

Neumonía adquirida en la comunidad mediante las escalas PSI y CURB-65.

Severity of community acquired pneumonia through the PSI and CURB-65 scales.

María Berrera¹  Carla Lozada²  Ana Mercedes Chacín¹  Migyeri Chirinos²  Alejandro Jesús Albers³ 

RESUMEN

Introducción: La neumonía adquirida en la comunidad es una patología frecuente y una importante causa de ingreso hospitalario. Es por ello que se han creado diferentes escalas con la finalidad de brindar una adecuada atención y manejo. **Objetivo:** determinar la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad a través de las escalas PSI y CURB-65, en pacientes adultos del Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. **Materiales y Métodos:** Se trató de un estudio observacional, descriptivo, de campo y de corte transversal. La muestra, fue de tipo intencional, no probabilística, conformada por 100 pacientes que presentaron diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad durante el período comprendido entre mayo 2019 y mayo 2020. **Resultados:** Los hallazgos encontrados muestran que la edad promedio fue de 54,4 años, con predominio del sexo masculino. La hipertensión arterial, seguido de diabetes mellitus 2, fueron las comorbilidades más registradas y como factor de riesgo frecuente se evidenció la edad > 65 años (38%). La sensibilidad del PSI para determinar el riesgo de mortalidad fue 90,9%, mientras que la mayor especificidad la mostró el CURB-65 (66,6%). **Conclusión:** Los modelos predictores son métodos de apoyo al clínico, y deberían ser empleados como elementos de orientación. El juicio clínico y la experiencia del médico deberán predominar en las decisiones clínicas, mediante una valoración global del contexto médico y social en el cual acontece esta enfermedad.

Palabras clave: Neumonía adquirida en la comunidad, scores, CURB-65, PSI.

ABSTRACT

Introduction: Community-acquired pneumonia is a frequent pathology and an important cause of hospital admission. That is why different scales have been created in order to provide adequate care and management. **Objective:** determine the severity of community-acquired pneumonia through the PSI and CURB-65 scales, in adult patients of the Internal Medicine Service of the Dr. Enrique Tejera Hospital City. **Materials and Methods:** It was an observational, descriptive, field and cross-sectional study. The sample was intentional, not probabilistic, made up of 100 patients who presented a diagnosis of community-acquired pneumonia during the period between May 2019 and May 2020. **Results:** The findings found show that the average age was 54.4 years, with a predominance of males. Hypertension, followed by diabetes mellitus 2, were the most recorded comorbidities and age > 65 years (38%) was evidenced as a frequent risk factor. The sensitivity of the PSI to determine the risk of mortality was 90.9%, while the highest specificity was shown by the CURB-65 (66.6%). **Conclusion:** Predictor models are supportive methods for the clinician and should be used as a guide. Clinical judgment and the experience of the physician should predominate in clinical decisions, through a global assessment of the medical and social context in which this disease occurs.

Keywords: Community acquired pneumonia, scores, CURB-65, PSI.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una de las enfermedades infecciosas más frecuentes, no solo a nivel mundial, sino en Latinoamérica y con frecuencia se encuentra asociada a individuos adultos, principalmente de la tercera edad y a aquellos con enfermedades crónicas, desarrollándose en el ámbito extrahospitalario y puede ser causada por una variedad de microorganismos (1).

La prevalencia de esta enfermedad es alta, siendo la principal causa de enfermedades infecciosas, variando en gravedad y cierta proporción de pacientes necesitará hospitalización (2). El agente infeccioso más frecuentemente aislado en el 80% de la NAC es de tipo bacteriano, siendo el agente infeccioso involucrado el *Streptococcus pneumoniae*, responsable, del 50% de casos que ameritan hospitalización (3).

Investigaciones en ese sentido, han reportado que la incidencia puede variar dependiendo de la región, por lo que se ha estimado que oscila entre 1,6 a 9 casos por 1.000 adultos (2). Las cifras del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), en su Boletín Epidemiológico (4) muestra que el número de casos de NAC (tasa de incidencia por

¹Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET). Servicio de Medicina Interna. Postgrado de Medicina Interna. Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud.

²Universidad de Carabobo. Facultad de Ciencias de la Salud. Escuela de Medicina - Valencia. Departamento Clínico Integral del Sur. Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET).

³Red ambulatoria Instituto Carabobeño para la Salud. INSALUD

Autor de correspondencia: Carla Lozada² 

E-mail: carlaelozada@gmail.com

Recibido: 29-10-2021

Aprobado: 16-02-2022

cada 100.000 habitantes/año) en Venezuela fue de 31.601 (640,1) y con respecto al número de muertes hospitalarias (% de tasa de mortalidad) fue de 11.101 (35%). Sin embargo, la mortalidad por NAC varía de forma significativa entre los pacientes que ameritan hospitalización y aquellos cuyo tratamiento es ambulatorio (5).

Debido a la alta prevalencia de NAC en diferentes regiones del mundo, al igual que su alta mortalidad cuando el individuo tiene criterios para encontrarse hospitalizado en observación, se ha desarrollado diversos instrumentos que proporcionan escalas pronósticas capaces de determinar la severidad y la probabilidad de muerte del paciente con NAC.

Dentro del manejo inicial del paciente se debe determinar la necesidad de hospitalización o el manejo ambulatorio y éste se realiza mediante el uso de puntajes de predicción de mortalidad o severidad que estén validados⁶. Entre las escalas de valoración más utilizadas se encuentra el Índice de Severidad de la Neumonía o PSI (Pneumonia Severity Index) y una escala de predicción de mortalidad conocida como CURB-65. En ambas, se miden y evalúan un grupo de variables, que se asocian con la predicción de severidad y mortalidad de la NAC respectivamente (6).

Diferentes estudios refieren que son escalas diferentes entre sí y cada una posee características importantes que deberían ser tomadas en cuenta, sin embargo, se ha expuesto que PSI es un excelente predictor, a pesar de ser una de las escalas más extensas y complejas, mientras que el CURB-65 ha sido considerado como el mejor predictor de severidad, además de su fácil aplicación al momento de la llegada del paciente a la emergencia (7).

La Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera" (CHET), es un hospital de referencia de patologías complejas de la red de salud pública del estado Carabobo y de la región de los estados centrales de Venezuela. En vista de que la neumonía adquirida en la comunidad representa un problema de salud pública dado su incidencia, siendo más frecuente en las edades extremas de la vida y representando una alta tasa de mortalidad sobre todo en ancianos, aunado a las altas tasas de discapacidad que afectan de manera notable la economía nacional, es importante determinar diferentes estrategias para valorar el pronóstico y determinar la severidad de la misma, relacionar diferentes comorbilidades, la predisposición a ingresos y sobre cómo afecta cada una de dichas comorbilidades a la evolución de la NAC.

El costo asociado a la neumonía adquirida en la comunidad es elevado y ligado sobre todo a la asistencia hospitalaria (7). Ante un paciente con NAC, lo más importante es la adecuada valoración clínica basada en datos elementales de historia y exploración física para clasificar al paciente en función de factores pronósticos (8). De esa clasificación pronóstica dependerá el tipo de tratamiento a seguir, la indicación de pruebas complementarias para evaluar etiología o gravedad, así como decidir la pertinencia del ingreso hospitalario.

Es de gran importancia evaluar la gravedad de los enfermos con NAC, utilizando la escala pronóstica CURB-65 y el PSI, identificando las variables clínico-radiográficas y de laboratorio disponibles en nuestro ambiente hospitalario y que se relacionan con el peor pronóstico (mortalidad). Por lo que el objetivo de la presente investigación fue determinar la severidad de la neumonía adquirida en la comunidad a través de las escalas PSI Y CURB-65, en pacientes adultos del Servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación fue de tipo observacional, descriptiva, de campo y de corte transversal, realizada en el servicio de Medicina Interna de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, durante un año, comprendido desde mayo de 2019 a mayo de 2020.

La neumonía adquirida en la comunidad, se definió como aquella cuyo origen se dio en pacientes no hospitalizados, con cambios radiográficos visibles, además de datos clínicos como taquipnea, polipnea, fiebre, ataque al estado general y a la auscultación con presencia de estertores en algunos casos.

La población estuvo conformada por todos los pacientes de ambos géneros con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en el periodo antes mencionado. La muestra fue de tipo intencional, no probabilística, que incluyó pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: 1) ingresar bajo el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad; 2) encontrarse hospitalizado en el servicio de emergencia de adultos de la CHET; 3) Historia clínica completa, con paraclínicos necesarios para calcular las dos escalas; 4) Deseo voluntario del paciente de participar en el estudio, previo consentimiento informado.

Se excluyeron aquellos pacientes que cursaron con neumonía asociada a cuidados médicos, con diagnóstico de tuberculosis pulmonar, portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), con neutropenia menor a 1.000 leucocitos por mm³, en tratamiento inmunosupresor en los 6 meses previos a la admisión o tratamiento con dosis igual o mayor de 20 mg/día de prednisona o su equivalente durante los últimos 3 meses, y aquellos con expediente clínico incompleto.

Los datos fueron recolectados de forma personal y directa, utilizando como instrumento una ficha de recolección de información, elaborada por los investigadores, la cual constó de cinco (5) secciones:

1. Identificación del paciente: cedula de identidad, No de historia, edad, sexo, dirección de habitación (asilo o residencia);
2. Antecedentes y hallazgos clínicos (presión arterial, temperatura, pulso, frecuencia respiratoria, alteración del estado mental);
3. Factores de riesgo/comorbilidades existentes;
4. Paraclínicos: Laboratorio (creatinina, urea o BUN, pH arterial, sodio, glucosa, hematocrito); presión o saturación de oxígeno, Rayos X de tórax;
5. Características sociodemográficas a través de la escala de Graffar.

El compromiso cualitativo de conciencia o confusión mental fue definido por la presencia de desorientación en tiempo, espacio y/o personas, que no corresponden a una condición basal conocida o coma. La descripción de la radiografía de tórax fue realizada por un radiólogo del hospital o externo, quien desconocía el cuadro clínico de los pacientes.

El CURB-65 es una escala que evalúa las siguientes variables: grado de confusión mental, niveles de urea por encima de los 7 mmol/l o BUN mayor a 19mg/dL, frecuencia respiratoria mayor a 30 r/p, presión arterial sistólica menor a 90 mmHg o presión arterial diastólica menor o igual a 60 mmHg y la edad mayor a 65 años.

Su evaluación consiste que cada una de las variables que se encuentre positiva suma 1 punto a la totalidad del score, donde el nivel más bajo representa menor probabilidad de severidad, la mortalidad es proporcional a la numeración obtenida durante la evaluación y esto determinará si el paciente debe ser ingresado al centro hospitalario o puede ser tratado de manera ambulatoria.

Por su parte en la escala PSI, se evaluaron las siguientes variables, que se resumen en la Tabla N° 1.

Tabla 1. Escala PSI ().

Clase I	< 50 años sin enfermedades coexistentes y examen físico normal
Clases II al V	
Factores Demográficos	
Edad en varones	N° años
Edad en mujeres	N° años - 10
Residentes en asilos	+ 10
Enfermedades Coexistentes	
Neoplasia	+30
Enfermedad Hepática	+20
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	+10
Enfermedad cerebro vascular	+10
Enfermedad Renal	+10
Examen Físico	
Alteración del estado mental	+20
Frecuencia Respiratoria >30 rpm	+20
TA Sistólica <90 mmHg	+20
Temperatura <35°C o > 40°C	+10
Pulso >125 lpm	+10
Hallazgos Analíticos y Radiológico	
pH arterial <7,35	+30
BUN >30 mg/dL	+20
Na+ <130 mmol/L	+20
Glucosa >250 mg/dL	+10
HCTO <30%	+10
pO ₂ < 60 mmHg	+10
Derrame Pleural	+10

Los datos obtenidos de las variables estudiadas fueron vaciados en una base de datos computarizada, utilizando el programa Excel, que posteriormente, se exportó al programa SPSS 17.0 para Windows. Las variables cualitativas fueron analizadas por métodos porcentuales y se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, para ser representadas en tablas; las cuantitativas fueron analizadas con las estadísticas de uso básico y se expresaron en promedios y desviación estándar, para luego ser representados en gráficos. El grado de asociación entre las variables cualitativas se determinó mediante Chi-cuadrado. Para comparar las medias de variables cuantitativas se empleó la t de Student para muestras independientes; donde el valor de $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

En la investigación participaron un total de 100 pacientes, con un promedio de edad de $54,4 \pm 2,1$ años. Las características clínico-epidemiológicas, se muestran en la Tabla N° 2, siendo los hallazgos más frecuentes el sexo masculino, el estrato social IV, la HTA como comorbilidad y la edad mayor de 65 años como factor de riesgo.

Tabla 2. Características Clínico Epidemiológicas de los Pacientes con Neumonía Adquirida en la Comunidad (NAC).

Edad (media \pm DE)	54,4 \pm 2,1
Sexo (n, %)	
Masculino	58 (58)
Femenino	42 (42)
Graffar (n, %)	
II	3 (3%)
III	22 (22%)
IV	60 (60%)
V	15 (15%)
Comorbilidades (n)	
Hipertensión arterial	38
Diabetes Mellitus 2	14
Enfermedad Renal Crónica (ERC)	7
Desnutrición	5
Fibrilación auricular	3
Hidrocefalia	2
Hepatopatía crónica	2
Artritis Reumatoidea	3
Lupus	2
Otras (psoriasis, síndrome medular)	1
Enfermedad Cardiovascular (ECV)	3
Sin comorbilidades	27
Factores de riesgo (n, %)	
Edad (> 65 años)	38 (38%)
Tabaquismo	19 (19%)
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)	5 (5%)
Asma	1 (1%)
Tuberculosis Pulmonar	1 (1%)

En relación al tratamiento antibiótico que recibieron los pacientes del estudio, se evidenció que la monoterapia con Levofloxacina fue el más predominante (30%), de los cuales 27% presentaron mejoría. Seguidamente, se observó que la terapia combinada con cefepime y azitromicina (22%); así como cefotaxima y azitromicina (12%), mostraron una mejoría de los casos en 20% y 11%, respectivamente.

Asimismo, se registró que el tiempo de duración del tratamiento hospitalario fue en promedio de $9 \pm 5,15$ días con una variabilidad mínima de 3 días y una máxima de 30 días, con un coeficiente de variación de 19,38% (serie homogénea entre sus datos).

Al calcular el riesgo de severidad de la NAC, utilizando las escalas PSI, se pudo observar que la mayor frecuencia de los pacientes presentó riesgo intermedio (48%), seguido del riesgo bajo de mortalidad (38%) y riesgo alto (14%). Mientras que la escala CURB-65 el mayor porcentaje de riesgo fue el bajo (60%), seguido del intermedio (26%) y riesgo elevado de 14 casos (Tabla N° 3).

Tabla 3. Riesgo de Severidad de la NAC, de acuerdo a las escalas PSI y CURB-65.

Riesgo de Severidad	Escalas			
	PSI		CURB-65	
	F	%	F	%
Bajo	38	38	60	60
Intermedio	48	48	26	26
Alto	14	14	14	14
Total	100	100	100	100

Al relacionar la severidad de la neumonía con la presencia de comorbilidades se evidenció que en un 42% de los casos hubo un riesgo bajo de mortalidad según el CURB-65, a diferencia de la escala PSI donde predominó el riesgo intermedio (31%). Adicionalmente, se observó diferencias significativas en la escala PSI ($p= 0,031$), donde se evidenció, además, una relación estadísticamente significativa entre la presencia de Hipertensión arterial ($p=0,004$) y ERC ($p=0,017$) con el riesgo de mortalidad alta por la escala PSI. Al comparar los factores de riesgo con el riesgo de mortalidad se evidenció que en el riesgo alto predomina la edad > 65 años seguido del tabaquismo. No teniendo correlación, excepto la edad en el CURB-65 ($p= 0,004$)

La sensibilidad del CURB-65 para determinar el riesgo de mortalidad en los pacientes con NAC fue 81,81%, mientras que la del PSI que fue 90,9%. Por su parte, la especificidad de las escalas fue 66,66% y 53,57% para el CURB-65 y PSI respectivamente. Además, se evidenció que al aplicar el score CURB-65, se predijo 24,32% de mortalidad en los pacientes con alto riesgo. Este resultado pone en evidencia la probabilidad de un 2,4 veces de que un paciente con NAC riesgo alto o intermedio fallezca, al compararse con otro paciente sin este riesgo. La probabilidad encontrada con el score PSI fue 1,95 veces más probable que fallezca (Tabla N° 4).

Tabla 4. Comparación del Valor Predictivo entre el SCORE CURB-65 y PSI.

	CURB-65	PSI
Prevalencia	11,57	11,57
Sensibilidad	81,81	90,9
Especificidad	66,66	53,57
Valor predictivo positivo	24,32	20,40
Valor predictivo negativo	96,65	97,82
Razón de verosimilitudes positiva	2,54	1,95
Razón de Verosimilitudes negativa	0,27	0,16

Se pudo observar que dentro del motivo de egreso 84% de los casos presentaron mejoría y 11% fallecieron. Al aplicar la escala PSI a la muestra de estudio y compararla con el motivo de egreso, se evidencia que 33% de los que presentaron mejoría tuvieron una clase de riesgo IV. Por otra parte, 8% de los que fallecieron tuvieron una clase de riesgo V, siendo estadísticamente significativo ($p<0,05$)

Al aplicar el CURB-65 a la muestra de estudio y compararla con el motivo de egreso se evidencia que 38% de los que presentaron mejoría tuvieron un score 1. Por otra parte, 7% de los que fallecieron tuvieron un score 3, siendo estadísticamente significativo ($p<0,05$)

De los 100 pacientes estudiados solo 7% ameritaron ventilación mecánica, y 6% de ellos falleció. Además, el promedio de días en ventilación mecánica fue $8,85 \pm 3,27$ días, con un mínimo de 1 día y máximo de 27 días. Al aplicar la escala PSI se evidencia que 5% que ameritaron ventilación mecánica obtuvieron una puntuación >130 , evidenciándose asociación estadísticamente significativa ($p<0,05$). De igual manera, al aplicar el CURB-65, se evidenció que 5% de los pacientes presentaron 3 puntos, siendo estadísticamente significativo ($p<0,05$).

DISCUSION

Las investigaciones realizadas por Saldías-Peña et al. (9), reportan que la NAC es una enfermedad con una morbimortalidad significativa, que hace necesario evaluar la gravedad y el riesgo de muerte de los pacientes con NAC admitidos en los servicios de atención médica mediante escalas pronósticas como el CURB-65 y PSI. En este sentido, los mencionados scores son de ayuda al médico internista, porque permiten decidir el lugar de hospitalización, extensión del estudio etiológico y el tratamiento empírico, cuya utilidad ha sido analizada en otros estudios (2).

En la presente investigación, los pacientes con diagnóstico de NAC ingresados en la emergencia del servicio de Medicina Interna, presentaron una edad promedio mayor de 50 años, y el sexo masculino. Los resultados obtenidos muestran que, en relación a las características demográficas de los pacientes con NAC, la edad es un factor de riesgo importante para esta infección, siendo más susceptible a la infección debida al incremento de la expectativa de vida junto con la mayor coexistencia de comorbilidades (10).

Resultados obtenidos en el mismo centro hospitalario (11) describen el sexo masculino como el género más frecuente con NAC, así como el estrato socioeconómico Graffar IV, siendo similares estos hallazgos a los encontrados en este estudio. En cuanto a las comorbilidades más frecuentes encontradas al momento del ingreso fueron hipertensión arterial, seguido por diabetes mellitus y enfermedad renal crónica. Resultados similares fueron encontrados por Galeano-Ugarte (2016) (6), quien reportó en su estudio que las principales comorbilidades fueron las cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y la EPOC. Si bien el comportamiento de la NAC puede verse influenciado en su evolución por las comorbilidades, si estas enfermedades crónicas están en un grado leve de desarrollo y se mantienen compensadas, no tienen necesariamente que tener un impacto desfavorable en el pronóstico y evolución de los pacientes con NAC.

Con respecto al tratamiento antimicrobiano hospitalario más utilizado al momento del ingreso fue la levofloxacina, seguida de las cefalosporinas en combinación con un macrólido, con una duración promedio de 9 días. La terapia de elección, concuerdan con las recomendaciones dadas por las sociedades de Neumología e Infectología a nivel nacional e internacional tomando como base los agentes etiológicos más frecuentes y la resistencia bacteriana (12,13).

La NAC se clasifica de acuerdo con puntajes o escalas que evalúan diversas características clínicas y paraclínicas. El objetivo general de las escalas se centra en la predicción de mortalidad a 30 días, severidad de la enfermedad y decisión en el lugar de hospitalización del paciente con NAC (14). Al aplicar la escala PSI a la muestra de estudio se evidencia que la clase de riesgo de mortalidad predominante fue el intermedio en 48% de los pacientes. Mientras que al aplicar el CURB-65 a la muestra se evidencia que el riesgo bajo de mortalidad fue el más predominante en 60%, coincidiendo con el estudio realizado por Williams et al utilizando estos mismos scores (15).

Se ha demostrado en los últimos años que marcadores clínicos complementarios a estas escalas mejoran el rendimiento de la predicción de mortalidad a 30 días (16). Además, es muy importante tener en cuenta que los puntajes descritos deben asociarse al criterio clínico y a factores sociales y económicos del paciente (17).

En cuanto al motivo de egreso prevaleció la mejoría en 84% de los pacientes, mientras que 11% fue por defunción. Al aplicar la escala PSI a la muestra de estudio y compararla con el motivo de egreso se evidencia que 33% de los que presentaron mejoría tuvieron una clase de riesgo IV, mientras que 8% de los que fallecieron tuvieron una clase de riesgo V. Por otra parte, al aplicar el CURB-65 y compararla con el motivo de egreso se evidencia que 38% de los que presentaron mejoría su score fue de 1. Por lo que los mayores puntajes en la escala CURB-65 y PSI se asocian a mayor mortalidad y a una menor estadía en el hospital.

La sensibilidad del CURB-65 para determinar el riesgo de mortalidad en los pacientes con NAC fue 81,81%, mientras que la del PSI que fue 90,90%. En cuanto a la especificidad de las escalas fue 66,66% y 53,57% para el CURB-65 y PSI respectivamente. Los resultados muestran que el CURB-65 es poco sensible al compararlo al PSI, sin embargo, más específico que el PSI para determinar la severidad de la NAC. Martínez-Vernaza et al (18) sugieren que posterior al diagnóstico de NAC, se pueden utilizar herramientas como el CURB-65 y el PSI (Índice de Severidad de la Neumonía), pero en conjunto con el criterio clínico y la situación socioeconómica del paciente, para evaluar la mortalidad y severidad y poder establecer el escenario para el manejo clínico.

CONCLUSIONES

Los modelos predictores usando estos scores son métodos de apoyo al clínico y deberían ser empleados como elementos de orientación en pacientes con diagnóstico de NAC. El juicio clínico y la experiencia del médico deberán predominar en las decisiones clínicas, mediante una valoración global del contexto médico y social en el cual acontece esta enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pujol FH, Zambrano JL, Jaspe R, Loureiro CL, Vizzi E, Liprandi F, et al. Biología y evolución del coronavirus causante de la COVID-19. *Rev Soc Venezol Microbiol* 2020; 40:63-70.
2. Phan T. Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol* 2020; 81:104260. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104260>.
3. O'Toole A, Scher E, Underwood A, Jackson B, Hill V, McCrone JT, Colquhoun R, Ruis C, Abu-Dahab K, Taylor B, Yeats C, Du Plessis L, Maloney D, Medd N, Attwood SW, Aanensen DM, Holmes EC, Pybus OG, Rambaut A. Assignment of epidemiological lineages in an emerging pandemic using the pangolin tool. *Virus Evolution* 2021. 7: en prensa. <https://doi.org/10.1093/ve/veab064>
4. Pujol FH, Esparza, J. COVID-19: virus, variantes y vacunas. *Bol Acade Cienc Fis Matemat Natur* 202; LXXXI: 1-10.
5. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants. 2021. Disponible en: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
6. Altmann DM, Boyton RJ, Beale R. Immunity to SARS-CoV-2 variants of concern. *Science* 2021; 371(6534):1103-1104. <https://doi.org/10.1126/science.abg7404>.
7. Winger A, Caspari T. The Spike of Concern-The Novel Variants of SARS-CoV-2. *Viruses*. 2021; 13(6):1002. <https://doi.org/10.3390/v13061002>.
8. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. Edition 58, published 21 September 2021.
9. Loureiro CL, Jaspe RC, D Angelo P, Zambrano JL, Rodriguez L, Alarcon V, et al. SARS-CoV-2 genetic diversity in Venezuela: Predominance of D614G variants and analysis of one outbreak. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0247196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247196>.

10. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell*. 2020; 182:812–827.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.06.043> PMID: 32697968.
11. Jaspe RC, Sulbaran Y, Loureiro CL, D Angelo P, Rodriguez L, Garzaro DJ, et al. Introduction and rapid dissemination of SARS-CoV-2 Gamma Variant of Concern in Venezuela. *Infect Genet Evol*. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021:105147>.
12. Jaspe RC, Sulbaran Y, Loureiro CL, D Angelo P, Rodriguez L, Garzaro DJ, et al. Importance of mutations in amino acid 484 of the Spike protein of SARS-CoV-2: rapid detection by restriction enzyme analysis. *Invest Clin* 2021; 62(Suppl. 2): 18 – 26. <https://doi.org/10.22209/IC.v62s2a02>.
13. Jaspe RC, Sulbaran Y, Loureiro CL, D' Angelo P, Rodriguez L, Garzaro D, et al. A simple method for detection of mutations in amino acid 452 of the Spike protein of SARS-CoV-2 using restriction enzyme analysis. *Invest. Clin*. 62: <https://doi.org/10.22209/IC.v62n4a07>.
14. Bezerra MF, Machado LC, De Carvalho VDCV, Docena C, Brandão-Filho SP, Ayres CFJ, et al. A Sanger-based approach for scaling up screening of SARS-CoV-2 variants of interest and concern. *Infect Genet Evol*. 2021; 92:104910. <https://doi:10.1016/j.meegid.2021.104910>.
15. Tao K, Tzou PL, Nouhin J, Gupta RK, de Oliveira T, Kosakovsky Pond SL, et al. The biological and clinical significance of emerging SARS-CoV-2 variants. *Nat Rev Genet*. 2021:1-17. <https://doi:10.1038/s41576-021-00408-x>
16. Wahid M, Jawed A, Mandal RK, Dailah HG, Janahi EM, Dhama K, et al. Variants of SARS-CoV-2, their effects on infection, transmission and neutralization by vaccine-induced antibodies. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25(18):5857-5864. https://doi:10.26355/eurrev_202109_26805.
17. Andreano E, Paciello I, Piccini G, Manganaro N, Pileri P, Hyseni I, et al. Hybrid immunity improves B cells and antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Nature*. 2021 Oct 20. <https://doi:10.1038/s41586-021-04117-7>.

Salus