**MEDINTERN 2022**

**Centro de Investigaciones Medico Quirúrgicas**

**La Habana**

**Título:**

**Dengue y COVID-19: Papel del clínico en su diagnóstico y manejo**

**Autoras:**

**Dra. Mónica Galindo Estévez. Especialista en Medicina Interna. ORCID:** [**https://orcid.org/0000-0001-5276-246X**](https://orcid.org/0000-0001-5276-246X)**. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Correo:** **monicagaes730@gmail.com** **Teléfono: 54141260**

**Dra. MsC. Carmen Adela Brito Portuondo. Especialista en Medicina Interna. Profesora Auxiliar. ORCID:** [**https://orcid.org/0000-0002-5431-2961**](https://orcid.org/0000-0002-5431-2961)**. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Correo:** **bcbportuondo@infomed.sld.cu** **Teléfono: 52531125**

**RESUMEN:**

Introducción: El dengue es causado por un flavivirus, cuenta con cuatro serotipos. La COVID-19, inició su trasmisión en 2019, es un coronavirus con alta transmisibilidad. En las zonas endémicas para dengue, la llegada del SARS-CoV-2 representó un gran reto para diagnosticar los cuadros febriles iniciales.

Objetivos: Describir el cuadro clínico de las infecciones por los virus del dengue y Sars Cov-2, así como la conducta a seguir por los clínicos para su diagnóstico, pronóstico y la situación actual en cuanto a vacunación.

Material y Métodos: Se utilizó el motor de búsqueda Google académico y se consultaron artículos de libre acceso en las bases de datos de PubMed/Medline, Scielo y Scopus. Los criterios de búsqueda fueron diseñados a partir del tesauro DeCs y MeSH.

Desarrollo: La COVID-19 pudiera confundirse con el dengue, pero tienen varias diferencias. En Cuba en el diagnóstico se prioriza la forma clínica en el caso del dengue, durante la convalecencia se hacen las pruebas serológicas. En la COVID-19 el diagnóstico de certeza es a través de métodos moleculares. La coincidencia de ambos procesos en un paciente no es rara. Existen estudios para identificar marcadores pronósticos de severidad. En Cuba se avanza en una vacuna contra el dengue y se ha inmunizado más del 80% de la población contra la COVID-19.

Conclusiones. Ambas enfermedades presentan diferencias pero las formas leves se prestan a confusión diagnóstica. El uso de marcadores pronóstico resulta útil y debiera generalizarse su uso. La vacunación resulta novedosa y los resultados son alentadores.

**INTRODUCCIÓN**

El dengue es una enfermedad transmisible causada por un flavivirus, que cuenta con cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4; el cual se transmite por la picadura de mosquitos de la especie Aedes infectados. Los brotes de dengue presentan tendencias estacionales, por lo que se incrementa la transmisión durante y después de las estaciones lluviosas; también influyen los factores geográficos que incrementan la velocidad de reproducción y crecimiento del vector, como son las temperaturas cálidas, la altitud, la humedad y las precipitaciones; por lo que se considera enfermedad endémica de regiones tropicales y subtropicales.[[1]](#endnote-1) La COVID-19, inició su trasmisión en 2019, se originó en China con un epónimo muy fugaz, como «virus de Wuhan». Antes de que apareciera el nombre oficial y ante la necesidad de nombrar a este virus que se convirtió a postre en pandemia, se decidió por la Organización Mundial de la Salud llamarlo (temporalmente) con «nuevo coronavirus‐2019» (virus COVID-19). Basado en la filogenia, la taxonomía y la práctica establecida, el Grupo de estudio de coronavirus reconoce formalmente este virus como «hermano» de los virus del Síndrome respiratorio agudo grave (SARS‐CoV, del inglés Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus) y lo designó como coronavirus del Síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS‐CoV‐2). [[2]](#endnote-2)

La pandemia por COVID-19 se presentó explosivamente en América Latina justo después del brote de dengue del año 2019, el cual fue de grandes dimensiones, con más de 3.1 millones de casos reportados (20% más que en 2015), de los cuales 28 176 fueron casos graves.[[3]](#endnote-3) La pandemia por COVID-19 ha generado una disminución de la productividad económica, con interrupción de los servicios de salud.[[4]](#endnote-4)-[[5]](#endnote-5) En las zonas endémicas para dengue, la llegada del SARS-CoV-2 representó un gran reto para diagnosticar los cuadros febriles iniciales de ambas enfermedades.[[6]](#endnote-6)

**OBJETIVOS:** Describir el cuadro clínico de las infecciones por los virus del dengue y Sars Cov-2, así como la conducta a seguir por los clínicos para su diagnóstico y pronóstico. Describir la situación actual en cuanto a vacunación para ambas enfermedades

**MATERIAL Y MÉTODOS**: Se utilizó el motor de búsqueda Google académico y se consultaron artículos de libre acceso en idioma español e inglés en las bases de datos de PubMed/Medline, Scielo y Scopus, desde 2000 a 2022. Los criterios de búsqueda fueron diseñados a partir del tesauro DeCs y sus equivalentes en idioma inglés encontrados en el tesauro MeSH. Fueron incluidos artículos que mostraban información acerca del diagnóstico, marcadores pronóstico y vacunas de los virus del dengue y la COVID-19, dando preferencia a aquellos que se encontraban más cercanos en el tiempo y eran de autores nacionales o latinoamericanos. Finalmente quedaron incluidos 29 artículos.

**DESARROLLO**

**Cuadro clínico, similitudes y diferencias:** El dengue se caracteriza por tres fases: la primera es la febril que dura de tres a cinco días, con síntomas como fiebre, dolor de cabeza, detrás de los ojos, en la columna lumbar y malestar generalizado. A partir del segundo y cuarto día puede aparecer un rash acompañado de prurito y está presente entre el 30 y el 40% de los infectados. También son frecuentes trastornos del gusto, un cambio descrito como un sabor desagradable sobre todo al ingerir agua; mientras que las complicaciones ocurren después, en la llamada etapa crítica, tras la caída de la fiebre, alrededor de la tercera y quinta jornada. La complicación más severa resulta el choque por dengue como consecuencia de la extravasación de plasma y la reducción del volumen de sangre, ante lo cual el tratamiento más efectivo constituye reponer la pérdida del líquido. Tras esas fases, viene la de recuperación, y se puede pasar o no por una convalecencia asociada generalmente a fatiga crónica (conocida como pos dengue).[[7]](#endnote-7)-[[8]](#endnote-8) El impacto y duración de la etapa crítica en el enfermo está en dependencia de los factores de riesgo de la persona y el manejo clínico del caso. Es imprescindible el conocimiento de los signos de alarma que preceden al estado crítico, pues alertan y contribuyen a su tratamiento oportuno: dolor abdominal, vómitos frecuentes, irritabilidad y somnolencia fuera de lo habitual, desmayos, sangrados de mucosa y aumento del hematocrito.[[9]](#endnote-9)

Los signos y síntomas de la enfermedad por COVID-19 pueden aparecer entre 2 y 14 días después de la exposición al virus (periodo de incubación). Los signos y los síntomas más habituales son: fiebre, tos, astenia, anosmia, ageusia, disnea de intensidad variable, mialgias, escalofríos, odinofagia, rinorrea, cefalea, diarrea, nauseas, vómitos, rash. En algunos pacientes se observa empeoramiento del cuadro clínico tras una semana de iniciado (fase pulmonar y fase hiperinflamatoria). Los síntomas pueden persistir cuatro semanas después de que se diagnostica. Estos problemas de salud algunas veces se llaman afecciones post COVID-19.[[10]](#endnote-10) Aunque la mayoría de las personas tienen síntomas leves a moderados, la enfermedad puede causar complicaciones e incluso ser mortal. Los adultos mayores o las personas con afecciones médicas pre-existentes corren un mayor riesgo de enfermarse gravemente. Las complicaciones más frecuentes son: neumonía, insuficiencia respiratoria aguda, fallo multiorgánico, lesión renal aguda, sobreinfección bacteriana o viral, problemas cardiovasculares.10

La COVID-19 pudiera confundirse con el dengue, no obstante, tienen varias diferencias, partiendo de que la COVID-19 se adquiere por vía respiratoria y el dengue por la sangre. Los síntomas iniciales son similares: fiebre, malestar general y alguna diarrea, por lo que a veces resulta difícil establecer un diagnóstico diferencial. Sin embargo empiezan a distinguirse a partir de las 24 y 48 horas; al estar acompañada la COVID-19 por síntomas respiratorios y ageusia, mientras que en el caso del dengue predominan mialgias, la cefalea, rash y la presencia de los signos de alarma. Asimismo, las complicaciones del dengue son post febriles y en los contagiados por el nuevo coronavirus la fiebre puede presentarse en cualquier momento.[[11]](#endnote-11)

**Diagnóstico positivo:** En nuestro país en el diagnóstico se prioriza la forma clínica en el caso del dengue, en la que se evidencia además de los síntomas y signos descritos y posible relación con foco de vectores o casos de dengue, linfocitosis, leucopenia y trombocitopenia en el hemograma. Durante la convalecencia se hacen las pruebas de detección de anticuerpos (IgM), a partir de un test desarrollado por el Centro de InmunoEnsayo, y en la etapa aguda de la enfermedad el PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) permite identificar el serotipo infectante, aunque no se hace de forma rutinaria a la mayoría de los casos. También la detección en sangre del genoma del VDEN y antígeno viral NS1 son métodos confirmatorios.[[12]](#endnote-12) En el caso del COVID-19 debido a la gran similitud entre esta enfermedad y otras infecciones respiratorias virales, debe realizarse una exhaustiva anamnesis del paciente, haciendo hincapié en los contacto con individuos sintomáticos. Los pacientes presentan linfopenia, tiempo de protrombina prolongado y elevación de las enzimas LDH y CK, así como un aumento de la VSG, proteína c reactiva y del dímero-D, entre otras alteraciones. El diagnóstico de certeza se realiza a través de métodos moleculares, el más utilizado es el test de transcripción inversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) a partir de muestras respiratorias. Existen pruebas rápidas que detectan cualitativa o semi-cuantitativamente la presencia del SARS-CoV-2 en muestras de suero y/o plasma a través de la detección directa de antígenos o indirecta los anticuerpos relacionados con el mismo.[[13]](#endnote-13)

**Co-infección dengue-COVID:** Durante la pandemia de COVID-19 se ha observado un subregistro de casos de dengue; esto puede deberse a su solapamiento con otros procesos febriles y al propio aislamiento. La coincidencia de ambos procesos infecciosos en un mismo paciente no es rara, la literatura internacional reporta casos[[14]](#endnote-14) y en Cuba se describen asociaciones de la COVID con otros procesos[[15]](#endnote-15), aunque las autoras no encontraron reportes de coinfección dengue-COVID en la literatura nacional, no descartan su ocurrencia. Los reportes de coinfección nos muestran inicialmente síntomas sugestivos del COVID-19, con un cuadro del dengue sin signos de alarma que empeora la leucopenia y la trombocitopenia, pero con poco compromiso pulmonar, y sin coincidir las fases críticas de ambas enfermedades; si bien la presencia del serotipo 1 del dengue en los casos reportados nos llevaría a pensar que existiera mayor relación y una predilección entre ambos, se desconoce hasta el momento,[[16]](#endnote-16) -[[17]](#endnote-17) algunos de ellos sin necesidad de ser hospitalizados y de manejo ambulatorio.[[18]](#endnote-18)

**Valor de marcadores pronóstico:** Se hacen numerosos esfuerzos para identificar marcadores en el suero que puedan predecir la severidad del dengue, con énfasis en las citoquinas. Se observan niveles elevados estas en la infección del dengue, en particular, en el suero de pacientes con dengue severo altas concentraciones de citoquinas como IFNα, FNTα e IL-10. Este fenómeno puede, en parte, contribuir al desarrollo de los trastornos de la coagulación observados como complicación en la enfermedad severa. Otro mediador de interés es el Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand, (TRAIL), que regula la replicación de monocitos infectados con el virus del dengue. En otros estudios se asocian los niveles de la proteína 1 de tipo receptor de interleucina-1, llamada IL-1RL1 o proteína ST2 con la fiebre por dengue con valores mayores en aquellos que sufren infección secundaria, lo cual sugiere una posible asociación con la gravedad de la enfermedad, se piensa podría ser un marcador temprano de la gravedad del dengue. Las ferritinas pueden servir como un potencial biomarcador para la predicción temprana de la severidad asi como los niveles elevados de células rojas derivadas de las micropartículas en la fase aguda de la enfermedad.[[19]](#endnote-19) En el COVID-19 el dímero D elevado se ha asociado con una mayor tasa de mortalidad. En pacientes más severamente afectados se puede desarrollar una coagulopatía intravascular diseminada (CID) que a diferencia de la CID clásica por sepsis o traumatismo, la prolongación de los tiempos de coagulación es mínima, la trombocitopenia es leve, la hipofibrinogemia es rara y los resultados de laboratorio que respaldan la hiperfibrinólisis son poco comunes. Algunos autores mostraron que los pacientes COVID-19 con trombocitopenia tenían un volumen plaquetario medio (VPM) significativamente mayor que los pacientes con COVID-19 con recuentos de plaquetas normales. Estos hallazgos sugieren que la enfermedad está asociada con el aumento de la producción de grandes plaquetas inmaduras.[[20]](#endnote-20) El índice neutrófilo-linfocito (INL) constituye un novedoso marcador de inflamación subclínica con valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares, oncológicas e infecciosas.[[21]](#endnote-21)-[[22]](#endnote-22) El INL se puede obtener a partir de los datos del hemograma, lo cual representa un costo mucho menor con respecto a los otros marcadores conocidos. Varios trabajos publicados sugieren que un aumento en el INL predice enfermedad grave por COVID-19.[[23]](#endnote-23)-[[24]](#endnote-24)-[[25]](#endnote-25)

**Vacunas:** La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó en mayo del 2019 el uso de Dengvaxia® una vacuna tetravalente para los cuatro serotipos de dengue para niños de entre 9 y 16 años de zonas endémicas (los territorios estadounidenses de Samoa Estadounidense, Guam, Puerto Rico y las Islas Vírgenes de los Estados Unidos) y que hayan tenido una infección previa por el virus del dengue confirmada por laboratorio. Esta vacuna ha sido aprobada para su uso en alrededor de 20 países hasta la fecha.[[26]](#endnote-26) En Cuba se han desarrollado investigaciones encaminadas a candidatos vacunales contra el virus del dengue que se han materializado en una vacuna tetravalente contra el virus, la cual se encuentra en ensayo clínico, aun en su fase preclínica.[[27]](#endnote-27)

La prevención mediante vacunas contra la COVID-19 sigue siendo la mejor herramienta para poder establecer mecanismos de protección contra el virus, ya que ha favorecido una disminución sustancial de las hospitalizaciones y mortalidad asociadas. [[28]](#endnote-28) En el instrumento de seguimiento del desarrollo de vacunas de la COVID de la OMS, se incluyen dos vacunas cubanas con 6 estudios clínicos en marcha (dos en fases 1 y 2, uno en fase 1/2 y otro en fase 3). Cuba a través del Instituto Finlay desarrolló tres candidatos vacunales: Soberana 01, Soberana 02 y Soberana Plus, el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología desarrolló: Abdala y Mambisa. Actualmente más del 80% de la población cubana se encuentra inmunizada contra la COVID-19, a partir de varios esquemas de inmunización, lográndose el control de la pandemia en el país. [[29]](#endnote-29)

**CONCLUSIONES**

El dengue y la COVID-19,, presentan diferencias en cuanto a cuadro clínico y diagnóstico, que el médico debe conocer, ya que las formas leves de ambas enfermedades se prestan a confusión diagnóstica. El uso de marcadores pronóstico resulta útil para predecir la evolución de la enfermedad y debiera generalizarse su uso en la práctica. Ambas son enfermedades en que la prevención juega un papel fundamental, tanto para la erradicación de vectores como en el aislamiento social y la descontaminación de superficies. La vacunación resulta novedosa para ambas enfermedades pero los resultados son alentadores.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Wilder-Smith A, Ooi E, Horstick O, Wills B. Dengue. The Lancet. 2019 01;393(10169):350-363. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32560-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736%2818%2932560-1) [↑](#endnote-ref-1)
2. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ et al. Severe acute respiratory syndrome‐related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Harbour bioRxiv. 11 Feb 2020. doi:10.1101/2020.02.07.937862   [↑](#endnote-ref-2)
3. Prevención y control del dengue durante la pandemia de COVID-19. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/prevencion-control-dengue-durante-pandemia-covid-19> [↑](#endnote-ref-3)
4. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> Actualizado 10 de enero 2022. Consultado 16 mayo de 2022 [↑](#endnote-ref-4)
5. Brady O, Wilder-Smith A. What is the impact of lockdowns on dengue? Curr Infect Dis Rep. 2021; 23: 2. doi: 10.1007/s11908-020-00744-9. [↑](#endnote-ref-5)
6. Moctezuma-Paz A, Flores-Legorreta JP, Benítez-González GA, Solís-Chávez PC. Dengue en tiempos de Covid-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2021;59(6):463-4 [↑](#endnote-ref-6)
7. Martinez JD. Cardenas de la Garza JA. Cuellar-Barboza A. Going Viral. Zika, Chikungunya, and Dengue. Dermatol Clin 37 (2019) 95-105; <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.07.008> [↑](#endnote-ref-7)
8. Georsuath Baldi Mata; Stephanie Hernández Redondo; Rebeca Gómez López Actualización de la fiebre del dengue - e341 Revista Médica Sinergia Vol. 5 (1), Enero 2020 - ISSN:2215-4523 / e-ISSN:2215-5279 [↑](#endnote-ref-8)
9. Organización Panamericana de Salud: Clasificación Modificada de Gravedad del Dengue y otras definiciones clínicas. Actualizado 22 septiembre de 2020. Consultado 16 junio 2021 Disponible en : <https://www.paho.org/es/documentos/clasificacion-modificada-gravedad-dengue-definiciones-clinicas> [↑](#endnote-ref-9)
10. Mayo Clinic : Enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Síntomas y signos. Actualizado 11 de mayo 2022. Consultado 23 junio 2022. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963> [↑](#endnote-ref-10)
11. Martínez Torres E, Sabatier García J: Dengue y COVID-19, semejanzas y diferencias. Rev Cub de Ped. ISSN 1561-3119.Vol.92 (2020) Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1211> Consultado el 17 de junio de 2022 [↑](#endnote-ref-11)
12. Limonta Velázquez DJ. Marcadores de apoptosis en plasma y tejidos: probables implicaciones en la fisiopatología del dengue [Tesis]. La Habana: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí; 013.135p.Disponible en: <http://tesis.repo.sld.cu/738/1/TESIS_completa_DrC_Daniel_Limonta_7nov2013.pdf> [↑](#endnote-ref-12)
13. Collado Falcón JC, Suárez Rodríguez C, Díaz Dehesa MB: Características, diagnóstico y tratamiento de la COVID-19. Artículo de revisión. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2021; 37(Sup):e1503. Disponible en: <http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1503> [↑](#endnote-ref-13)
14. Coinfeccion de las SARS-CoV 2 y Virus del Dengue: Reporte de Caso. Acta Medica Peruasna.Peru. Vol.38, No.2, abr/jun 2021. ISSN 1728-5917 Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172021000200123> Consultado 17 de junio de 2022 [↑](#endnote-ref-14)
15. Valdes GJL, Valdes GEM, Solis CU, ET AL.Dengue, COVID-19 Y Gota, una asociación infrecuente. Rev Cub de Reu. 2020; 22 (Suppl:1) Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=102685&idP=9626> . Consultado 17 de junio de 2022 [↑](#endnote-ref-15)
16. Bicudo N, Bicudo E, Costa JD, Castro JALP, Barra GB. Co-infection of SARS-CoV-2 and dengue virus: a clinical challenge. Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis. octubre de 2020;24(5):452-4. [↑](#endnote-ref-16)
17. Epelboin L, Blondé R, Nacher M, Combe P, Collet L. COVID-19 and dengue co-infection in a returning traveller. J Travel Med. 26 de 2020; 27(6). [↑](#endnote-ref-17)
18. Pontes RL, de Brito BB, da Silva FAF, Figueredo MS, Correia TML, Teixeira AF, et al. Coinfection by SARS-CoV-2 and dengue virus in a dual viral circulation setting. Travel Med Infect Dis. octubre de 2020; 37:101862. [↑](#endnote-ref-18)
19. León Ramentol CC, Betancourt Bethencourt JA, Nicolau Pestana E, Torres Tellez K: Biomarcadores para la predicción de la gravedad del dengue. Ccm Holg (internet) 2016. Jun. Citado: 26 de junio 2022. 20 (2): 305-321. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000200008&Ing=es> [↑](#endnote-ref-19)
20. Wool G.D, Miller J.L.: The impact of COVID-19 Disease on platelets and coagulation. Pathobiology 2021;88:15-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000512007> [↑](#endnote-ref-20)
21. Afari ME, Bhat T. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. Expert Rev

Cardiovasc Ther2016; 14: 573-7 [↑](#endnote-ref-21)
22. Akilli NB, Yortanlı M, Mutlu H, et al. Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short- and long-term outcomes. Am J Emerg Med2014; 32: 1476-80 [↑](#endnote-ref-22)
23. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with se-vere coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-anal-ysis. J Med Virol2020; 10.1002/jmv.25819. doi:10.1002/jmv.25819 [↑](#endnote-ref-23)
24. Liu J, Liu Y, Xiang P, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coro-navirus disease in the early stage. J Transl Med 2020;18: 206 [↑](#endnote-ref-24)
25. Basbus L, Lapidus M, Martingano I, Puga MC, Pollán J: Índice Neutrófilo-Linfocito Como Factor Pronóstico De Covid-19. MEDICINA (Buenos Aires) 2020; Vol. 80 (Supl. III): 31-36. ISSN 1669-9106 [↑](#endnote-ref-25)
26. Administration, U. F. (16 de enero de 2019). U.S Food & Drug Administration. Obtenido de U.S. Food & Drug Administration: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/first-fda-approved-vaccine-prevention-dengue-disease-endemic-regions> [↑](#endnote-ref-26)
27. Valdes Prado Iris, Gil L, Lazo L, HermidaL, Guillen G, Izqierdo A, et al: Esquemas de inmunización complementaria basados en la combinación de un formulación tetravalente de proteínas recombinantes y virus vivos atenuados: estrategia vacunal contra el dengue. An Acad Cien Cub. Vol.11 No.2 (2021) Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/822> [↑](#endnote-ref-27)
28. Ortiz-Ibarra FJ, Simón-Campos JA, Macías-Hernández A, Anda-Garay JC, Vázquez-Cortés J, García-Méndez J, et al: COVID-19: prevención, diagnóstico y tratamiento. Recomendaciones de un grupo multidisciplinario. Med Int Méx 2022; 38 (2): 288-321. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v38i2.7493> [↑](#endnote-ref-28)
29. Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de vacunas: ¿Qué se sabe de las vacunas de la COVID desarrolladas en Cuba? Actualización 2 de septiembre 2021. Consultado 23 junio 2022. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/covid-19-vacunas-investigadas-en-cuba> [↑](#endnote-ref-29)