control domiciliario diario (Figura 1).

[a] Debe de tomarse en cuenta el efecto de la altura sobre el nivel del mar (m.s.n.m.) cuando se considera la saturación de O_2 (**Ver Cuadro 3**).

[b] La vitamina C, D y la melatonina deben ser tomadas por la noche, dos horas después de la última toma de CDS. El glutatión y la vitamina C (y cualquier otro antioxidante) deben ser tomadas 2 horas después de la última toma de CDS. El CDS no debe administrarse a pacientes con favismo (deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, G6PD)

Cuadro 2 (Continuación). Recomendación de tratamiento para pacientes con síntomas compatibles con COVID-19. La recomendación se basa en trabajos publicados y en la experiencia clínica de los médicos autores del presente documento.

Severidad de síntomas y características del paciente	Opción de tratamiento 1	Opción de tratamiento 2	Recomendaciones para ambos tratamientos
C) Moderados (fiebre, dificultad respiratoria), saturación de O_2 >93%[a] y frecuencia respiratoria >20/minuto, sin importar edad ni comorbilidades. El paciente puede tener RT-PCR positivo (>28 ciclos), prueba de antígeno positivo o IgM+.	Inmediatamente comenzar con dos de los siguientes: hidroxicloroquina o ivermectina o favipiravir; agregar Azitromicina o Doxiciclina durante cinco días.	Ivermectina, ibuprofeno, naproxeno o paracetamol (de acuerdo a los antecedentes del paciente), vitamina C, vitamina D, sulfato de zinc, melatonina, quercitina, CDS (Protocolo C)[b], glutation o NAC; duración mínima del tratamiento: 30 días (puede ser menor si el cuadro evoluciona rápidamente); protocolo CDS de desinfección de espacio.	Asegurar que esté en espacio ventilado, reducir posibilidades de re-exposición. Realizar ejercicios respiratorios y fisioterapia para promover drenaje de pulmones. Minimizar contacto con otras personas por 10 días desde el inicio de síntomas. Vigilancia médica y control domiciliario diario (Figura 1).
D) Severos (fiebre, fatiga, dificultad respiratoria muy marcada, saturación de O_2 85-92%[a] y frecuencia respiratoria 30/minuto y frecuencia cardíaca >90/minuto). El paciente puede tener RT-PCR positivo (>28 ciclos), prueba de antígeno positivo o IgM+.	Dos de: hidroxicloroquina o ivermectina o favipiravir; agregar Azitromicina o Doxiciclina; administrar prednisona o dexametasona (de acuerdo a antecedentes del paciente) por cinco días; colchicina. Oxígeno suplementario con máscara con reservorio. Nebulizaciones. Mantener en decúbito prono el mayor tiempo posible.	CDS en Protocolo E (Enema), CDS en Protocolo F-C-F y/o Protocolo Y o CDI[b],serratiopeptidasa, oxígeno suplementario con máscara con reservorio; rehidratación oral; nebulizaciones; mantener en decúbito prono el mayor tiempo posible; protocolo CDS de desinfección de espacio.	Asegurar que esté en espacio ventilado, reducir posibilidades de re-exposición. Minimizar contacto con otras personas por 10 días desde el inicio de síntomas. Fisioterapia para promover drenaje de pulmones. Realizar ejercicios respiratorios conforme sea posible para el paciente. Minimizar contacto con otroa por 10 días desde que disminuya severidad. Control domiciliario diario (Figura 1).

Cuadro 2 (Continuación). Recomendación de tratamiento para pacientes con síntomas compatibles con COVID-19. La recomendación se basa en trabajos publicados y en la experiencia clínica de los médicos autores del presente documento.

Severidad de síntomas y características del paciente	Opción de tratamiento 1	Opción de tratamiento 2	Recomendaciones para ambos tratamientos
E) Severos (fiebre, fatiga, dificultad respiratoria muy marcada, saturación de O_2 85-92%[a], frecuencia respiratoria 30/minuto y frecuencia cardíaca <90), en pacientes con riesgo de trombosis por historia médica. El paciente puede tener RT-PCR positivo (>28 ciclos), prueba de antígeno positivo o IgM+.	Dos de: hidroxicloroquina o ivermectina o favipiravir; agregar Azitromicina o Doxiciclina; administrar prednisona o dexametasona (de acuerdo a antecedentes del paciente) por cinco días; colchicina; agregar aspirina, heparina de bajo peso molecular o apixaban, rivaroxabam, dabigatran y edoxaban. Se ajusta clínicamente de acuerdo al cuadro.	CDS en Protocolo E (Enema) o Protocolo F-C-F y/o Protocolo Y o CDI[b], serratiopeptidasa; oxígeno suplementario con máscara con reservorio. Rehidratación oral. Nebulizaciones. Mantener en decúbito prono el mayor tiempo posible. agregar aspirina, heparina de bajo peso molecular o apixaban, rivaroxabam, dabigatran y edoxaban. Se ajusta clínicamente de acuerdo al cuadro.	Asegurar que esté en espacio ventilado, reducir posibilidades de re-exposición. Fisioterapia para promover drenaje de pulmones. Cuando el paciente mejore, comenzar a realizar ejercicios respiratorios conforme sea posible para el paciente. Control domiciliario diario (Figura 1). Protocolo CDS de desinfección de espacio.
F) Muy severos: saturación de O_2 <85%[a], frecuencia respiratoria >45/minuto y taquicardia. RT-PCR positivo (mayor a 28 ciclos) o prueba de antígeno positivo o IgM+.	Dos de: hidroxicloroquina o ivermectina o favipiravir; agregar Azitromicina o Doxiciclina; administrar prednisona o dexametasona (de acuerdo a antecedentes del paciente) por siete días; colchicina; agregar aspirina, heparina de bajo peso molecular o apixaban, rivaroxabam, dabigatran y edoxaban	CDS en Protocolo E (Enema) o Protocolo Y o CDI[b]; oxígeno suplementario con máscara con reservorio. Terapia de fluidos o rehidratación oral. Nebulizaciones. Mantener en decúbito prono el mayor tiempo posible.	Asegurar que esté en espacio ventilado, reducir posibilidades de re-exposición. Fisioterapia para promover drenaje de pulmones. Cuando el paciente mejore, comenzar a realizar ejercicios respiratorios conforme sea posible para el paciente. El tratamiento se ajusta clínicamente de acuerdo al cuadro. Protocolo CDS de desinfección de espacio.

Cuadro 3. Saturación de oxígeno según la altura sobre el nivel del mar (Datos tomados de comusav.org; ver Viruez-Soto et al. 2021)

Saturación	0 m.s.n.m.	1000 m.s.n.m.	3000 m.s.n.m.	3400 m.s.n.m.	3600 m.s.n.m.	3900 m.s.n.m.
Normal	93-100%	92-99%	88-96%	87-95%	84-93%	83-92%
Hipoxia leve	82-92%	88-91%	84-87%	83-86%	80-83%	79-82%
Hipoxia moderada	85-88%	84-87%	80-83%	79-82%	76-79%	75-78%
Hipoxia severa	<85%	<83%	<79%	<78%	<75%	<74%

Hoja de control domiciliario diario de paciente con síntomas compatibles con COVID-19

Paciente: _____ Edad: _____ Sexo: _____

Fecha de inicio de síntomas: _____ Médico: _____

Prueba(s) diagnóstica(s)

RT-PCR ☐ Positivo ☐ Negativo

Antígeno ☐ Positivo ☐ Negativo

Anticuerpos ☐ IgM Spike ☐ IgG Spike

☐ IgM Nucleocápside ☐ IgG Nucleocápside

Fecha	Hora	T°C	Sat. O_2	Tensión arterial	Frecuencia cardíaca	Frecuencia respiratoria	Anosmia	Ageusia	Tos a la inspiración profunda

Figura 1. Ejemplo de hoja de control domiciliario diario de paciente con diagnóstico presuntivo de COVID-19

2. La prueba de detección de anticuerpos en sangre se realiza para determinar si has sido expuesto a algo en particular, o si actualmente estás infectado. En el caso de COVID-19, la prueba detecta dos tipos de anticuerpos (IgM e IgG) contra la proteína Spike del virus SARS-CoV-2. La prueba es bastante específica y sensible (Guo et al. 2020), aunque puede variar de acuerdo a su implementación (Deeks et al. 2020). De tener anticuerpos implica que has estado expuesto al virus (Cohen et al. 2021). Aproximadamente una semana después de una infección natural, producimos IgM, que son anticuerpos generales, menos específicos, y a partir de la segunda semana comenzamos a producir IgG, que son anticuerpos mucho más específicos contra el "agente invasor" (Abbas et al 2020; Cohen et al. 2021). Aunque los anticuerpos disminuyan gradualmente con el tiempo en la sangre (esto es normal; Cohen et al. 2021), su presencia implica que generaste memoria inmune y tienes células de memoria listos para volver a producir anticuerpos si vuelves a enfrentarte al virus (Woolsey et al. 2021). Al generar esa memoria de manera natural, tienes protección contra reinfecciones y muy alta posibilidad de estar protegido contra otras variantes de SARS-CoV-2 (Tea et al. 2021; Wall et al. 2021), así como contra otros coronavirus (Lipstich et al. 2020; Reche 2020). Es una prueba cuantitativa (te permite saber la cantidad de anticuerpos que tienes) y la positividad se determina con un umbral de corte (Ohst et al. 2018). Arriba de este umbral, eres positivo.

3. La prueba de antígeno es una prueba cualitativa (la respuesta que te darán es "positivo" o "negativo"). La prueba es comercial (en algunos países puedes comprar el "kit" comercial y en otros te aplican la prueba en un centro autorizado) y se basa en una detección de un fragmento de la proteína Spike del virus SARS-CoV-2 en la muestra que te hayan tomado. Este fragmento se llama "antígeno". En el *pozito* del kit donde se pone la muestra ya está presente el anticuerpo. Si tienes el antígeno, entonces hay una reacción colorimétrica que te indica esa presencia, y la prueba se considera positiva. Es una prueba con alta sensibilidad y alta especificidad en personas con síntomas característicos de COVID-19 pero baja sensibilidad y baja especificidad en casos asintomáticos (Fernández-Montero et al. 2021), por lo que puede haber falsos positivos y falsos negativos.

4. La prueba diagnóstica de RT-PCR es una prueba basada en la Reacción en Cadena de la Polimerasa que se aplica en el material genético que se extrajo de una muestra nasofaríngea u orofaríngea. Dicha prueba, aprobada por la OMS en enero de 2020 y adoptada por casi todos los países del mundo, se centra en determinar si están presentes en la muestra de 1 a 3 fragmentos pequeñitos del genoma de SARS-CoV-2 (Corman et al. 2020). La prueba se corre por determinado número de ciclos, y en donde se determina que está presente el fragmento que estamos buscando, se denomina umbral de corte (CT, por sus siglas en inglés) (Mackay et al. 2002). Entre más alto es el CT, significa que se corrieron más ciclos para poder encontrar ese fragmento y, por lo tanto, que la cantidad que había en la muestra era minúscula (ver Kurkela et al. 2010). El

problema de correr demasiados ciclos es que podría no ser relevante el encontrar esos fragmentos. Estudios realizados desde abril de 2020 mostraron que, si se usan más de 28 ciclos, la probabilidad de que no tenga virus viable (es decir, que pueda replicar ni contagiarse) es altísima, en más del 96% de los casos (Bullard et al. 2020; Jafaar et al. 2020; LaScola et al. 2020). En otras palabras, si se corren más de 28 ciclos, es altamente probable que se trate de falsos positivos, desde el punto de vista clínico y epidemiológico. Las personas que tengan una prueba positiva en la que la CT fue de más de 28, muy probablemente no sean positivos. Los laboratorios no suelen indicar la CT a menos de que se les pida explícitamente. Tienen registros, por ley, de todas las pruebas que se corren, y los datos de la CT quedan guardados, así que pueden ser solicitados y si no los quiere entregar el laboratorio, se puede recurrir a asesoría legal.

5. La enfermedad conocida como COVID es un cuadro muy variado, que incluye desde signos leves (semejantes a los que tenemos cuando nos da catarro: estornudos, tos, dolor de cuerpo y fiebre baja; y esto ocurre en la mayor parte de los casos) hasta un cuadro severo que compromete nuestra habilidad de respirar debido a la inflamación tan severa que ocasiona. Desafortunadamente, los signos clínicos son tan generales y tan comunes a otras enfermedades (Melenotte et al. 2020), que fácilmente puede ser confundido y equivocado el diagnóstico. Por ejemplo, puede confundirse con infecciones por Influenza y otros coronavirus, así como infecciones bacterianas, si nos centramos en los signos que afectan al sistema respiratorio. Por eso, si tienes signos indicativos de una enfermedad respiratoria, y eres negativo en la prueba diagnóstica, es muy probable que se trate de otra enfermedad y no de COVID.

Notas del Escenario C

1. Es necesario que, de presentar estos signos en los dos meses posteriores a la vacunación contra SARS-CoV-2, busquen asesoría médica de manera inmediata, dado que esos signos clínicos podrían ser indicativos de trastornos serios, algunos de los cuales pueden ser irreversibles y/o fatales de no recibir tratamiento oportuno.

2. Las vacunas que han sido autorizadas por emergencia a la fecha, no detienen el contagio ni la transmisión por lo que es posible que una persona vacunada se infecte y tenga síntomas (Hodgson et al. 2020; Tyagi et al. 2021). Además, la inmunidad que se genera en respuesta a la vacunación es mucho más específica que la que se genera con una infección natural, lo que en el contexto actual de la presión selectiva que lleva a la aparición de nuevas variantes genéticas (McCallum et al. 2021; Fisher et al. 2021; Wall et al. 2021), confiere una desventaja a los vacunados (Ferraz et al. 2021; Weisblum et al. 2020; Khoury et al. 2021; Wall et al. 2021). Cuando nos infectamos de manera natural, generamos – luego de respuestas inmunes inespecíficas, generales, y amplias – respuestas inmunes específicas contra fragmentos de Spike, así como contra la RNA polimerasa (una enzima) y de la proteína de Nucleocápside del virus SARS-CoV-2 (Shah et al. 2020; Cohen et al. 2021). No solo generamos anticuerpos IgG y células de memoria de linfocitos B, sino reacciones específicas de Linfocitos T y sus células de memoria correspondientes (Cohen et al. 2021). En otras palabras, estamos protegidos por un rato largo contra el virus de manera natural porque somos capaces de identificar a varias diferentes partes del virus. Cuando generamos inmunidad por la vacunación solamente, entonces (con estas vacunas) solamente generamos respuestas muy específicas contra eso que nos pusieron (en todas las vacunas existentes autorizadas por emergencia, contra Spike). La amplitud que nos da haber generado anticuerpos IgM naturales (antes de haber generado IgG), que son más laxos y genéricos en su acción (es decir, que permiten neutralizar a variantes que tengan algunas modificaciones en su composición (Tea et al. 2021), no lo tenemos con las IgG que generamos con la vacuna (Ferraz et al. 2021), ni somos capaces (al menos no de forma tan efectiva), al solo contar con la inmunidad que confiere la vacuna, de generar respuestas de memoria contra otras partes del virus (Shah et al. 2020). En ese sentido y en el contexto de COVID19, la inmunidad natural parece ser protectora y duradera y ofrecer protección contra estas variantes nuevas (Cohen et al. 2021; Tea et al. 2021); no así (al menos de manera general) la inmunidad generada por la vacunación (Ferraz et al. 2021; Wall et al. 2021). También, es importante mencionar que todas las vacunas autorizadas a la fecha se basaron en la primera variante de SARS-CoV-2, detectada en diciembre de 2019 (ver Gao et al. 2020; Palacios et al. 2020; Polak et al. 2020; Zhang et al. 2020; Han et al. 2021; Logunov et al. 2021; Voysey et al. 2021; Wu et al. 2021; Zhang et al. 2021). Esa variante (nCov-2019) ya mutó desde hace tiempo, por lo que, en realidad, quienes reciben la vacuna están siendo vacunados contra una variante que ya no circula en el mundo (ver Happi et al. 2020; Korber et al. 2020).

3. La prueba de detección de dímeros-D en sangre (también llamado prueba de fragmento dímero-D y prueba de fragmento de degradación de fibrina) sirve para buscar la presencia y cuantificar el dímero-D. Este fragmento es un indicador de la ocurrencia reciente de trombos (coágulos) y se ha indicado su necesidad de realizarla en pacientes con COVID-19 severo (Miesbach & Makris 2020). Normalmente, cuando ocurre un proceso de coagulación (por una herida, por ejemplo), el trombo es disuelto rápidamente después de haber detenido el sangrado. Sin embargo, cuando hay una alteración en el proceso de coagulación (conocido como coagulopatía) entonces se forman trombos y no se disuelven fácilmente. Tener alta cantidad de trombos en la sangre es un problema serio, que puede amenazar la vida del paciente, ya que esos trombos pueden separarse del sitio donde fueron formados y viajar en el torrente sanguíneo hasta provocar una obstrucción de los vasos sanguíneos que alimentan órganos y tejidos. En ese momento, se conoce como un tromboembolismo, y puede afectar cualquier sistema del cuerpo, desde el corazón, hasta los pulmones, los riñones, el cerebro, el abdomen y las extremidades. También puede ser generalizada, y eso se conoce como coagulación intravascular diseminada. Las vacunas contra SARS-CoV-2 han sido asociadas a la ocurrencia patológica de trombos en algunas personas vacunadas, sobre todo aquellas de menos de 65 años, y es más frecuente en mujeres (Afshar et al 2021; Carli et al. 2021; Pasin et al. 2021). Esta reacción adversa ya tiene un nombre: trombocitopenia trombótica asociada a la vacunación (VITT, por sus siglas en inglés; Greinacher et al. 2021a), y llevó a que algunas agencias reguladoras de medicamentos suspendieran, al menos provisionalmente, la aplicación de algunas vacunas[1]. Por otro lado, está el riesgo de la generación de anticuerpos contra el factor 4 plaquetario (PF4), lo que exacerbaría el cuadro de VITT (Scully et al. 2021). Ya comienzan a publicarse los casos clínicos de estos efectos adversos (por ejemplo: De Michele et al. 2021).Por el riesgo que implica para la vida del paciente, es prioritario conocer que puede ocurrir post-vacunación, saber identificarlo y tratarlo de forma oportuna (Oldenburg et al. 2021). Existen personas con mayor riesgo de trombosis, y esto incluye factores genéticos, fisiológicos (embarazo), obesidad, actividades (fumar y usar anticonceptivos incrementa el riesgo) y condiciones médicas (cirugía reciente, traumatismos recientes, estados de inmovilización, cáncer, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, ateroesclerosis, hipertensión, dislipidemia, enfermedad renal crónica, trasplantes renales, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, estado séptico, tuberculosis, asma, síndrome ovárico policístico, diabetes mellitus, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, policitemia vera, hemoglobinuria paroxísmica nocturna, hiperhomocisteinemia y ocurrencia previa de tromboembolismos) (McLendon et al. 2021). La determinación de Dímero-D es una prueba sencilla de realizar, que solamente requiere de una muestra de sangre. Se puede realizar en la mayoría de los laboratorios clínicos.

4. Algunos casos de trombos son profundos y afectan el funcionamiento del órgano o tejido afectado. Una de las maneras de determinar si hay trombos en las extremidades y en las cavidades abdominales y torácicas, así como en cerebro, es mediante

[1] https://www.bmj.com/content/372/bmj.n699/rr-20

el uso de ultrasonido dúplex (un tipo de ultrasonido que combina el método tradicional de ultrasonido y el ultrasonido Doppler, para lograr una alta definición, en vivo, del flujo sanguíneo), venografía y/o resonancia magnética (Carpenter et al. 1993; Baekgaard & Strandberg 2021). Estas técnicas diagnósticas tienen que realizarse por especialistas.

5. El síndrome de Guillain-Barré (SGB) ha sido relacionado con la infección por SARS-CoV-2 (Lucchese & Flöel 2021) y con las vacunas contra SARS-CoV-2 (Aomar-Millán et al. 2021; Hasan et al. 2021). Incluso, recientemente se agregó este síndrome a la lista de efectos adversos relacionados con la vacuna Johnson & Johnson contra SARS-CoV-2[2]. El SGB se caracteriza por una afectación aguda de nervios periféricos (los de las extremidades y el tronco) que ocasiona una debilidad muscular progresiva (generalmente avanza de abajo hacia arriba) a lo largo de días o semanas, y que puede culminar en parálisis (Kuwabara 2004; Dash et al. 2014). La incidencia anual (es decir, el número de casos nuevos en un periodo de tiempo determinado) es de 1.3 casos por 100,000 personas. En general es más común en hombres que en mujeres (en una relación de 1.5:1), y puede afectar a cualquier edad (Ryan 2013; Michiles Frank et al. 2020), aunque incrementa su frecuencia con la edad. El SGB es un "síndrome" porque tiene un origen multifactorial, pero cada vez hay más investigaciones que apuntan a un origen autoinmune (Kuwabara 2004). Esto quiere decir que algunas partes de nuestro sistema inmune se 'confunde' debido a ciertas similitudes entre algunas de nuestras proteínas y las proteínas de bacterias o virus. Por eso, después de una infección bacteriana (generalmente por *Campylobacter jejuni* o *Mycoplasma pneumoniae*) o viral (generalmente por el Herpesvirus Epstein Barr o el Herpesvirus citomegalovirus, aunque como se menciona al inicio de este párrafo, ya se reportó para SARS-CoV-2: Sedaghat & Karimi 2020; Lucchese & Flöel 2021; Shoraka et al. 2021), se vuelve nuestro sistema inmune contra algunas de nuestras células (Dash et al. 2014). Normalmente, el sistema inmune no destruye a nuestras proteínas – digamos que sería contraproducente. Pero no somos infalibles, y si hay esa 'confusión', puede ocurrir. El proceso se conoce como "mimetismo molecular" (Yuki et al. 2004), y no es buena idea que ocurra. En el caso del SGB, resulta que las proteínas nuestras que erróneamente son percibidas como si no fueran nuestras, son parte de nuestro sistema nervioso. En otras palabras, acabamos produciendo respuestas inmunes contra nuestro sistema nervioso, específicamente contra la mielina (la capa de lípidos, agua y proteínas asociadas que recubre a muchas neuronas) (Jasti et al. 2016). Si bien un alto porcentaje de la gente se recupera (en algunas ocasiones sin secuelas), sí puede ser fatal en un 9-17% de los casos, dado que puede llegar a paralizar a los músculos que nos permiten respirar, por lo que es indispensable tratarlo de manera oportuna (Hughes et al. 2007; Jasti et al. 2016).

   La evidencia de la asociación con respuestas inmunes en contra de algunas bacterias y virus es contundente; sin embargo, el SGB también puede ocurrir luego de recibir algunas vacunas. Por ejemplo, algunas vacunas contra la influenza estacional, la

[2] https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-july-13-2021

vacuna contra el virus Herpes simplex, la vacuna contra el virus que ocasiona poliomielitis, la vacuna contra el Papilomavirus humano, y la vacuna contra la bacteria que causa Tétanos, entre otros. De hecho, esta relación se conoce desde el 1994 (Stratton et al. 1994). El mecanismo por el que se da esta relación en algunas personas vacunadas no se conoce por completo, pero es parsimonioso plantear que es el mismo, es decir, se debe a mimetismo molecular contra proteínas de esos virus o bacterias vacunales, que se parecen a proteínas nuestras (Lucchese & Flöel 2021), lo que ya se ha alertado para otras vacunas (Shoenfeld & Aron-Maor 2000), además de susceptibilidad genética o fisiológica a respuestas inflamatorias desreguladas y alteraciones neuronales por inflamación. En el caso de las vacunas contra SARS-CoV-2, ya se había prevenido sobre la ocurrencia de enfermedades autoinmunes como consecuencia posible de la vacunación contra SARS-CoV-2, debido al mimetismo molecular entre algunas proteínas del humano y del virus (Lucchese & Flöel 2021; Kanduc & Shoenfeld 2020).

En las últimas semanas, el número de casos de SGB posteriores a recibir la vacuna contra SARS-CoV-2 excedió la incidencia normal. De ahí que dijeran algunas autoridades sanitarias, que era un riesgo. De hecho, el 16 de junio, la FDA (máxima autoridad de los Estados Unidos sobre regulación de medicamentos) indicó dicho vínculo luego de registrar 100 casos de SGB post vacuna[3]. En su reporte indican que se dieron esos 100 reportes de SGB después de recibir la vacuna de Johnson & Johnson (Janssen), 95 de ellos críticos que requirieron hospitalización, y una muerte. Indican asimismo que es bajo ese número, dado que "de 12.5 millones de dosis aplicadas solamente se han presentado esos 100 casos", e indican que "la evidencia sugiere una asociación entre la vacuna y el riesgo incrementado de ocurrencia de SGB, pero que es insuficiente para establecer una relación causal". Sin embargo, lo que no mencionan es que no solamente es el número de casos que efectivamente parece poco si se toma en cuenta el número de vacunados, sino el hecho de haber ocurrido en la temporalidad cercana posterior a la vacuna, que es un indicador epidemiológico altamente sugerente a causalidad. Sin embargo, a pesar de que la FDA indica que "no se ha identificado un efecto semejante con las vacunas de Moderna y Pfizer-BioNTech", el sistema de reporte de efectos adversos a la vacunación, VAERS[4], muestra que hay casi 400 reportes de SGB luego de recibir la vacuna de SARS-CoV-2, de los que la vacuna Pfizer se relacionó con 157 reportes, y Moderna con 145, por lo que es evidente que no solamente está asociado a esa marca de vacuna en particular.

6. La miocarditis es una inflamación del músculo del corazón (miocardio) y la pericarditis es una inflamación de la membrana que recubre al corazón y que permite su lubricación. Tanto la miocarditis como la pericarditis pueden ser ocasionadas por agentes infecciosos (por ejemplo, enterovirus, adenovirus, parvovirus, herpesvirus, VIH, MERS-Cov y SARS-CoV-2) como por diversas causas no infecciosas que inducen inflamación, incluyendo sarcoidosis, enfermedad de Kawasaki y consumo de

[3] https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-july-13-2021
[4] https://vaers.hhs.gov/; con datos actualizados al 9 de julio

cocaína, entre otros (Blauwet & Cooper 2010). En cuanto a su relación con vacunas, se ha reportado miocarditis y pericarditis luego de la vacunación contra la viruela (Halsell et al. 2003; Keinath et al. 2018). Recientemente, en las páginas de registro de efectos adversos a la vacunación de los Estados Unidos y la Comunidad Económica Europea, se han reportado casos de miocarditis y pericarditis, así como infartos en algunas personas luego de ser vacunadas contra SARS-CoV-2. La mayoría de los casos se están presentando en personas de menos de 30 años, en particular en adolescentes de género masculino, en los que no es tan común que ocurran este tipo de patologías, y en personas que no tienen ninguna historia familiar de problemas cardíacos ni enfermedad autoinmune (Boivin & Martin 2021; Singh et al. 2021). Son más comunes de ocurrir luego de la segunda dosis de la vacuna, y excede la tasa de ocurrencia normal de miocarditis. Por ejemplo, conforme a los datos de Israel, la tasa de ocurrencia de miocarditis en hombres jóvenes vacunados era de 5 a 25 veces la tasa de ocurrencia normal[5]. Los signos clínicos de problemas cardíacos asociados a la vacunación pueden incluir fatiga, dolor de cabeza y dolor de pecho (Boivin & Martin 2021; Singh et al. 2021).

7. En la sangre se puede detectar la presencia de anticuerpos específicos contra partes del virus SARS-CoV-2, independientemente de la variante de la que se trate. Dado que el cuadro denominado COVID-19 provocado por la infección de SARS-CoV-2 es clínicamente indistinguible del cuadro clínico causado por reacciones severas a la vacuna que se han reportado o a los mecanismos conocidos de inmunopatología asociados a la vacunación (ver Lyons-Weilier 2020; Madjid et al. 2020; Negro 2020; Xu et al. 2020; Lei et al. 2021), y dado que las vacunas basadas en ARN mensajero (ARNm)[6] y en virus vectorizado provocan la producción endógena (por parte de nuestras células) de la proteína Spike, el que se haga una prueba de antígenos o de anticuerpos contra Spike solamente, no permitiría diferenciar entre los dos escenarios (COVID-viral y COVID-vacunal). Una manera en la que es posible diferenciar entre una infección genuina en una persona vacunada y un cuadro de "COVID-19 por vacunación) es buscar la presencia de anticuerpos IgM e IgG contra Spike y contra la proteína de la nucleocápside (Shah et al. 2020). Si solamente se tienen anticuerpos contra Spike, entonces es altamente probable que se trate de un cuadro de reacción severo asociado a la vacuna, que puede incluir reacciones tipo ADE (ver punto 11 abajo), mientras que, si están altos los anticuerpos contra Spike y contra Nucleocápside, entonces es muy probable que se trate de una infección activa (Shah et al. 2020). En el escenario B pueden ver qué significa tener positivos o negativos IgM e IgG.

8. Tratamiento y monitoreo de posible Trombocitopenia Trombótica asociada a la vacunación (ITVV, por sus siglas en inglés). La inmunización con las vacunas contra COVID-19 puede resultar en el desarrollo de trombocitopenia trombótica inmune mediada por anticuerpos activadores de plaquetas contra PF4, que simula clínicamente a la trombocitopenia autoinmune

[5] https://www.sciencemag.org/news/2021/06/israel-reports-link-between-rare-cases-heart-inflammation-and-covid-19-vaccination
[6] https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy

inducida por heparina. La trombocitopenia inmunitaria también ha surgido como una complicación importante secundaria a COVID-19 en muchos pacientes (Bhattacharjee & Banerjee 2020). En personas vacunadas, se ha reportado la inducción de VITT tanto por vacunas vectorizadas por adenovirus contra SARS-CoV-2 (Greinacher et al. 2021a; Greinacher et al. 2021b), como por las vacunas de ARNm de Pfizer y Moderna (Lee et al. 2021) Se desconoce el mecanismo o mecanismos por los cuales las vacunas contra SARS-CoV-2 desencadenan el desarrollo de nuevos anticuerpos (y/o la estimulación inmunológica de anticuerpos preexistentes). Las teorías preliminares incluyen la posibilidad de que los componentes de la vacuna (incluidas las proteínas del virus y el ADN libre) se unan al PF4 y generen un neoantígeno. Se desconoce cuál de los más de 1,000 componentes proteicos de la vacuna puede desempeñar un papel en la activación plaquetaria. La trombosis en VITT puede ocurrir en los sitios típicos de tromboembolismo venoso, como embolia pulmonar (EP) o trombosis venosa profunda (TVP) en la pierna; sin embargo, una característica distintiva del síndrome es la trombosis en sitios inusuales, como las venas esplácnicas (esplénicas, portales, mesentéricas), las venas suprarrenales (riesgo de insuficiencia suprarrenal) y las venas cerebrales y oftálmicas. También se ha producido trombosis arterial que incluye accidente cerebrovascular isquémico (a menudo, arteria cerebral media) y oclusión arterial periférica, en personas con trombosis venosa. Se desconoce la explicación fisiopatológica de estos sitios inusuales de trombosis. Ante la presunción diagnóstica de VITT posterior a la vacunación, se recomienda el tratamiento con anticoagulantes no heparínicos. Las opciones terapéuticas propuestas son inhibidores del factor X activado (Xa) e inhibidores directos de la trombina. La terapia (interrupción de toda heparina, reversión de la warfarina, inicio de tratamiento con un anticoagulante sin heparina) no debe retrasarse mientras se espera el resultado del análisis de laboratorio (anticuerpos anti-factor plaquetario 4, PF4)[7]. Con base en la experiencia clínica de los médicos autores del presente documento, y de la evidencia científica publicada, se recomienda al médico tratante considerar, de acuerdo a la historia clínica del paciente, al cuadro clínico y a los resultados de gabinete (no solamente la concentración de Dímero-D que es un excelente indicador de ocurrencia reciente de trombos, sino también de los valores de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, y la cantidad de plaquetas en sangre), el uso de aspirina, anticoagulantes orales (Clopidogrel, Rivaroxabán, Dabigatrán, Edoxabán o Apixabán), anticoagulantes intravenosos (heparina de baso peso molecular), fibrinolíticos (Serratiopeptidasa), Prednisona, Ivermectina, CDS protocolos F o C o intravenoso, sulfato de zinc, melatonina, Vitamina C, Vitamina D y Glutation. Se debe de ajustar el tratamiento y la posología de acuerdo al cuadro clínico. Pueden consultarse los protocolos en https://akashaconciencia.org/protocolos_medicos/, así como los artículos científicos en los que se basan estos protocolos.

9. Tratamiento y monitoreo de posible Síndrome de Guillain-Barré (SGB). Con base en la experiencia clínica de los médicos autores del presente documento, y de la evidencia científica publicada, se recomienda al médico tratante considerar el uso

[7] https://www.uptodate.com/contents/management-of-heparin-induced-thrombocytopenia

de: Plasmaféresis o Inmunoglobulinas, CDS protocolo E Enema, F y C o intravenoso, y Terapia de rehabilitación. Es importante que se realice un diagnóstico adecuado, lo que puede ser ayudado con la medición de biomarcadores específicos (Wang et al. 2015). Pueden consultarse los protocolos en https://akashaconciencia.org/protocolos_medicos/, así como los artículos científicos en los que se basan estos protocolos.

10. Tratamiento y monitoreo de posibles problemas cardíacos. Con base en la experiencia clínica de los médicos autores del presente documento, y de la evidencia científica publicada, se recomienda al médico tratante tomar en cuenta los resultados clínicos y de laboratorio del paciente, así como su historia clínica, y considerar el uso de: Monitoreo continuo por médico especialista, dióxido de cloro intravenoso (CDI), tratamiento inotrópico (Dobutamina o Milrinona), vasodilatadores (Nitroglicerina, Isosorbide), diurético intravenoso (Furosemide); si fuera necesario, antiarrítmicos o digitálicos, dependiendo el caso. Si la insuficiencia cardíaca se debe a coagulopatías, deberá considerarse el protocolo del punto 8. Pueden consultarse los protocolos en https://akashaconciencia.org/protocolos_medicos/, así como los artículos científicos en los que se basan estos protocolos.

11. Tratamiento y monitoreo de signos clínicos de COVID-19 severo posterior a la vacunación. Como se indicó en el punto 7, ninguna de las vacunas autorizadas por emergencia a la fecha de elaboración de este documento, evitan que una persona se infecte, ni que pueda transmitir el virus, en caso de estar infectado, a otra persona (Hodgson et al. 2020). En ese sentido, sí es posible que una persona vacunada se infecte. De acuerdo a lo que indicaron en los reportes que fueron evaluados por las Agencias Reguladoras de Medicamentos, las vacunas son eficaces en evitar que los vacunados infectados tengan signos y síntomas severos. Sin embargo, dado que todas las vacunas contra SARS-CoV-2 autorizadas por emergencia a la fecha fueron elaboradas con base en la variante genética que era predominante en el mundo en diciembre de 2019 y que esa variante ya no se detecta, las vacunas estarían protegiendo de una variante que ya no circula en el mundo, y hay evidencia científica publicada que indica que no ofrece la misma protección contra nuevas variantes (Wall et al. 2021). En ese sentido, es posible que una persona vacunada presente signos y síntomas de COVID-19 (ver Hansen et al. 2021), sobre todo si se llegase a infectar de otras variantes (Wall et al. 2021). Sin embargo, los mismos signos y síntomas que se asocian a COVID-19 severo se observarían en casos de Magnificación Mediada por Anticuerpos (ADE, por sus siglas en inglés) (Arvin et al. 2020; Coish et al. 2020; Eroshenko et al. 2020; Iwasaki & Yang 2020; Poland 2020; Shibo 2020; Muñoz et al. 2021), lo que puede ocurrir si una persona vacunada, que generó anticuerpos contra una variante en particular, es expuesta posteriormente a otra variante que no es completamente neutralizada por esos anticuerpos vacunales, o si sus respuestas fueron subóptimas (Iwasaki & Yang 2020). Eso desembocaría en una “tormenta” de citoquinas que ocasionaría una inflamación multisistémica, generación de trombos y daño endotelial. EL ADE fue identificado específicamente como un riesgo potencial de las vacunas contra SARS-

CoV-2 (Lambert et al. 2020; Lee et al. 2020). Además, todas las vacunas de ARNm y las vectorizadas se basan en que las células del vacunado elaboren la proteína Spike del virus SARS-CoV-2, y esta proteína es el factor de virulencia (daño) del virus (Gonzalez et al. 2021; Han & Pandey 2021; Lei et al. 2021). Conforme a estudios científicos realizados en organismos modelo, se sabe que Spike ocasiona el mismo daño endotelial (las paredes internas de los vasos sanguíneos), alteraciones de la coagulación, desregulación de la tensión arterial e inflamación sistémica (Lei et al. 2021), que son lo que causa el cuadro COVID-19. De nuevo, en este caso, el cuadro post-vacunal sería clínicamente indistinguible a COVID-19. El estado hiperinflamatorio y la tormenta de citocinas inducidas da como resultado un estado protrombótico y es probable que se produzca una activación endotelial y plaquetaria (Violi et al. 2020). Una vez que se cuente con la información derivada de las pruebas de anticuerpos en sangre, se puede proceder a la elección del tratamiento (ver numeral 1 del Escenario B y numeral 8 del presente escenario).

Notas del Escenario D

1. La prueba diagnóstica de RT-PCR es una prueba basada en la Reacción en Cadena de la Polimerasa a partir de material genético que se extrajo de la muestra nasofaríngea u orofaríngea. Dicha prueba, aprobada por la OMS en enero de 2020 y adoptada por casi todos los países del mundo, se centra en determinar si están presentes en la muestra de 1 a 3 fragmentos pequeñitos del genoma de SARS-CoV-2 (Corman et al. 2020). La prueba se corre por determinado número de ciclos, y en donde se determina que está presente el fragmento que estamos buscando, se denomina umbral de corte (CT, por sus siglas en inglés) Mackay et al. 2002). Entre más alto es el CT, significa que se corrieron más ciclos para poder encontrar ese fragmento y, por lo tanto, que la cantidad que había en la muestra era minúscula (ver Kurkela et al. 2010). El problema de correr demasiados ciclos es que podría no ser relevante el encontrar esos fragmentos. Estudios realizados desde abril de 2020 mostraron que, si se corren más de 28 ciclos, la probabilidad de que no tenga virus viable (es decir, que pueda replicar ni contagiarse) es altísima, en más del 96% de los casos (Bullard et al. 2020; Jafaar et al. 2020; LaScola et al. 2020). En otras palabras, si se corren más de 28 ciclos, es altamente probable que se trate de falsos positivos, desde el punto de vista clínico y epidemiológico. Personas con una prueba positiva en la que la CT fue de más de 28, muy probablemente no sean positivos. Los laboratorios no suelen indicar la CT a menos de que se les pida explícitamente. Tienen registros, por ley, de todas las pruebas que se corren, y los datos de la CT quedan guardados, así que pueden ser solicitados y si no los quiere entregar el laboratorio, se puede recurrir a asesoría legal.

2. Todos los organismos acumulan mutaciones cuando se reproducen o copian, debido a errores en la enzima que ayuda a este proceso de duplicación del material genético[8]. En ese sentido, es importante recordar que es enteramente normal que los virus, incluyendo a SARS-CoV-2, muten (Jia & Gong 2021; Martin et al. 2021). Desde que se anunció el virus SARS-CoV-2 y hasta la fecha en la que se elaboró el presente documento, se habían registrado cientos de miles de variantes[9] (es decir, la misma cepa de SARS-CoV-2 que tiene al menos una mutación). La mayor parte de las mutaciones no tiene ninguna relevancia biológica (es decir, no causa ninguna diferencia en la transmisión, contagiosidad, replicación ni impacto de la infección; van Dorp et al. 2020). Sin embargo, la OMS ha anunciado que algunas variantes son de preocupación[10] (VOC, por sus siglas en inglés). Al tiempo de escribir el presente material, las variantes Beta, Delta y Gamma suenan mucho en las noticias, y los

[8] https://viralzone.expasy.org/4136
[9] https://www.cbrc.kaust.edu.sa/covmt/
[10] https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/

gobiernos anuncian el repunte de casos debido a estas variantes. Cabe mencionar que están siendo más frecuentes en personas vacunadas, y esto se explica fácilmente por el hecho de que 1) todas las vacunas autorizadas por emergencia a la fecha se realizaron con base en la primer variante de SARS-CoV-2, y ésta ya no está circulando entre los humanos (en otras palabras, los que reciben las vacunas estarían siendo protegidos contra una variante que ya no existe), 2) la inmunidad que se genera a través de la vacunación se enfoca únicamente en la proteína Spike de SARS-CoV-2, mientras que la inmunidad que se genera luego de una infección natural se enfoca en varias regiones del virus (no solamente Spike). Esto quiere decir que, de enfrentarse a una nueva variante, una persona inmunizada de forma natural tiene protección, mientras que una persona vacunada, tienen menor posibilidad de implementar esas respuestas contra la nueva variante (Weisblum et al. 2020). De cualquier manera, a la fecha, las variantes solamente pueden ser detectadas a través de la secuenciación de la muestra. Los países difieren considerablemente en el porcentaje de muestras que envían a secuenciar[11], y pocas veces le dan esta información al paciente. Otra forma de aproximarse a determinar si se trata de una nueva variante es mediante la genotipificación (Harper et al. 2021), que requiere ser seguida por secuenciación para confirmar si, efectivamente, se trata de una variante determinada. En otras palabras, si no secuenciaron la muestra, no hay manera de que identifiquen que se trata de una variante determinada. Tampoco puede ser identificada la variante mediante los signos clínicos, dada la gran amplitud de signos que genera SARS-CoV-2 y a su gran parecido con otras enfermedades. Como individuo a quien se le realiza la prueba RT-PCR, se tiene el derecho de exigir la entrega del resultado de la secuenciación de su muestra, si se le ha informado que se trata de la variante Delta, Gamma, Beta, o cualquier otra. Si lo que se realizó fue la prueba de antígeno o de anticuerpos, al día de la elaboración del presente documento, no es posible identificar entre variantes con ninguna de estas pruebas.

A la fecha de escribir este documento, no se encontró ninguna prueba oficial (validada por la OMS o por las agencias sanitarias de los países) para determinar via PCR la presencia de las variantes, aunque hay algunos protocolos propuestos a en estudios científicos (por ejemplo: Banada et al. 2021, La Rosa et al. 2021). La razón por la que la prueba de RT-PCR no puede distinguir entre las variantes es porque las regiones en las que están las mutaciones (cambios en la secuencia de nucleótidos que conforman el genoma) no están en las regiones en las que los cebadores (también llamados primers) de la prueba RT-PCR se “pegan” al fragmento del genoma de SARS-CoV-2 (Corman et al. 2020). Esto hace que se amplifique de la misma manera si está el virus, independientemente de la variante de la que se trate.

[11] https://coronavirus.jhu.edu/data/variant-data

Notas del Escenario E

1. El objetivo de las vacunas es la inmunización de las personas, por lo que una persona que ya cuenta con anticuerpos ya es una persona inmunizada. Existen varios estudios que demuestran que la memoria inmune contra SARS-CoV-2 en personas que se expusieron de forma natural ofrece inmunidad de larga duración que es efectiva contra las diferentes variantes de SARS-CoV-2 (Cele et al. 2021; Cohen et al. 2021) que circulan a la fecha[12], así como contra otros coronavirus endémicos (Lipstich et al. 2020; Reche 2020). Además, una infección natural no solamente induce la generación de células específicas que producen anticuerpos contra el virus, sino que induce a la formación y multiplicación de otras células, conocidas como linfocitos citotóxicos, que también generan memoria (Lipstich et al. 2020; Ni et al. 2020; Sekine et al. 2020). En ese sentido, comparativamente con la inmunidad que inducen las vacunas, la inmunidad natural es más amplia y por lo mismo, ofrece protección contra las diversas variantes (Cele et al. 2021), lo que al menos con los estudios existentes a la fecha y la evidencia que se observa en los reportes de nuevas hospitalizaciones y casos, no parece ofrecer la inmunidad generada por las vacunas. Por otro lado, si ya cuenta una persona con anticuerpos, el recibir una vacuna no solo no es necesario, sino que incrementa las posibilidades de que se presente un cuadro conocido como ADE (ver punto 2).

2. Desde finales de abril del 2020, se publicó un artículo que señalaba las conclusiones y recomendaciones de un grupo de trabajo que evaluó la potencial seguridad de las vacunas que se habían comenzado a desarrollar como parte de las estrategias para mitigar los efectos de la pandemia. En dicho artículo se hizo particular mención al fenómeno conocido como Magnificación Mediada por Anticuerpos (ADE, por sus siglas en inglés; Lambert et al. 2020). Estas reacciones se habían observado en todos los ensayos preclínicos que se hicieron con los candidatos vacunales contra el virus del SARS (el primer virus SARS que apareció en el año 2002/2003). Los ensayos, que habían utilizado diferentes especies de mamíferos, reportaron que cuando un individuo vacunado era expuesto al virus, desarrollaba una respuesta inflamatoria multisistémica muy severa (Weingartl et al. 2004; Bolles et al. 2011; Tseng et al. 2014), que incluso provocó la muerte de algunos animales. Es un fenómeno semejante al que ocurre con el virus del Dengue (Halstead 2014) y obedece a un estado de hiperinflamación en el que anticuerpos con baja afinidad o en baja concentración magnifican la infección en lugar de neutralizarla (Cloutier et al. 2020), y es la razón por la que la vacuna contra el Dengue no ha sido considerada segura (Swaminathan & Khanna 2019). Además, ya se habían reportado efectos semejantes en animales vacunados contra otros coronavirus (Vennema et al. 1990). Los autores de artículo que evaluó los problemas potenciales de las vacunas que se habían comenzado a desarrollar contra

[12] https://www.cbrc.kaust.edu.sa/covmt/

SARS-CoV-2 indicaron que, si bien era un problema potencial, se debía continuar con la tarea propuesta (Lambert et al. 2020).

A esto se suma el hecho de que los ensayos de fase 3 de las vacunas autorizadas por emergencia a la fecha de escritura del presente documento, excluyeron del estudio a las personas que ya hubieran tenido exposición al virus, o que tuvieran anticuerpos[13]. Este hecho impidió que se pudiera tomar en cuenta la ocurrencia de problemas de seguridad relacionados con ADE en personas que ya contaban con anticuerpos y se enfrentaban al antígeno de la vacuna, lo que en algunos podría derivar en reacciones inflamatorias exacerbadas.

3. Existen diversas causas por las que una persona puede tener desórdenes en su proceso de coagulación. Las causas incluyen factores genéticos, fisiológicos (embarazo), obesidad, actividades (fumar y usar anticonceptivos incrementa el riesgo) y condiciones médicas (cirugía reciente, traumatismos recientes, estados de inmovilización, cáncer, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, ateroesclerosis, hipertensión, dislipidemia, enfermedad renal crónica, trasplantes renales, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, estado séptico, tuberculosis, asma, síndrome ovárico policístico, diabetes mellitus, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, policitemia vera, hemoglobinuria paroxísmica nocturna, hiperhomocisteinemia y ocurrencia previa de tromboembolismos) (McLendon et al. 2021). Dado que a partir de estudios con organismos modelo, se sabe que la proteína Spike, por sí sola, sin necesidad de la presencia del virus, ocasiona daño en el endotelio (Han & Pandey 2021), es decir, la pared interna de los vasos sanguíneos, lo que incrementa el riesgo de la formación de trombos (coagulos), además de que la expresión de la proteína Spike en la membrana de las células endoteliales (Han & Pandei 2021), así como la acción de los linfocitos T citotóxicos (Lipstich et al. 2020; Ni et al. 2020) contra ese antígeno ahora expresado en la membrana, incrementa aún más la formación de trombos. A la fecha de la elaboración del presente documento, no se han publicado estudios que hayan explorado el que este mayor riesgo teórico ocurra en realidad, pero bajo el principio precautorio de la medicina, sería prudente considerar que personas con tendencia a la coagulopatía tengan particular atención de los signos clínicos asociados a la trombocitopenia trombótica que se ha reportado que ocurre en algunas personas vacunadas, sobre todo considerando que la ocurrencia de estos eventos posteriores a la vacunación exceden la frecuencia esperada en la población (Rose 2021).

[13] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04368728, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587219

4. Los ensayos de Fase 3 de muchas de las vacunas contra SARS-CoV-2 que a la fecha de elaboración del presente documento han sido autorizadas por emergencia, excluyeron a personas con hipertensión[7]. En ese sentido, queda claro que fueron autorizadas las vacunas sin contar con datos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en personas con este padecimiento. Los hipertensos tienen mayor probabilidad de tener signos y síntomas severos si se infectan con SARS-CoV-2 debido a que la proteína Spike del virus SARS-CoV-2 desregula el eje renina-angiotensina (Lei et al. 2021). Una desregulación de este eje ocasiona daño en diversos tejidos y órganos (Akoumianakis & Filippatos 2020), además de dañar el endotelio y desregular a las mitocondrias de las células endoteliales (Lei et al. 2021), lo que incrementa aún más la hipertensión, y a la par conduce a estados de inflamación severa (Ratajczak & Kuzia 2020). Tomando en cuenta que todas las vacunas basadas en ARNm y las vacunas vectorizadas, autorizadas a la fecha de elaboración del presente documento, inducen a que nuestras células generen Spike, es parsimonioso considerar que las personas con hipertensión podrían tener más probabilidad de tener efectos adversos asociados a la vacunación contra SARS-CoV-2 que las personas sin hipertensión. Lo mismo podría ocurrir en personas que tienen problemas renales que alteran la tensión arterial.

5. Los ensayos de Fase 3 de todas las vacunas contra SARS-CoV-2 que a la fecha de elaboración del presente documento han sido autorizadas por emergencia, excluyeron a personas con cáncer[14], así como aquellos que tienen algún tipo de inmunosupresión (como VIH-SIDA, por ejemplo). En ese sentido, queda claro que fueron autorizadas las vacunas sin contar con datos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en personas con estos padecimientos. Recientemente, han sido publicados algunos estudios que muestran que las personas con algunos tipos de cáncer que son vacunadas contra SARS-CoV-2 no son capaces de generar anticuerpos (Herishanu et al. 2021; Thakkar et al. 2021) ni activar sus células citotóxicas en respuesta a la vacuna (Thakkar et al. 2021), y en los casos que sí se llega a generar anticuerpos (fenómeno conocido como seroconversión), la cantidad de anticuerpos generados es muy baja (Herishanu et al. 2021; Thakkar et al. 2021). Esto no debiera sorprender, dado que el cáncer es una enfermedad que se caracteriza por problemas en las respuestas inmunes (Adam et al. 2003), lo que implica que no suelen ser muy buenos en generar respuestas contundentes a la vacunación. En términos de la seguridad de las vacunas en personas con cáncer o con condiciones de inmunosupresión, aún no hay datos publicados al respecto.

6. Las reacciones anafilácticas se caracterizan por ser respuestas alérgicas sistémicas muy severas que, de no ser tratadas inmediatamente, pueden conducir a la muerte. Algunas personas pueden tener respuestas anafilácticas y otros tipos de

[14] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04368728, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587219

alergias menos severas a las vacunas contra SARS-CoV-2 (Garvey & Nasser 2021; Kounis et al. 2021). Ninguna de las vacunas que han sido autorizadas por emergencia a la fecha de elaboración de este documento, contiene ingredientes (como huevo, neomicina, polimixina B, estreptomicina y gentamicina; Stone et al. 2018) que en vacunas anteriores han ocasionado reacciones alérgicas en algunas personas. Por eso, algunos han propuesto que lo que ocasiona las reacciones anafilácticas (que suelen ser infrecuentes, aunque de ocurrir ponen en riesgo la vida del paciente) son los nanoelementos (Cabanillas et al. 2021; Hatzantoniou et al. 2021) asociados al ARNm (en el caso de las vacunas Pfizer y Moderna) o incorporados en las vacunas vectorizadas (como Astrazeneca, Janssen, Cansino, Sputnik V). Específicamente, se ha reportado que el polietilenglicol (PEG, también conocido como Macrogol o E1521) y el polisorbato 80 pueden ser alergénicos (es decir, causar reacciones alérgicas) para algunas personas (Baneriji et al. 2020). Actualmente, la mayoría de las personas han sido expuestas a polisorbato 80 y a PEG a través de productos cosméticos algunos medicamentos y alimento (en el caso de PEG), y en el caso de polisorbato 80, en algunos medicamentos y un par de vacunas recientes (Cox et al. 2021). Tanto el PEG, un polímero hidrofílico, como el polisorbato 80 tienen reactividad cruzada entre ellos, haciendo que un organismo reaccione de manera semejante ante la exposición a ambos (ver Cox et al. 2021). Se necesita tomar en cuenta que el PEG no se ha añadido nunca – previo a las vacunas actuales – a ninguna vacuna, y por ende, no había sido administrado de manera intramuscular en la gente, por lo que es posible que efectivamente, sea este compuesto el causal de las reacciones anafilácticas que se han llegado a presentar en personas inmediatamente después de la vacunación contra SARS-CoV-2 (Shimabukuru & Nair 2021). El PEG ya ha sido asociado a reacciones anafilácticas en algunos individuos (Wylon et al. 2016). De hecho, PEG ha sido descrito como un alérgeno de alto riesgo que puede inducir reacciones difíciles de detectar de manera oportuna por los proveedores de cuidados de salud y, por lo tanto, es probable que sea sub diagnosticado (Sellaturay et al. 2021).

De acuerdo a agencias de salud internacionales, se indica que personas con alergias e hipersensibilidad a los ingredientes de la vacuna, no deben de aplicársela[15]. Esta información la indicaron al inicio de la vacunación, luego que se dieran dos reacciones anafilácticas en personas vacunadas en Inglaterra los primeros días de iniciada la campaña de vacunación. El problema es que poca gente sabe si tiene predisposición a las reacciones alérgicas contra polisorbato 80 y/o PEG. Para saber si una persona tiene altas posibilidades de sufrir reacciones de este estilo, tendría que realizarse pruebas de sensibilidad dérmica, en condiciones altamente controladas, con diferentes diluciones de PEG y polisorbato 80, o cuantificación de anticuerpos tipo IgE específico a PEG, mediante citometría de flujo (Moghini 2021; Risma et al. 2021). Al momento de escribir el presente documento, se han publicado al menos dos reportes de casos de anafilaxia posterior a la vacunación (Garvey &

[15] https://www.gov.uk/government/news/confirmation-of-guidance-to-vaccination-centres-on-managing-allergic-reactions-following-covid-19-vaccination-with-the-pfizer-biontech-vaccine?UNLID=70152427920217262284

Nasser 2021; Shimabukuro & Nair 2021), y en las páginas de registro de VAERS se reportan 3243 reportes de anafilaxia posteriores a la vacunación contra SARS-CoV-2 en los Estados Unidos[16].

Los casos de reacciones anafilácticas a PEG/Polisorbato 80 se pueden observar como urticaria, rinorrea (secreción nasal), estornudos, edema de glotis, hipotensión profunda, angioedema, dolor de pecho, síncope y shock anafiláctico (Sellaturay et al. 2021). De ocurrir como consecuencia a la exposición a la vacuna contra SARS-CoV-2, de acuerdo con la experiencia médica de los autores de este documento, lo común es que ocurran dentro de los primeros 30 minutos posteriores a la inoculación. Se debe manejar médicamente como una emergencia, con administración de adrenalina, esteroides parenterales, budesonida inhalada y/o salbutamol nebulizado, además de monitoreo de signos vitales hasta que se resuelva el cuadro.

7. Las vacunas autorizadas por emergencia al día de la elaboración del presente documento recibieron dicha autorización por parte de las Agencias Sanitarias y de Regulación de Medicamentos de cada país a partir de los datos de seguridad de los ensayos fase 3 que aún no concluyen o no habían concluido al tiempo de emitir la autorización[17]. Esto significa que se tomaron en cuenta los datos de seguridad de las vacunas observados y registrados solamente en dos meses. En otras palabras, no hay información en los reportes con respecto a eventos posteriores (de mediano y largo plazo). Esto es particularmente importante dado que, además, los ensayos de fase 3 excluyeron a personas que tuvieran enfermedades autoinmunes y que estuvieran bajo tratamiento con inmunosupresores. Una persona que tiene tendencia a reacciones autoinmunes suele tener más riesgo de que ocurra lo que se denomina como reacciones tipo Th2 cuando recibe una vacuna. Esto podría exacerbar un cuadro severo posterior a la vacunación (ver Liu et al. 2019). Por otro lado, si está tomando medicamentos inmunosupresores, entonces la respuesta a la vacunación no sería eficiente, dado que estos medicamentos suelen afectar el funcionamiento de células conocidas como linfocitos T de ayuda (CD4+) (Taves & Ashwell 2021), lo que impide un correcto desenvolvimiento de las respuestas necesarias para producir anticuerpos y para activar linfocitos T citotóxicos en respuesta a la vacuna. Asimismo, es parsimonioso considerar que pacientes que hayan tenido ya un cuadro de Guillain-Barré debido a una vacuna anteriormente aplicada o a una infección, o que hayan tenido parálisis de Bell (parálisis facial), podrían tener más riesgo de una reincidencia posterior a la vacunación contra SARS-CoV-2.

[16] https://www.openvaers.com/covid-data/anaphylaxis
[17] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04368728, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587219

8. Los ensayos de Fase 3 de todas las vacunas contra SARS-CoV-2 que a la fecha de elaboración del presente documento han sido autorizadas por emergencia, excluyeron a mujeres embarazadas, así como mujeres en lactancia[18]. En ese sentido, queda claro que fueron autorizadas las vacunas sin contar con datos sobre la eficacia y la seguridad de las vacunas en este grupo. Recientemente han salido reportes, por parte de la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos de Salud (MHRA, por sus siglas en inglés), que, el 7 de julio, informó acerca de alteraciones menstruales que afectan a un número alto de mujeres que han recibido la vacuna (principalmente la vacuna Pfizer). El incremento en los problemas menstruales representó, en esos reportes, un incremento de 225% en un mes con respecto a la tasa esperada de problemas menstruales, de acuerdo a dicho reporte.

   Con base en lo que ya se ha publicado sobre la acción de las vacunas de ARNm (Pfizer y Moderna), es importante recordar que las alteraciones en el ciclo menstrual podrían darse porque El ARNm de las vacunas se distribuye en diversos órganos y tejidos (Rhea et al. 2021), incluyendo los ovarios, a las 48 a 96 horas post vacunación, elevando su concentración de forma notoria en ellos, (al menos en el estudio de biodistribución realizado en ratas por Pfizer)[19]. El hecho que el ARNm esté encapsulado en nanomoléculas implica que es mucho más lenta su degradación (Bahl et al. 2017), que además de que se han reportado efectos pro-inflamatorios por la acción misma de las nanomoléculas (Kedmi et al. 2010), incrementa el riesgo de que pueda llegar intacto a diversos tejidos (ver Hansen et al. 2021). Esto ya se había reportado para una vacuna de ARN en etapa preclínica, donde se observó que el ARNm vacunal se distribuía a diversos órganos y tejidos (Bahl et al. 2017). El que pueda transfectar las células ováricas y lograr a que comiencen a producir Spike podría explicar los cambios en el ciclo reproductivo. Cabe mencionar que ACE2 (el receptor de Spike) está ampliamente expresado en ovario, útero, vagina y placenta (Pereira et al. 2009; Reis et al. 2011). Además, el eje renina-angiotensina-aldosterona (que desregula Spike al hacer contacto con ACE2, Lei et al. 2021) regula el desarrollo de folículos y la ovulación, modula la formación de vasos sanguíneos que aportan nutrientes al cuerpo lúteo y su degeneración y afecta el tejido endometrial y el desarrollo del embrión (Jin et al. 2020). Por lo tanto, la presencia de Spike en los órganos reproductores femeninos efectivamente podría alterar las funciones reproductivas a través de su acción sobre ACE2. A pesar de que se especula que estas alteraciones menstruales no implican que se afecte la fertilidad[20], lo cierto es que al alterar SARS-CoV-2 procesos fisiológicos reproductivos a través de Spike (Jin et

[18] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04368728, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587219
[19] https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf
[20] https://news.sky.com/story/covid-19-more-than-13000-women-report-changes-to-periods-after-having-vaccine-but-experts-say-fertility-not-affected-12350899

al. 2020), es parsimonioso considerar que podría ocasionar el mismo efecto la vacunación dependiente de la producción endógena de Spike, como las de las vacunas basadas en ARNm y las vectorizadas. Incluso, existe un estudio clínico que actualmente se está llevando a cabo para poder determinar si las vacunas de Pfizer y Moderna contra SARS-CoV-2 ocasiona un efecto sobre la fertilidad[21]. Es importante mencionar que en las páginas de registro de reacciones adversas como VAERS[16], Eudravigilance[22] y Vigiaccess[23], sí se han reportado abortos y mortinatos en algunas mujeres embarazadas. Aún se requieren de más estudios para poder determinar la causalidad de estos abortos, pero dada la falta de evidencia sobre la seguridad en mujeres embarazadas o lactantes, bajo el principio precautorio de la medicina sería prudente alertar sobre el riesgo que podrían tener por los mecanismos arriba descritos.

9. La miocarditis es una condición clínica potencialmente fatal (Veronese et al. 2018) caracterizada por la inflamación del músculo del corazón (miocardio) mientras que la pericarditis es una inflamación de la membrana que recubre al corazón. Existen algunas condiciones, tanto congénitas como genéticas, como tóxicas (como el consumo de cocaína) e infecciosas que pueden provocar estos cuadros (Blauwet & Cooper 2010). Por ejemplo, infecciones como las que causan los enterovirus, adenovirus, parvovirus, herpesvirus, VIH, MERS-Cov (Bowles et al. 2003; Rezkalla & Kloner 2021) y SARS-CoV-2 (Madjid et al. 2020) pueden provocar miocarditis. Enfermedades autoinmunes como sarcoidosis y la enfermedad de Kawasaki, también (Blauwet & Cooper 2010), al igual que algunas vacunas (Halsell et al. 2003; Keinath et al. 2018). Dado a que se sabe que las vacunas contra SARS-CoV-2 pueden provocar o empeorar cuadros de miocarditis y pericarditis en algunas personas vacunadas (Singh et al. 2020), bajo el principio precautorio de la medicina, se debe considerar que aquellas personas que ya tengan miocarditis y pericarditis tendrían mayor riesgo a presentar un empeoramiento o reaparición del cuadro luego de recibir la vacuna. La mayoría de los casos se están presentando en personas de menos de 30 años, en particular en adolescentes de género masculino, en los que no es tan común que ocurran este tipo de patologías, pero incluso se han reportado estos problemas en personas que no tienen ninguna historia familiar de problemas cardíacos ni enfermedad autoinmune, de acuerdo a los registros de los Estados Unidos, VAERS[24], Eudravigilance[25] y Vigiaccess[26] y son más comunes de ocurrir luego de la segunda dosis de la vacuna.

[21] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04748172
[22] https://www.adrreports.eu/en/index.html
[23] http://www.vigiaccess.org/
[24] https://vaers.hhs.gov/
[25] http://www.adrreports.eu/en/index.html
[26] http://www.vigiaccess.org/

10. Las vacunas vectorizadas se basan en el uso de un vector – casi siempre un virus – que es modificado genéticamente para 1) no hacernos daño, y 2) tener la información genética que produce la proteína contra la que quiero inmunizar a la persona vacunada. Esta tecnología ha estado en uso desde hace algunos años, y es la que se ha empleado para las vacunas de las farmacéuticas Astrazeneca (AZD1222, Covishield o Vaxzevria), Johnson & Johnson (Janssen), Gamaleya (Sputnik V) y Cansino (Convidicea), entre las 21 vacunas contra SARS-CoV-2 autorizadas al día de la elaboración del presente documento[27]. Estas vacunas mencionadas utilizan a un Adenovirus como vector.

    Las personas que pertenecen a grupos de riesgo para infectarse con VIH, es decir, aquellos que se comparten jeringas para utilizar drogas recreativas por vía endovenosa, o los hombres no circuncidados que practican sexo anal, tienen mayor riesgo de infectarse con VIH al ser vacunados con vacunas que utilizan adenovirus AdV5 (como lo es la vacuna de Cansino (Convidicea). Esto es porque, debido a la interacción de adenovirus con el sistema inmune de la persona vacunada, las células CD^{4+}, que son el punto de entrada para el VIH proliferan, además de otros mecanismos que se han propuesto para explicar el riesgo incrementado (Duerr et al. 2012), y llevó a que en el 2014 un grupo de científicos publicara un metaanálisis sobre los estudios que investigaron este efecto, cuya conclusión fue que el uso de vacunas basadas en AdV5 como vector representan un riesgo para las personas que ya están en grupos de riesgo para infectarse de VIH (Fauci et al. 2014). Este riesgo se anunció desde finales de 2020 para las vacunas contra SARS-CoV-2 que fueron elaboradas en estas plataformas que se basan en adenovirus (Buchbinder et al. 2020).

11. Los médicos tienen una gran responsabilidad en cuanto al correcto asesoramiento de sus pacientes para que estos puedan tomar la mejor decisión con respecto a vacunarse o elegir no hacerlo. Dicha asesoría debe – forzosamente – tomar en cuenta el estado de salud del paciente, su historial clínico, su protección inmune contra el virus SARS-CoV-2 (presencia de anticuerpos o evidencia de haberse contagiado previamente), su tendencia a tener coagulopatías o su riesgo de padecerlas, así como el estado de sus respuestas inmunes o de estados fisiológicos que incrementan el riesgo de que ocurran reacciones adversas a la vacunación. Cabe señalar que, al momento de escribir este documento, las vacunas contra SARS-CoV-2 se encuentran bajo Autorización por Emergencia en todos los países, lo que quiere decir que son aún experimentales y no cuentan con licencia ni aprobación. En ese sentido, es esencial tomar en cuenta que aplican leyes internacionales, incluyendo el Código de Nuremberg y la Ley de Investigación Biomédica, que establece que todo paciente que participará en un experimento que involucra su cuerpo tiene derecho a recibir un consentimiento informado en el que se le informe de manera detallada sobre los beneficios y los riesgos de recibir dicho tratamiento. Estas leyes implican que tienes, si así lo

[27] https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker

eliges, por el motivo que sea (médico, ideológico, religioso) el derecho de declinar ponerte la vacuna o cualquier procedimiento médico que no desees.

Por ley, toda persona que reciba la vacuna debe de hacerlo de manera voluntaria y quien lo aplica debe obtener el consentimiento informado de las personas, dado libremente. En ese consentimiento informado deben de ser informados todos los riesgos físicos a inmediato, mediano y largo plazo y se debe de realizar una evaluación de los riesgos para cada individuo a vacunar. Si conforme a tu historial clínico (Cuadro 4) consideras que podrías tener riesgo de tener reacciones adversas serias, tienes el derecho de discutir el riesgo con tu médico tratante y, dado el caso, pedir a tu médico un justificante de excepción médica o una carta responsiva en la que acepte hacerse responsable de cualquier efecto adverso que pudieras presentar después de recibir la vacuna, dado tu historial médico. También tienes el derecho de solicitar a tu empleador, patrón o universidad, si fuera el caso de que te exijan la vacuna para permitirte trabajar o estudiar, una carta responsiva en el que acepten hacerse responsables de cualquier efecto adverso que pudieras presentar después de recibir la vacuna, dado tu historial médico.

Cuadro 4. Condiciones clínicas y estados fisiológicos que incrementan el riesgo de que ocurra una reacción adversa severa en respuesta a la vacunación

Condición	Riesgo	Referencias
Exposición previa a SARS-CoV-2 que generó anticuerpos de manera natural	ADE	Cloutier et al. 2020; Lambert et al. 2020; Weingartl et al. 2004; Bolles et al. 2011; Tseng et al. 2014
Coagulopatías o estados de riesgo para la formación de trombos (fumadores, uso de anticonceptivos orales, embarazo, obesidad, cirugía reciente, traumatismos serios recientes, estados de inmovilización, cáncer, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, ateroesclerosis, hipertensión, dislipidemia, enfermedad renal crónica, trasplantes renales, síndrome nefrótico, enfermedad inflamatoria intestinal, estado séptico, tuberculosis, asma, síndrome ovárico policístico, diabetes mellitus, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, policitemia vera, hemoglobinuria paroxísmica nocturna, hiperhomocisteinemia y ocurrencia previa de tromboembolismos	Formación de daño endotelial con formación de trombos y generación de cuadro de trombosis tromobocitopénica asociada a la vacunación por acción de la proteína Spike.	Lipstich et al. 2020; Ni et al. 2020; Han & Pandey 2021; McLendon et al. 2021
Hipertensión y nefropatías que alteran la presión sanguínea	Incremento y desregulación de la tensión arterial debido a la acción de la proteína Spike sobre el eje Renina-Angiotensina-Aldosterona.	Akoumianakis & Filippatos 2020; Ratajczak & Kuzia 2020; Lei et al. 2021

Cuadro 4 (Continuación). Condiciones clínicas y estados fisiológicos que incrementan el riesgo de que ocurra una reacción adversa severa en respuesta a la vacunación

Condición	Riesgo	Referencias
Cáncer y estados de inmunosupresión (VIH-SIDA, toma de medicamentos inmunosupresores (corticoides, etc.)	Falta de información en los ensayos fase 3 de las vacunas por exclusión de este grupo[28]. Por su estado de supresión inmune, poca probabilidad de que las vacunas sean efectivas.	Herishanu et al. 2021; Thakkar et al. 2021
Propensión a anafilaxia y reacciones alérgicas severas	Reacciones alérgicas y choque anafiláctico debido a la presencia de PEG y polisorbato 80 en las vacunas.	Stone et al. 2018; Baneriji et al. 2020; Cabanillas et al. 2021; Garvey & Nasser 2021; Hatzantoniou et al. 2021; Kounis et al. 2021; Moghini 2021; Risma et al. 2021; Sellaturay et al. 2021; Shimabukuro & Nair 2021
Condiciones autoinmunes (Diabetes tipo I, Artritis reumatoide, Psoriasis/Artritis psoriásica, Esclerosis múltiple, Lupus eritematoso sistémico, Enfermedad inflamatoria intestinal, Enfermedad de Addison, Enfermedad de Graves, Síndrome de Guillain-Barr-e Síndrome de Sjögren, Tiroiditis de Hashimoto, Miastenia gravis, Vasculitis autoinmune, Anemia perniciosa, Enfermedad celíaca, Escleroderma, y Vitiligo, entre otros)	Las condiciones autoinmunes se caracterizan por predisposición a reacciones tipo Th2, lo que incrementa el riesgo de reacciones severas post-vacunación, además de exacerbación o recurrencia de cuadros autoinmunes.	Liu et al. 2019; Aomar-Millán et al. 2021; Hasan et al. 2021; Taves & Ashwell 2021

[28] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04368728, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587219

Cuadro 4 (Continuación). Condiciones clínicas y estados fisiológicos que incrementan el riesgo de que ocurra una reacción adversa severa en respuesta a la vacunación

Condición	Riesgo	Referencias
Embarazo o lactancia	Las pacientes embarazadas suelen tener más propensión a la formación de trombos, así como a la hipertensión, lo que incrementa el riesgo de efectos adversos ocasionados por la proteína Spike, que puede provocar tromboembolismos y cuadros de hipertensión. Por otro lado, fueron excluidas las embarazadas de los ensayos fase III de las vacunas. En cuanto a la lactancia, no se hicieron pruebas de seguridad en los bebés lactantes de mujeres vacunadas.	Pereira et al. 2009; Reis et al. 2011; Bahl et al. 2017; Jin et al. 2020; Hansen et al. 2021; Lei et al. 2021
Persona en grupo de riesgo para VIH (uso de jeringas compartidas para drogas intravenosas, hombres no circuncidados que practican sexo anal), personas infectadas de VIH.	Incremento en el riesgo de infectarse de VIH si son expuestos. Potencialmente, incremento en la carga viral de VIH en personas ya infectadas.	Duerr et al. 2012; Fauci et al. 2014; Buchbinder et al. 2020
Menor de 30 años con o sin historial de miocarditis o pericarditis	La ocurrencia de cuadros de miocarditis y/o pericarditis post-vacunales está incrementada en personas de menos de 30 años, en particular en varones, con o sin historia previa de alteraciones cardíacas. De cada. Personas de menos de 30 años tienen 300 veces más riesgo de tener miocarditis/pericarditis que de morir de COVID-19 si están infectados.	Veronese et al. 2018; Madjid et al. 2020

Al momento de escribir este documento, todas las vacunas se encuentran bajo Autorización por Emergencia[29] (PONER LIGA PARA INFORMACION SOBRE LA FASE EXPERIMENTAL DE VACUNAS) lo que quiere decir que son aún experimentales y no cuentan con licencia ni aprobación. Por lo tanto, para evaluar su aplicación se deben tomar en cuenta tres elementos fundamentales que son:

1) El principio de la DIGNIDAD DE LA PERSONA HUMANA.
2) Los **DERECHOS HUMANOS** internacionalmente reconocidos, como el artículo 7º del **Pacto Internacional de Derechos Civiles y Políticos de la ONU**, firmado o ratificado por todos los países miembros de la Organización de Naciones Unidas y por lo tanto OBLIGATORIO para todos los 173 países miembros de la ONU, que expresamente dice que ***"… nadie será sometido sin su libre consentimiento a experimentos médicos o científicos."*** y el artículo 12.1 del Pacto Internacional de Derechos Económicos , Sociales y Culturales de la ONU que reconoce "el derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental"[30].
3) Los principios de **BIOETICA** Internacionalmente reconocidos, como en la **Declaración Universal sobre Bioetica y Derechos Humanos de la UNESCO**, Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura y las dos declaraciones de la **Asociación Médica Mundial**, una la **Declaración de Helsinki** sobre Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en Seres Humanos y otra, la **Declaración de Ginebra**, que es una actualización del juramento hipocrático propuesto por la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, que establece que el médico debe velar **por la vida humana y por la salud y el bienestar** de sus pacientes, y respetar "**la autonomía y la dignidad**" de los mismos[31,32]

A continuación se exponen algunos de los Principios de **BIOETICA** relacionados con el tema de las vacunas.

Principio de dignidad humana y derechos humanos

[29] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04516746, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04368728, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04456595, https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526990, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04505722, https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587219
[30] https://treaties.un.org/Pages/ViewDetails.aspx?src=TREATY&mtdsg_no=IV-4&chapter=4&clang=_en#top
[31] http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
[32] https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-ginebra/

Este principio establece que “se habrán de respetar plenamente la dignidad humana, los derechos humanos y las libertades fundamentales” y que “los intereses y el bienestar de la persona deberían tener prioridad con respecto al interés exclusivo de la ciencia o la sociedad.”

Principio de potenciar beneficios y reducir efectos nocivos

Este principio establece que en “el conocimiento científico, la práctica médica y las tecnologías conexas, se deberían potenciar al máximo los beneficios directos e indirectos para los pacientes, los participantes en las actividades de investigación y otras personas concernidas, y se deberían reducir al máximo los posibles efectos nocivos para dichas personas.”

Principio de autonomía y responsabilidad individual

Este principio establece que se debe “respetar la autonomía de la persona en lo que se refiere a la facultad de adoptar decisiones, asumiendo la responsabilidad de éstas y respetando la autonomía de los demás.” En el caso de los menores de edad y las personas incapaces de ejercer su autonomía, “se habrán de tomar medidas especiales para proteger sus derechos e intereses.”

Principio de consentimiento libre, expreso e informado.

Este principio establece que “toda **intervención médica preventiva, diagnóstica y terapéutica** sólo habrá de llevarse a cabo previo consentimiento libre e informado de la persona interesada, basado en la información adecuada.” Y también dicho consentimiento podrá ser revocado por la persona “en todo momento y por cualquier motivo, sin que esto entrañe para ella desventaja o perjuicio alguno.”

Por otra parte, este mismo principio establece que la “**investigación científica** sólo se debería llevar a cabo previo **consentimiento libre, expreso e informado** de la persona interesada.” La **información** debera ser **adecuada, comprensible** y **continuada** para incluir la modalidad de la revocación del consentimiento, en todo momento y por cualquier motivo. Las **excepciones y limitaciones** “al principio deberían hacerse únicamente de conformidad con las normas éticas y jurídicas aprobadas por los Estados”, de forma compatible “con el derecho internacional relativo a los derechos humanos”.

Cuando la **investigación científica** se lleve a cabo en un **grupo o comunidad,** se podrá pedir además el acuerdo de los

representantes legales del grupo o la comunidad en cuestión o de otra autoridad, pero el consentimiento de tales representantes "no deberían sustituir en caso alguno el consentimiento informado de una persona."

Principio de protección especial a personas sin capacidad de dar su consentimiento

Este principio establece que, "de conformidad con la legislación nacional, se habrá de conceder protección especial" a los menores de edad y las personas que carecen de la capacidad de dar su consentimiento, con base en "los **intereses de la persona interesada**", la cual deberá estar asociada, "en la mayor medida posible", al proceso de la decisión de consentimiento y al de su revocación.

Solo se permitirán actividades de investigación menores de edad y las personas que carecen de la capacidad de dar su consentimiento que otorguen **"un beneficio directo para la salud**" del menor o la persona incapaz, previa **autorización** y cumplimiento de condiciones de **protección** prescritas por la ley, y siempre que no exista "una alternativa de investigación de eficacia comparable" con participantes en la investigación que sí sean capaces de dar su consentimiento. Si no hay un beneficio directo para la salud, las investigaciones "se deberían llevar a cabo únicamente de **modo excepcional**, con las mayores **restricciones**, exponiendo a la persona únicamente a **un riesgo y una coerción mínimos**" y de forma "compatible con la protección de los **derechos humanos** de la persona. Se debería **respetar la negativa** de esas personas a tomar parte en actividades de investigación."

Principio de responsabilidad social y salud integral

Conforme a este principio **"**el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social, los progresos de la ciencia y la tecnología deberían fomentar":

a) el acceso a una **atención médica** de calidad y a los medicamentos esenciales, especialmente para la salud de las mujeres y los niños;
b) el acceso a una **alimentación** y un **agua** adecuadas;
c) la mejora de las **condiciones de vida** y del medio ambiente;
d) la supresión de la **marginación** y exclusión de personas por cualquier motivo; y
e) la reducción de la **pobreza y el analfabetismo**.

Principio de beneficios compartidos

Conforme a éste principio los beneficios de una investigación científica y sus aplicaciones "deberían compartirse con la sociedad en su conjunto y en el seno de la comunidad internacional, en particular con los países en desarrollo." Algunos de esos beneficios compartidos podrán ser, por ejemplo:

a) asistencia especial y duradera a las personas y los grupos que hayan tomado parte en la actividad de investigación y reconocimiento de los mismos
b) acceso a una atención médica de calidad
c) suministro de nuevas modalidades o productos de diagnóstico y terapia obtenidos gracias a la investigación
d) apoyo a los servicios de salud
e) acceso a los conocimientos científicos y tecnológicos

Principio de protección a generaciones futuras

Conforme a éste principio la investigación científica debe tener en cuenta "las repercusiones de las ciencias de la vida en las generaciones futuras, en particular en su constitución genética."

En cada país existen normas y leyes distintas en materia de salud y vacunación, que impactan en el área laboral, educativa y movilidad o transporte, pero las mismas deben igualmente respetar la dignidad de la persona, así como los derechos humanos y los principios de bioética antes mencionados. En la mayoría de los países se ha dado la **autorización por emergencia** para el uso las vacunas experimentales, pero haciendo una excepción o sin aplicar el principio de **consentimiento libre, expreso e informado** conforme a los estándares internacionales de derechos humanos y de bioética antes mencionados, aplicando una política pública de vacunación masiva e indiscriminada; previa a la vacunación no se cuenta con consentimiento expreso ni informado, pues no se requiere consentimiento, ni se ha dado **información adecuada, comprensible** y **continuada** sobre los posibles **riesgos y beneficios** de la vacunación; así por ejemplo, no se informa adecuada, comprensible y continuadamente de los casos en los que está contraindicada médicamente, ya sea por evidencia científica y médica o por el principio precautorio basado en conocimiento científico mecanístico (ver Cuadro 4).

En cuanto al **consentimiento libre**, hasta ahora, en la mayoría de los países la vacunación contra SARS-CoV-2 no es legalmente directamente obligatoria. Sin embargo, diversos países han implementado o anunciado que se implementarán normas, leyes o disposiciones administrativas para hacer indirectamente obligatoria dicha vacunación, a través de la aplicación de restricciones en función de la aplicación o no de la vacuna contra SARS-CoV-2. Estas restricciones anunciadas

incluyen el que no sea posible trabajar, estudiar, asistir a lugares públicos de recreación, subirse a un avión o a un tren, ni poder entrar en otro país si la persona en cuestión no acredita su estatus de vacunación.

Con base en el **principio de consentimiento libre, expreso e informado** nadie, ni autoridades públicas, ni instituciones educativas, ni empresas, ni patrones o empleadores, pueden obligarte o presionarte para aplicarte o no una vacuna, que aún no cuenta con licencia de aprobación, sino solo con autorización por emergencia y de la que están aún corriendo las fases experimentales de seguridad y eficacia (Fase 3), con base en la presión para poder trabajar, estudiar, viajar o para poder asistir a un concierto o partido, o entrar en una discoteca, antro, bar o restaurante.

Con base en el **principio de autonomía y responsabilidad individual,** la decisión sobre vacunarte o no deberá ser solo tuya, y el potencial efecto de aplicarte o no la vacuna también será tu responsabilidad. Es importante que la decisión sea basada en información y conocimiento equilibrados sobre los riesgos y beneficios reales comprobados hasta el momento, sin presiones y nunca desde el miedo o el hastío. Por respeto al principio de **dignidad de la persona,** nadie tiene el derecho de obligarte, ni presionarte a que te sometas a un procedimiento médico experimental, del estilo que sea, si no lo consientes o si no estás seguro.

Referencias

1. Abbas et al 2020 Basic Immunology: Functions and disorders of the immune system. Elsevier. ISBN: 978-0-323-54943-1
2. Adam JK, Odhav B, Bhoola KD. 2003 Immune responses in cancer. Pharmacol Ther. 99(1):113-32. doi: 10.1016/s0163-7258(03)00056-1.
3. Afshar ZM, Babazadeh A, Janbakhsh et al. 2021. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia after vaccination against Covid-19: A clinical dilemma for clinicians and patients. Rev Med Virol e2273. doi: https://doi.org/10.1002/rmv.2273
4. Akoumianakis I, Filippatos T. 2020 The renin-angiotensin-aldosterone system as a link between obesity and coronavirus disease 2019 severity. Obes Rev. 21(9):e13077. doi: 10.1111/obr.13077. Epub 2020 Jun 22.
5. Aomar-Millán IF, Martínez de Victoria-Carazo J, Peregrina-Rivas JA et al. 2021. COVID-19, Guillain-Barré y vacuna. Una mezcla peligrosa. Rev Clin Esp. doi: 10.1016/j.rce.2021.05.005. Online ahead of print.
6. Arvin AM, Fink K, Schmid MA et al. 2020. A perspective on potential antibody- dependent enhancement of SARS-CoV-2. Nature 484:353–363. doi:10.1038/s41586-020-2538-8
7. Arya M, Shergill IS, WIlliamson M, et al. 2005. Basic principles of real-time quantitative PCR. Expert Rev Mol Diagn. 5(2):209-19. doi: 10.1586/14737159.5.2.209.
8. Baekgaard N, Strandberg C 2021. Duplex ultrasound as first-line imaging for morphology and hemodynamics in the upper limb venous system. Phlebolymphology 28(1):19.
9. Bahl K, Senn JJ, Yuzhakov et al. 2017 Preclinical and Clinical Demonstration of Immunogenicity by mRNA Vaccines against H10N8 and H7N9 Influenza Viruses. Mol Ther. 25(6):1316-1327.doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.035.
10. Banada P, Green R, Banik S et al. 2021. A Simple RT-PCR Melting temperature Assay to Rapidly Screen for Widely Circulating SARS-CoV-2 Variants. J Clin Microbiol. ;JCM0084521. doi: 10.1128/JCM.00845-21.
11. Baneriji A, Wickner PG, Saff R et al. 2020. mRNA Vaccines to Prevent COVID-19 Disease and Reported Allergic Reactions: Current Evidence and Suggested Approach. J Allergy Clin Immunol: In Practice 9(4):1423-1437. doi: https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.12.047
12. Bhattacharjee S, Banerjee M. 2020. Immune Thrombocytopenia Secondary to COVID-19: a Systematic Review. SN Compr Clin Med. 2:2048–2058. doi: https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8
13. Blauwet LA & Cooper LT. 2010. Myocarditis. Prog Cardiovasc Dis. 52(4): 274–288. doi: 10.1016/j.pcad.2009.11.006
14. Boivin Z, Martin J. 2021 Untimely Myocardial Infarction or COVID-19 Vaccine Side Effect. Cureus 13(3): e13651. doi: 10.7759/cureus.13651

15. Bolles D, Long K, Adnihothram S, et al. 2011. A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. J Virol 85:12201–12215. doi:10.1128/JVI.06048-11
16. Bowles NE, Ni J, Kearney DL et al. 2003. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol. 42(3):466–472. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00648-x.
17. Buchbinder SP, McElrath MJ, Dieffenbach C et al. 2020. Use of adenovirus type-5 vectored vaccines: a cautionary tale. 396(10260), e68-e69. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32156-5
18. Bullard J, Dust K, Funk D et al. 2020 Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. Clin Infect Dis. 71(10):2663-2666. doi: 10.1093/cid/ciaa638.
19. Cabanillas B, Akdis C, Novak N. 2021 Alergic reactions to the first COVID-19 vaccine: a potential role of Polyethylene glycol? Allergies. doi: 10.1111/ALL.14711
20. Carli G, Nichele I, Ruggeri M et al. 2021 Deep vein thrombosis (DVT) occurring shortly after the second dose of mRNA SARS-CoV-2 vaccine. Internal Emergency Med 16: 803–804. doi: https://doi.org/10.1007/s11739-021-02685-0
21. Carpenter JO, Holland GA, Baum RA et al. 1993. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: Comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. J Vascular Surgery 18(5):734-741. doi: https://doi.org/10.1016/0741-5214(93)90325-G
22. Cele S, Gazy I, Jackson L et al. 2021. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. Nature 593(7857):142-146. doi: 10.1038/s41586-021-03471-w.
23. Cloutier M, Nandi M, Ihsan AU, et al. 2020. ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection- comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis. Cytokine 136:155256. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155256
24. Cohen KW, Linderman SL, Moodie Z, et al. 2021 Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. Cell Rep Med. 2(7):100354. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100354.
25. Coish JM, MacNeil AJ 2020. Out of the frying pan and into the fire? Due diligence warranted for ADE in COVID-19. Microbes Infect 22(9):405-406. doi:10.1016/j.micinf.2020.06.006
26. Corman VM, Olfert L, Marco, K et al. 2020 Eurosurveill. 25(3):pii=2000045. https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
27. Cox F, Khalib K, Conlon N. 2021. PEG That Reaction: A Case Series of Allergy to Polyethylene Glycol. Journal Clin Pharmacol: 1-4. doi: 10.1002/jcph.1824

28. Dash S, Pai AR, Kamath U et al. 2014. Pathophysiology and diagnosis of Guillain–Barré syndrome – challenges and needs. Int J Neurosci. 125(4):235-240. https://doi.org/10.3109/00207454.2014.913588
29. De Michele M, Iacobucci M, Nicolini E et al. 2021. Malignant cerebral infarction, systemic venous thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov vaccination: a possible catastrophic variant of vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. Artículo bajo Revisión, subido a Research Square. doi: 10.21203/rs.3.rs-448338/v1
30. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y et al. 2020. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. Cochrane Database Syst Rev. 6(6):CD013652. doi: 10.1002/14651858.CD013652.
31. Duerr A, Huang Y, Buchbinder S. 2012. Extended follow-up confirms early vaccine-enhanced risk of HIV acquisition and demonstrates waning effect over time among participants in a randomized trial of recombinant adenovirus HIV vaccine (Step Study). J Infect Dis. 206:258-266. doi: 10.1093/infdis/jis342
32. Eroshenko N, Gill T, Keaveney ML, et al. 2020. Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures. Nature Biotechnol 38:788–797. doi:10.1038/s41587-020-0577-1
33. Fauci AS, Marovich MA, Dieffenbach CW, et al. 2014. Immunology. Immune activation with HIV vaccines. Science 344(6179):49-51. doi: 10.1126/science.1250672.
34. Fernández-Montero Argemi J, Rodríguez JA et al. 2021. Validation of a rapid antigen test as a screening tool for SARS-CoV-2 infection in asymptomatic populations. Sensitivity, specificity and predictive values. EClinicalMedicine;100954. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100954.
35. Ferraz MVF , Moreira EG, Coêlho DF et al. 2021. Immune evasion of SARS-CoV-2 variants of concern is driven by low affinity to neutralizing antibodies Chem Commun. 57(49):6094-6097. doi: 10.1039/d1cc01747k.
36. Fisher W, Giorgi EE, Chakraborty S, et al. 2021 HIV-1 and SARS-CoV-2: Patterns in the evolution of two pandemic pathogens. Cell Host Microbe 29(7):1093-1110. doi: 10.1016/j.chom.2021.05.012. Epub 2021 Jun 3.
37. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. 2020. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science eabc1932. doi: 10.1126/science.abc1932
38. Garvey LH, Nasser S. 2021. Anaphylaxis to the first COVID-19 vaccine: is polyethylene glycol (PEG) the culprit? Br J Anaesth. 126(3):e106-e108. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.020. Epub 2020 Dec 17.
39. Gonzalez SM, Siddik AB, Su RC. 2021. Regulated Intramembrane Proteolysis of ACE2: A Potential Mechanism Contributing to COVID-19 Pathogenesis? Front Immunol 12:612807. doi: 10.3389/fimmu.2021.612807.
40. Görlinger K, Dirkmann D, Gandhi A, Simioni P. 2020 COVID-19-Associated Coagulopathy and Inflammatory Response: What Do We Know Already and What Are the Knowledge Gaps? Anest Analg 131(5):1324-1333 doi: 10.1213/ANE.0000000000005147

41. Greinacher A, Selleng K, Wesche J. et al. 2021b. Towards understanding ChAdOx1 nCov-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). Research Square Preprint. doi: 10.21203/rs.3.rs-440461/v1 https://www.researchsquare.com/article/rs-440461/v1
42. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE et al. 2021a Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. N Engl J Med 2021; 384:2092-2101. doi: 10.1056/NEJMoa2104840
43. Guo CC, Mi JQ, Nie H. 2020. Seropositivity rate and diagnostic accuracy of serological tests in 2019-nCoV cases: a pooled analysis of individual studies. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 24(19):10208-10218. doi: 10.26355/eurrev_202010_23243.
44. Halsell JS, Riddle JR, Atwood JE, et al. 2003 Myopericarditis following smallpox vaccination among vaccinia-naive US military personnel. JAMA.289(24):3283–3289. doi:10.1001/jama.289.24.3283
45. Halstead SB. 2014 Dengue Antibody-Dependent Enhancement: Knowns and Unknowns. Microbiol Spectr. 2(6). doi: 10.1128/microbiolspec.AID-0022-2014.
46. Han B, Song Y, Li C, et al. 2021. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00319-4 [Epub ahead of print]
47. Han M, Pandey D 2021. ZMPSTE24 Regulates SARS-CoV-2 Spike Protein-enhanced Expression of Endothelial Plasminogen Activator Inhibitor-1. Am J Respir Cell Mol Biol. doi: 10.1165/rcmb.2020-0544OC.
48. Hansen T, Titze U, Kulamadayil-Heidenreich NSA , et al. 2021. First case of postmortem study in a patient vaccinated against SARS-CoV-2. Int J Infect Dis. 107:172-175. doi: 10.1016/j.ijid.2021.04.053. Epub 2021 Apr 16.
49. Happi C, Ihekweazu, Nkengasong J et al. 2020. Detection of SARS-CoV-2 P681H Spike Protein Variant in Nigeria. Detection of SARS-CoV-2 P681H Spike Protein Variant in Nigeria. https://virological.org/t/detection-of-sars-cov-2-p681h-spike-protein-variant-in-nigeria/567
50. Harper H. Burridge A, Winfield M et al. 2021. Detecting SARS-CoV-2 variants with SNP genotyping. PLoS One 16(2):e0243185. doi: 10.1371/journal.pone.0243185.
51. Hasan T, Khan M, Khan F, et al. 2021. Case of Guillain-Barré syndrome following COVID-19 vaccine. BMJ Case Rep 14(6):e243629. doi: 10.1136/bcr-2021-243629.
52. Hatzantoniou S, Maltezous HC, Tsakris A et al. 2021 Anaphylactic reactions to mRNA COVID-19 vaccines: A call for further study. Vaccine. 39(19):2605-2607. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.073. Epub 2021 Apr 6.
53. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A et al. 2021 Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 137 (23): 3165–3173. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2021011568

54. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G. et al. 2020 What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis. 21(2):e26-e35. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30773-8. Epub 2020 Oct 27.
55. Hughes RAC, Swan AV, Raphaël J-C, et al. 2007. Immunotherapy for Guillain-Barré syndrome: a systematic review. Brain. 130:2245–2257. doi: 10.1093/brain/awm004.
56. Iwasaki A, Yang Y. 2020. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. Nat Rev Immunol. 20:339–341. doi:10.1038/s41577-020-0321-6
57. Jafaar R, Aherfi S, Wurtz N et al. 2020 Correlation Between 3790 Quantitative Polymerase Chain Reaction–Positives Samples and Positive Cell Cultures, Including 1941 Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Isolates. Clin Infect Dis 72(11): e921. doi: https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1491
58. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC et al. Guillain-Barré syndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. Expert Rev Clin Immunol. 12(11):1175-1189. doi: 10.1080/1744666X.2016.1193006.
59. Jia Z, Gong W. 2021. Will Mutations in the Spike Protein of SARS-CoV-2 Lead to the Failure of COVID-19 Vaccines? J Korean Med Sci. 36(18):e124. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e124.
60. Jin Y, Run-Qjan L, Hao-Ran W et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. Mol Human Rep 26(6):367–373. doi: https://doi.org/10.1093/molehr/gaaa030
61. Kanduc D, Shoenfeld Y. 2020. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine. Immunol Res. 68(5):310-313. doi: 10.1007/s12026-020-09152-6.
62. Kedmi R, Ben-Aire N, Peer D 2010. The systemic toxicity of positively charged lipid nanoparticles and the role of Toll-like receptor 4 in immune activation. Biomaterials 31(26):6867-6875. doi: https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.05.027
63. Keinath K, Church T, Kurth B, et al. Myocarditis secondary to smallpox vaccination BMJ Case Rep. 2018:bcr2017223523. doi: 10.1136/bcr-2017-223523.
64. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A. et al. 2021. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med 27, 1205–1211. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8
65. Korbe B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. 2020 Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. Cell 182(4):812-827.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.06.043. Epub 2020 Jul 3.
66. Kounis NG, Koniari J, de Gregorio C et al. 2021 Allergic Reactions to Current Available COVID-19 Vaccinations: Pathophysiology, Causality, and Therapeutic Considerations. Vaccines 9(3): 221. doi: 10.3390/vaccines9030221.
67. Kurkela, Satu, and David WG Brown. “Molecular-diagnostic techniques.” Medicine 38.10 (2009): 535-540.

68. Kuwabara S. 2004 Guillain-Barré syndrome: epidemiology, pathophysiology and management. Drugs 64(6):597-610. doi: 10.2165/00003495-200464060-00003.
69. La Rosa G, Mancini P, Bonanno Ferraro G et al. 2021. Rapid screening for SARS-CoV-2 variants of concern in clinical and environmental samples using nested RT-PCR assays targeting key mutations of the spike protein. Water Res. 197:117104. doi: 10.1016/j.watres.2021.117104.
70. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J et al. 2020 Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 39(6):1059-1061. doi: 10.1007/s10096-020-03913-9.
71. Lambert PH, Ambrosino DM, Andersen SR, et al. 2020. Consensus summary report for CEPI/BC March 12-13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. Vaccine 38(31):4783-4791. doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.064
72. Lee EJ, Cines, DB Gernsheimer T. et al. 2021. Thrombocytopenia following Pfizer and Moderna SARS-CoV-2 vaccination. Am J Hematol. 96(5):534-537. doi: https://doi.org/10.1002/ajh.26132
73. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ. et al. 2020. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nat Microbiol 5: 1185–1191. doi: https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5
74. Lei Y, Zhang J, Schiavon CR et al. 2021. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. Circulation Research 128(9):1323-1326. doi: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902
75. Lipstich M, Grad YH, Sette A. 2020. Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2. Nat Rev Immunol. 20(11):709-713. doi: 10.1038/s41577-020-00460-4.
76. Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. 2019. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. JCI Insight 4(4):e123158. doi:10.1172/jci.insight.123158.
77. Liu Y, Gao W, Guo W, et al. 2020 Prominent coagulation disorder is closely related to inflammatory response and could be as a prognostic indicator for ICU patients with COVID-19. J Thromb Thrombolysis. 50(4):825-832. doi: 10.1007/s11239-020-02174-9.
78. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, et al. 2021. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. The Lancet. 397 (10275): 671-681. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8
79. Lucchese G, Flöel A. 2021. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. Cell Stress Chaperones. 25(5):731-735. doi: 10.1007/s12192-020-01145-6.
80. Lyons-Weiler J. 2020. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity, J Translational Autoimmunity 3:100051. doi:10.1016/j.jtauto.2020.100051

81. Mackay IM, Arden KE, Nitsche A 2002 Real-time PCR in virology. Nucleic Acids Res. 30(6): 1292–1305. doi: 10.1093/nar/30.6.1292
82. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD et al. 2020. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. A Review. JAMA Cardiol. 5(7):831-840. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286
83. Martin MA, anInsberghe D, Koelle K. 2021 Insights from SARS-CoV-2 sequences. Science 371(6528):466-467. doi: 10.1126/science.abf3995
84. McCallum M, Bassi J, De Marco A. et al. 2021. S-CoV-2 immune evasion by the B.1.427/B.1.429 variant of concern. Science eabi7994. doi: 10.1126/science.abi7994
85. McCullough PA, Alexander PE, Armstrong R et al. 2020. Multifaceted highly targeted sequential multidrug treatment of early ambulatory high-risk SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Rev Cardiovasc Med 21:517–530. doi:10.31083/j.rcm.2020.04.264
86. McLendon K, Goyal A, Bansal P et al. 2021. Deep Venous Thrombosis Risk Factors. [Última versión 2021 Apr 22]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Disponible de: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470215/
87. Melenotte C, Silvin A, Goubet A et al. 2020. Immune responses during COVID-19 infection. Oncoimmunol. 1807836. doi: https://doi.org/10.1080/2162402X.2020.1807836;
88. Michiles Frank CH, Rocha Almeida TV, Almeida Marques E et al. 2020. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Pediatric Patient. J Trop Pediatr. fmaa044. doi: 10.1093/tropej/fmaa044.
89. Miesbach W, Makris M 2020. COVID-19: Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. Clin Appl Thromb Hemost. 26:1076029620938149. doi: 10.1177/1076029620938149.
90. Moghimi SM. 2021. Allergic Reactions and Anaphylaxis to LNP-Based COVID-19 Vaccines. Mol Ther. 29(3): 898–900. doi: 10.1016/j.ymthe.2021.01.030
91. Munoz FA, Cramer JP, Dekker CL, et al. 2021. Vaccine-associated enhanced disease: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.055
92. Negro F. 2020. Is antibody-dependent enhancement playing a role in COVID-19 pathogenesis? Swiss Medical Weekly 150:w20249. doi:10.4414/smw.2020.20249
93. Ni L, Ye F, Chen ML 2020. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. Immunity. 52(6):971-977.e3. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023.
94. Ohst C, Saschenbrecker S, Stiba K, et al. 2018. Reliable Serological Testing for the Diagnosis of Emerging Infectious Diseases. Adv Exp Med Biol. 1062:19-43. doi: 10.1007/978-981-10-8727-1_3.

95. Oldenburg J, Klamroth R, Langer F et al. 2021. Diagnosis and Management of Vaccine-Related Thrombosis following AstraZeneca COVID-19 Vaccination: Guidance Statement from the GTH. Hamostaseologie 2021; 41(03): 184-189. doi: 10.1055/a-1469-7481
96. Palacios R, González Patiño E, de Oliveira Piorelli R et al. 2020 Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac – PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. Trials 21, 853 (2020). https://doi.org/10.1186/s13063-020-04775-4
97. Pasin F, Calabrese A, Pelagatti L. 2021 Immune thrombocytopenia following COVID-19 mRNA vaccine: casuality or causality?. Intern Emerg Med https://doi.org/10.1007/s11739-021-02778-w
98. Pereira VM, Reis FM, Santos RAS et al. 2009. Gonadotropin stimulation increases the expression of angiotensin-(1--7) and MAS receptor in the rat ovary. Reprod Sci. 16(12):1165-74. doi: 10.1177/1933719109343309.
99. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N. 2020. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. N Engl J Med. 383:2603–2615. doi:10.1056/NEJMoa2034577
100. Poland GA 2020. Tortoises, hares, and vaccines: A cautionary note for SARS-CoV-2 vaccine development. Vaccine 38:4219–4220. doi:10.1016/j.vaccine.2020.04.073
101. Procter BC, Ross C, Pickard V, et al. 2020 Clinical outcomes after early ambulatory multidrug therapy for high-risk SARS-CoV-2 (COVID-19) infection. Rev Cardiovasc Med 21(4): 611-614. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.260.
102. Ratajczak MZ, Kucia M. 2020. SARS-CoV-2 infection and overactivation of Nlrp3 inflammasome as a trigger of cytokine “storm” and risk factor for damage of hematopoietic stem cells. Leukemia 34, 1726–1729. doi: https://doi.org/10.1038/s41375-020-0887-9
103. Reche PA 2020. Potential Cross-Reactive Immunity to SARS-CoV-2 From Common Human Pathogens and Vaccines. Front Immunol. 11:586984. doi: 10.3389/fimmu.2020.586984.
104. Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM et al. 2011. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. Fertil Steril. 95(1):176-81. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.06.060.
105. Rezkalla SH, Kloner RA. 2021 Viral myocarditis: 1917–2020: from the influenza A to the COVID-19 pandemics. Trends Cardiovasc Med. 31(3):163–169.
106. Rhea EM, Logsdon AF, Mansen KM et al. 2021 The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. Nature Neurosci. 24(3):368-378. doi: 10.1038/s41593-020-00771-8.
107. Risma KA, Edwards KM, Hummell DS et al. 2021 Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. J Allergy Clin Immunol. 147(6): 2075–2082.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2021.04.002

108. Rose J. 2021 A Report on the U.S. Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) of the COVID-19 Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Biologicals. Sci Publ Health Pol & Law 2:59-80.
109. Ryan MM. 2013. Pediatric Guillain-Barré syndrome. Curr Opin Pediatr. 25(6):689-93. doi: 10.1097/MOP.0b013e328365ad3f.
110. Sambit Dash S, Pai AR, Kamath U et al. 2015. Pathophysiology and diagnosis of Guillain–Barré syndrome – challenges and needs. International J Neurosci 125(4):235-240. doi; https://doi.org/10.3109/00207454.2014.913588
111. Scully M, Singh D, Lown R et al. 2021 Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. N Engl J Med 2021; 384:2202-2211. doi: 10.1056/NEJMoa2105385
112. Sedaghat Z, Karimi N 2020. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. J Clin Neurosci. 76:233-235. doi: 10.1016/j.jocn.2020.04.062.
113. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O et al. 2020. Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. Cell 183(1):158-168.e14.doi: 10.1016/j.cell.2020.08.017
114. Shah VK, Firmal P, Alam A. et al. 2020 Overview of Immune Response During SARS-CoV-2 Infection: Lessons From the Past. Front Immunol. 11:1949. doi: 10.3389/fimmu.2020.01949.
115. Shibo J 2020. Don't rush to deploy COVID-19 vaccines and drugs without sufficient safety guarantees. Nature 579,321. doi:10.1038/d41586-020-00751-9
116. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. 2021. Reports of anaphylaxis after receipt of mRNA COVID-19 vaccines in the US—December 14, 2020–January 18. JAMA. 2021;325(11):1101–1102. doi: 10.1001/jama.2021.1967.
117. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. 2000. Vaccination and autoimmunity-'vaccinosis': a dangerous liaison? J Autoimmun 14(1):1-10. doi: 10.1006/jaut.1999.0346.
118. Shoraka S, Ferreira MLB, Mohebbi SR et al. 2021. SARS-CoV-2 Infection and Guillain-Barré Syndrome: A Review on Potential Pathogenic Mechanisms. Front Immunol. 12:674922. doi: 10.3389/fimmu.2021.674922.
119. Singh B, Kaur P, Cedeno L. 2021. COVID-19 mRNA Vaccine and Myocarditis. Eur J Case Rep Intern Med. 8(7):002681. doi: 10.12890/2021_002681.
120. Stone CA, Rukasin CRF, Beachkofsky TM et al. 2018 Immune-mediated adverse reactions to vaccines. Br J Clin Pharmacol. 85(12): 2694–2706. doi: 10.1111/bcp.14112
121. Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB. 1994. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. JAMA 271(20):1602-5.
122. Swaminathan S, Khanna N. 2019. Dengue vaccine development: Global and Indian scenarios. Int J Infect Dis. 84S:S80-S86. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.029.

123. Taves MD, Ashwell JD. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. Nat Rev Immunol. 21(4):233-243. doi: 10.1038/s41577-020-00464-0.
124. Tea F, Ospina Stella A, Aggarwal A et al. 2021. SARS-CoV-2 neutralizing antibodies: Longevity, breadth, and evasion by emerging viral variants. PLoS Med. 18(7):e1003656. doi: 10.1371/journal.pmed.1003656.
125. Thakkar A, Gonzalez-Lugo JD, Goradia N, et al. 2021 Seroconversion rates following COVID-19 vaccination among patients with cancer. Cancer Cell 39: 1–10. doi: https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.06.002
126. Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. 2012. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. PLoS One 7(4):e35421. doi: 10.1371/journal.pone.0035421
127. Tyagi K, Ghosh A, Nair D et al. 2021. Breakthrough COVID19 infections after vaccinations in healthcare and other workers in a chronic care medical facility in New Delhi, India Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Res Rev.15(3):1007-1008. doi. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.001
128. van Dorp L, Richard D, Tan CCS 2020. No evidence for increased transmissibility from recurrent mutations in SARS-CoV-2. Nat Commun. 11(1):5986. doi: 10.1038/s41467-020-19818-2.
129. Vennema H, de Groot RJ, Harbour DA, et al. 1990. Early death after feline infectious peritonitis virus challenge due to recombinant vaccinia virus immunization. J Virol. 64:1407-1409
130. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, et al. 2018. Fulminant myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes. Anatol J Cardiol. 19(4):279–286.
131. Violi F, Pastori D, Cangemi R et al. 2020. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. Thromb Haemost. 120(06): 949-956. doi: 10.1055/s-0040-1710317
132. Viruez-Soto A, López-Dávalos MM, Rada-Barrera G 2021. Low serum erythropoietin levels are associated with fatal COVID-19 cases at 4,150 meters above sea level. Respir Physiol Neurobiol. 292:103709. doi: 10.1016/j.resp.2021.103709.
133. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA et al. 2021. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet 397(10269). doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1
134. Wall EC, Wu H, Harvey R et al. 2021 Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. The Lancet 397(10292): 2331-2333. doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01290-3
135. Wanderer JP, Nathan N. 2020 COVID-19 Coagulopathy and Inflammation: The Knowns and Unknowns. Anesth Analg. 131(5):1323. doi: 10.1213/ANE.0000000000005215.
136. Wang Y, Sun S, Zhu J, et al. 2015. Biomarkers of Guillain-Barre syndrome: some recent progress, more still to be explored. Mediators Inflamm. 2015:564098. doi: 10.1155/2015/564098.

137. Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. 2004. Immunization with modified vaccinia virus Ankarabased recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. J Virol. 78:12672–12676. doi:10.1128/JVI.78.22.12672-12676.2004
138. Weisblum Y, Schmidt F, Zhag F et al. 2020. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. Elife 9:e61312. doi: 10.7554/eLife.61312.
139. Woolsey C, Borisevich V, Prasad AN et al. 2021. Establishment of an African green monkey model for COVID-19 and protection against re-infection. Nat Immunol. 22(1):86-98. doi: 10.1038/s41590-020-00835-8.
140. Wu Z, Hu Y, Xu M et al. 2021. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 21(6): 803–812. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30987-7
141. Wylon K, Dölle S, Worm M. 2016. Polyethylene glycol as a cause of anaphylaxis. Allergy Asthma Clin Immunol. 12:67. doi: 10.1186/s13223-016-0172-7
142. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. 2020. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respiratory Med 8:420-422 doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
143. Yuki N, Susuki K, Koga M, et al. 2004. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and Campylobacter jejuni lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome. Proc Natl Acad Sci U S A. 101:11404–11409. doi: 10.1073/pnas.0402391101.
144. Zhang Y, Zeng G, Pan H. et al. 2021 Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. The Lancet 21(2):181-192. doi: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4