Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN 0443-511

ISSN electrónico 2448-5667

volumen 58 suplemento 2 2020

Síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19 en población pediátrica

Mariana Zamora-Ángeles *et al.*

Aportaciones originales

Análisis de genómica comparativa: del virus SARS al SARS CoV 2. Similitudes y diferencias
Irma Berenice Mulato-Briones *et al.*

Artículos de revisión

Para entender el SARS-CoV-2: un análisis de la pandemia actual
Gustavo Inzunza-Cervantes *et al.*

Artículos de revisión

Biología del SARS CoV 2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID 19
Patricia Piña-Sánchez *et al.*

Artículos de opinión

Enfermedad por coronavirus 2019 y embarazo
Jorge Valencia-Ortega *et al.*

Casos clínicos

Posición prono en paciente no intubado con COVID-19 como maniobra para evitar la intubación
Iván Aguilar-Zúñiga *et al.*

Incluida en:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov http://www.imbiomed.com

http://revistamedica.imss.gob.mx

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

vol. 58 suplemento 2 2020

DIRECTOR GENERAL
Zoé Alejandro Robledo Aburto

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

Víctor Hugo Borja Aburto

ENCARGADA DEL DESPACHO DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

Carolina del Carmen Ortega Franco

TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

César Raúl González Bonilla

TITULAR DE LA DIVISIÓN DE EVALUACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Carla Martínez Castuera Gómez

EDITORES EMÉRITOS

Francisco Espinosa Larrañaga
Francisco Olvera Esnaurrizar
Juan Manuel Sauceda García

EDITOR

César Raúl González Bonilla

EDITORES ASOCIADOS

Francisco Antonio Blanco Favela
Irma Isordia Salas
Joaquín González Ibarra
Moisés Mercado Atri
Rodolfo Rivas Ruiz
Niels Agustin Hansen Wacher Rodarte

CONSEJEROS EMÉRITOS

Silvestre Frenk Freund†
Alberto Lifshitz Guinzberg

CONSEJO EDITORIAL

Héctor G. Aguirre Gas
Petróleos Mexicanos
César Athié Gutiérrez
Secretaría de Salud
Víctor Hugo Borja Aburto
Instituto Mexicano del Seguro Social
José Halabe Cherem
Academia Nacional de Medicina de México
Abraham Majluf Cruz
Instituto Mexicano del Seguro Social
Marco Antonio Martínez Ríos
Instituto Nacional de Cardiología
Guillermo J. Ruiz Argüelles
Academia Nacional de Medicina de México

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Australia
Paul Z. Zimmet
Colombia
Hugo Castaño Ahumada
Estados Unidos
Jaime Davison
Horacio Jinich Brook
Erlo Roth
Horacio Toledo Pereyra
España
Carlos Campillo Artero
Finlandia
Jaakko Tuomilehto
Inglaterra
Graham R. V. Hughes
Uruguay
Blanca Stéffano de Perdomo

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Octavio Amancio Chassin
Secretaría de Salud
Roberto Arenas Guzmán
Secretaría de Salud
Lilia Patricia Bustamante Montes
Universidad Autónoma del Estado de México
Alfonso Martín Cueto Manzano
Instituto Mexicano del Seguro Social
Adolfo José Chávez Negrete
Academia Nacional de Medicina de México
Juan Carlos de la Fuente Zuno
Instituto Mexicano del Seguro Social
María del Carmen García Peña
Instituto Nacional de Geriatría
Gerardo Guinto Balanzar
Instituto Mexicano del Seguro Social
Oscar Arturo Martínez Rodríguez
Instituto Mexicano del Seguro Social
Haiko Nellen Hummel
Colegio Mexicano de Medicina Interna de México
Javier Santacruz Varela
Facultad de Medicina UNAM
Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Instituto Mexicano del Seguro Social
Carlos Viesca Treviño
Academia Mexicana de Historia de la Medicina
Miguel Ángel Villasis Keever
Instituto Mexicano del Seguro Social
Arturo Viniegra Osorio
Instituto Mexicano del Seguro Social

LÍDER DE PROYECTO

Perla Irene Dovalina Cruz

CUIDADO DE LA EDICIÓN

Iván Álvarez Hernández
Omar G. Vivas Medrano

DISEÑO GRÁFICO

Mylene Araiza Márquez

REVISTA MÉDICA DEL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL es una publicación oficial de la Dirección de Prestaciones Médicas. Publicación bimestral editada por la Coordinación de Educación en Salud. Oficinas Administrativas: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725 Ciudad de México, México. La Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social está incluida en los índices MEDLINE, PubMed, Scopus, PERIÓDICA, Imbiomed, MEDIGRAPHIC, MedicLatina, EMBASE, Redalyc. Número de Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2017-053013465500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Número de Certificado de Licitud de Título: 2000. Número de Certificado de Licitud de Contenido: 1244. D.R.

ISSN-e 2448-5667
Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S116-S339
Los conceptos publicados son responsabilidad exclusiva de sus autores
Teléfono (55) 5627 6900, extensión 21249
Correo electrónico: revista.medica@imss.gob.mx

En este número

In this issue

La imagen

En portada: *Síndrome de respuestas inflamatoria multisistémicas asociado a COVID-19*

Editorial
Editorial

S116
Retos en el desarrollo de vacunas contra COVID-19
Challenges in the development of vaccines against COVID-19

Luis Alberto Ontiveros-Padilla,
Tania Rivera-Hernández,
Constantino López-Macías

Carta al Editor
Editorial letter

S119
Estudiar la respuesta a SARS-CoV-2 en modelos *in vitro* e *in vivo* ayuda a entender por qué este virus causa más morbilidad y mortalidad que otros
Studying the answer to SARS-CoV-2 in in vitro and in vivo models helps understanding why this virus causes more morbidity and mortality than others

Javier Torres-López

Aportaciones originales
Original contributions

S121
Análisis de genómica comparativa: del virus SARS al SARS-CoV-2. Similitudes y diferencias
Comparative genomic analysis: from SARS to SARS-CoV-2 virus-types. Similarities and differences

Irma Berenice Mulato-Briones,
Rosa María Ribas-Aparicio,
Abraham Reyes-Gastellou
Ismael Olan Rodríguez-Ildefonso,
Mauricio Salcedo-Vargas

S134
Violencia contra el personal de salud antes y durante la contingencia sanitaria COVID-19
Violence against health personnel before and during the health contingency COVID-19

Teresa Aspera-Campos,
Roandy Gaspar Hernández-Carranco,
Antonio Daniel Tadeo Gutiérrez-Barrera,
Luz María Quintero-Valle

S144
Accidentes laborales por riesgo biológico en trabajadores de laboratorio clínico. Yopal, Colombia
Occupational accidents by biological risk in clinical laboratory workers. Yopal, Colombia

Edwin Omar Ochoa-Gelvez,
Gilma Norella Hernández-Herrera,
Carlos Enrique Trillos-Peña

Artículos de revisión
Review articles

S164
Para entender el SARS-CoV-2: un análisis de la pandemia actual
Understanding SARS-CoV-2: an analysis of the current pandemic

Gustavo Inzunza-Cervantes,
José Manuel Ornelas-Aguirre,
Jorge Jacob Trujillo-García,
Alibe Natanai Peña-Valenzuela

S175
COVID-19, implicaciones para el recién nacido. Revisión de la literatura
COVID-19, implications for the newborn. Literature review

Alejandra Sánchez-Cruz,
Eunice López-Muñoz,
Leovigildo Mateos-Sánchez

S187
Enfermedad por COVID-19 durante el embarazo: una narrativa
COVID-19 during pregnancy: a narrative

María Guadalupe Berumen-Lechuga,
Carlos José Molina-Pérez,
Alfredo Leaños-Miranda

Artículo de revisión

S152

Panorama de la situación actual con respecto al coronavirus

Overview of the current situation regarding the coronavirus

Fabiola Zaragoza-Martínez,
Gonzalo Guillermo Lucho-Constantino,
Hebert Jair Barrales-Cureño

S194

Biología del SARS-CoV-2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID-19

Biology of SARS-CoV-2: Towards understanding and treating COVID-19

Patricia Piña-Sánchez,
Alberto Monroy-García,
Juan José Montesinos,
Marcos Gutiérrez-de la Barrera,
Eduardo Manuel Vadillo-Rosado,
María Antonieta Chávez-González,
Martha Eugenia Ruiz-Tachiquín,
Ricardo López-Romero,
Mauricio Salcedo,
Agustín Avilés,
Héctor Mayani

S215

Transmisión vertical del SARS-CoV-2. Impacto en el sistema nervioso

Vertical transmission of SARS-CoV-2. Impact on the nervous system

Lilia María MoralesChacón

S224

Síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19 en población pediátrica

Multisystem inflammatory syndrome associated to COVID-19 in pediatric population

Mariana Zamora-Ángeles,
Victoria Zamora-Ángeles,
Mariana Rodríguez-Flores,
Emilio Alatorre-Sneider,
Juan Carlos Núñez-Enríquez

S229

Terapias específicas propuestas para el manejo de COVID-19

Specific therapies proposed for the management of COVID-19

Oscar Olvera-Reyes,
J. Jesús Horacio ÁbregoLara,
Gregorio Iván Rodríguez-Hernández,
Oscar Daniel Bazán-Muñoz,
César Aurelio Trujillo-Rodríguez,
Livier Gómez-Limón,
Chrystian Irán CastellónLomelí,
Valeria Judith ÍñiguezVenegas,
Edith Livier MartínezGonzález,
Juan Francisco MartínezTavarez,
Manuel RamírezRamos,
Pablo Salvador SantoscoyAguirre,
Juan Emilio VásquezRamos

Artículos de opinión
Opinion articles

S238

Pandemia COVID-19 en México: protocolo de vigilancia en unidades de hemodiálisis intrahospitalarias

COVID-19 pandemic in Mexico: surveillance protocol in intrahospital hemodialysis units

Ana Gabriela Ortega-González,
Ernesto Lenin ChávezLópez,
Elena Anaid AcevesFlores

S246

Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19

Clinical management of COVID-19 paediatric cases

Victoria Eugenia Montaño-Luna,
Daniel Octavio Pacheco-Rosas,
José Guillermo Vázquez-Rosales,
María Guadalupe Labra-Zamora,
Yazmín Fuentes-Pacheco,
Mariana Sámano-Aviña,
María Guadalupe Miranda-Novales

S260
Protocolo de manejo de pacientes quirúrgicos y COVID-19
Management protocol for surgical patients and COVID-19
José Francisco CamachoAguilera, Margarita PérezArredondo, Rubén Isidro AparicioMora

S268
Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en época de COVID-19
Acute myocardial infarction with ST-segment elevation
Mario Alberto García-Esquivel, Fernando Huerta-Liceaga, Luis Alexander Martínez-Garzón, Rafael Alan Sandoval-Espadas, Latife Salame-Khouri

S282
COVID-19 en pacientes oncológicos pediátricos: riesgo de infección, vigilancia y contención
COVID-19 in pediatric cancer patients: risk of infection, surveillance and containment
Juan Manuel Mejía-Aranguré, Ana Paola Ocampo-Aguilar, Gabriela Edid-Jaris

S285
Enfermedad por coronavirus 2019 y embarazo
Coronavirus disease 2019 and pregnancy
Jorge ValenciaOrtega, Renata Patricia SaucedoGarcía, Mary Flor DíazVelázquez, Marcelino Hernández-Valencia

S292
Patología clínica, diagnóstico y tratamiento en la infección por SARS-CoV-2
Clinical pathology, diagnostic and treatment in SARS-CoV-2 infection
Eduardo Mucito-Varela, Ricardo Arturo Osorio-Juárez, Roberto Rosales-Reyes, Luis Enrique Jiménez-Hernández

S301
Algoritmo de tratamiento COVID-19 centrado en identificación temprana de factores de riesgo
COVID-19 treatment algorithm focused on early identification of risk factors
Mariana Berenice ColliCortés

S309
Uso actual de las aminoquinolinas para el tratamiento de la COVID-19
Updated use of aminoquinolines for the treatment of COVID-19
Héctor Hugo ArredondoNiño

S312
El papel de los linfocitos T en la Infección por SARS-CoV-2
The role of T Cells in SARS-CoV-2 Infection
Laura C. Bonifaz, Luis Alberto Ontiveros-Padilla, Constantino López-Macías

Casos clínicos
Clinical cases

S316
Primer neonato de madre con COVID-19 en una unidad de tercer nivel
First newborn of mother with COVID-19 in a third level unit
Herminia UscangaCarrasco, Lizett RomeroEspinoza, Macario MateoMartínez, Leonardo CruzReynoso

S323
Posición prono en paciente no intubado con COVID-19 como maniobra para evitar la intubación
Prone position in non-intubated patient with COVID-19 as a maneuver to avoid intubation
Iván Aguilar-Zúñiga, José Daniel Juárez-Villa, Pablo Mora-Ruiz, Luis Fernando Zavala-Jonguitud, Isaac Hernández-Castillo, Roberto de Lira-Barraza, Rubén Ramírez-Montes de Oca, Eduardo Barragán-Hernández, Guillermo Flores-Padilla

S329
Trombocitopenia inmune secundaria a COVID-19: reporte de un caso
Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a case report
Carlos Adrián Pérez-Martínez, Brandon Enrique Casados-Rodríguez, Fernando Padilla-Santamaría

S334
El papel de la ética de la salud pública en la pandemia COVID-19
The role of public health ethics in the COVID-19 pandemic
Luis Rey García-Cortés, David Ramos-Valle, Gregorio Ramos-Ortega

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

EDITORIAL

Retos en el desarrollo de vacunas contra COVID-19

Challenges in the development of vaccines against COVID-19

Luis Alberto Ontiveros-Padilla, Tania Rivera-Hernández y Constantino López-Macías

Resumen

Ante la urgente necesidad de una vacuna contra el virus causante de COVID-19, actualmente se han desarrollado más de 90 vacunas candidatas a partir de diferentes estrategias, como el uso del virus SARS-CoV-2 inactivado o atenuado, vectores virales que expresan antígenos de este virus, ácidos nucleicos o proteínas virales purificadas. Estas vacunas se encuentran en estudios preclínicos y al menos seis de ellas ya han sido inyectadas en voluntarios de ensayos clínicos de seguridad. Sin embargo, aún se desconocen las características de la respuesta inmune protectora y, por lo tanto, no hay evidencia que indique si estas vacunas lograrán inducir inmunidad y si esta será de larga duración. El desarrollo de vacunas contra el SARS-CoV-2 es imperante; no obstante, lo es también determinar las características de la respuesta inmune protectora para que guíe el diseño de una vacuna que genere protección de larga duración contra el COVID-19.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Inmunogenicidad Vacunal; Inmunidad; SARS-CoV-2*

Abstract

In the face of the urgent need for a COVID-19 vaccine, currently more than 90 vaccine candidates are being developed using different strategies, such as inactivated or attenuated SARS-CoV-2 virus, viral vectors expressing antigens of this virus, nucleic acids or purified viral proteins. These vaccines are in preclinical development and at least six of them have already been injected into volunteers in safety clinical trials. However, the characteristics of the protective immune responses are still unknown; therefore, there is not evidence to indicate that these vaccines will induce protection and if this will be long-lasting. The development of SARS-CoV-2 vaccines is vital; nevertheless, it is also important to unveil the characteristics of the protective immune responses to guide the design of a vaccine that generates a long-lasting protection against COVID-19.

Keywords: *Coronavirus Infections; Immunogenicity, Vaccine; Immunity; SARS-CoV-2*

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Constantino López Macías
E-mail: constantino@sminmunologia.mx

Fecha de recepción: 30/04/2020
Fecha de aceptación: 04/05/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000122

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S116-118
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

¿Cuándo estará disponible una vacuna para prevenir el COVID-19? ¿Una vacuna contra COVID-19 protegerá a la población de la infección? ¿Puede alguien que ya fue contagiado por COVID-19 reinfectarse?

Estas son algunas de las preguntas que surgen cuando se habla de la superación de la actual pandemia; sin embargo, la carencia de vacunas y los correlatos de protección para enfermedades causadas por coronavirus como SARS, MERS y la más reciente COVID-19, es un problema para definir si un paciente recuperado o uno vacunado va a estar protegido contra ellas y por cuánto tiempo.

Amanat y Krammer reportan que los candidatos vacunales que actualmente se están probando contra SARS-CoV-2 (el virus causante de COVID-19) incluyen el virus inactivado, el virus atenuado y la proteína S

viral, debido a que, al ser un blanco de anticuerpos neutralizantes del virus, la proteína S ha sido más estudiada. Diversas plataformas de expresión de dicha proteína se están estudiando para conocer cuál de ellas es más inmunogénica o si se requerirá del uso de adyuvantes, como la vacunación con RNA, DNA, proteína recombinante y la vacuna con vector viral.[1]

Callaway y el personal de la Coalición para la Preparación e Innovación contra Epidemias (CEPI, por sus siglas en inglés), quienes se encuentran desarrollando una iniciativa internacional encargada de acelerar la producción de vacunas contra patógenos con potencial epidémico, reportaron en la revista *Nature* el avance actual de más de 90 candidatos vacunales contra COVID-19. Informaron que actualmente siete candidatos se están probando en fase clínica uno: la vacuna de RNA de la empresa Moderna, la vacuna de DNA de *Inovio Pharmaceuticals,* la vacuna de vector adenoviral de CanSino, la vacuna inactivada de *Sinovac Biotech,* dos vacunas más basadas en células del sistema inmune modificadas, que pertenecen al *Shenzhen Geno-Immune Medical Institute* y la vacuna adenoviral de la Universidad de Oxford. El resto de las posibles vacunas se encuentra en etapa preclínica o exploratoria y varias de ellas están programadas para comenzar estudios de fase clínica 1 en los próximos meses.

También dieron a conocer que el 72% de los desarrolladores de las vacunas pertenecen al sector privado y solo el 28% provienen del sector público o académico, mientras que el desarrollo de los candidatos vacunales se llevaba a cabo en Norteamérica (Estados Unidos y Canadá), Asia y Europa, no así en Latinoamérica y África.[2,3]

Los candidatos vacunales contra COVID-19 deberán ser capaces de generar inmunidad de larga duración y lograr proteger al grupo etario de mayor riesgo, las personas mayores de 50 años, lo que representa un gran reto. Además de considerar la posibilidad de que los individuos vacunados lleguen a presentar una caída en la respuesta de anticuerpos, es probable que en el caso de los adultos mayores, quienes llegan a responder menos a la vacunación contra influenza, se deba modificar la cantidad de antígeno o incluir un adyuvante en la formulación para aumentar la efectividad de la vacuna.[4,5] También pudiera ser necesario realizar campañas de vacunación masivas en poblaciones jóvenes, con la expectativa de generar una inmunidad de rebaño que proteja a adultos mayores, un efecto epidemiológico ya observado en algunas enfermedades, como aquellas causadas por neumococo.[6]

El desarrollo de una vacuna eficiente contra COVID-19 puede llegar a ser un proceso que tarde años, y la presente pandemia nos ofrece la oportunidad de replantear el paradigma tradicional para la aprobación de vacunas, de manera que este se vuelva más eficiente y viable. Algunos investigadores han propuesto una *ruta acelerada* para obtener la aprobación de candidatos vacunales en situaciones de pandemia y así acortar los tiempos de espera para que un producto llegue al mercado.[7]

La pandemia de COVID-19 ha venido a resaltar la importancia de iniciativas en las que se unan esfuerzos internacionales para financiar tecnologías que permitan el rápido desarrollo de vacunas en casos de epidemias emergentes, como la que vivimos hoy en día. Un ejemplo exitoso de ello es la CEPI. La pandemia también ha resaltado la necesidad de apoyar continuamente el desarrollo de vacunas contra patógenos que tienen potencial epidémico, incluida la participación de los países en vías de desarrollo.

El desarrollo de una vacuna contra COVID-19 es imperativo; sin embargo, lo es también conocer las características de la respuesta inmune protectora, de tal manera que esta información guíe el diseño racional de una vacuna que induzca protección de larga duración y que además logre proteger a las personas de la tercera edad, por lo que determinar correlatos de protección en individuos recuperados de la infección será determinante para esta tarea. Estudios como el de Li *et al*.[8] en los que se evidencia que la protección contra estos virus se relaciona con una fuerte respuesta de los anticuerpos neutralizantes y de las células T específicas son una referencia importante. Estos estudios de correlación deberán medirse a largo plazo también, ya que se ha observado un decaimiento en la respuesta de los anticuerpos neutralizantes que presentan individuos recuperados por SARS a los dos o tres años posteriores a la infección, lo que podría tener como desenlace una reinfección.[9]

El desarrollo de una vacuna, así como la caracterización de la respuesta inmune protectora son grandes retos que, sin duda alguna, pueden ser abordados en el Instituto Mexicano del Seguro Social, ya que se cuenta con infraestructura y personal clínico y de investigación capacitado para intervenir en el proceso.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores

de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. Immunity. 2020;4:583-9. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074761320301205
2. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez-Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. Nat Rev Drug Discov. 2020;19(5):305-6. Disponible en: http://www.nature.com/articles/d41573-020-00073-5
3. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. Nature. 2020;580(7805):576-7. Disponible en: http://www.nature.com/articles/d41586-020-01221-y
4. Diaz-Granados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: Safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. Vaccine. 2013;31(6):861-6. Disponible en: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X1201780X
5. Tsai TF. Fluad®-MF59®-Adjuvanted Influenza Vaccine in Older Adults. Infect Chemother. 2013;45(2):159-74. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3780956
6. Albrich WC, Madhi SA, Lafond KE, Klugman KP. Herd immunity after pneumococcal conjugate vaccination. Lancet. 2007;370(9583):218-9.
7. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. N Engl J Med. 2020;1-5. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp2005630?url_ver=Z39.88-2003 and rfr_id=ori: rid:-crossref.org and rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
8. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, et al. T Cell Responses to Whole SARS Coronavirus in Humans. J Immunol. 2008;181(8):5490-500.
9. Liu W, Fontanet A, Zhang P, Zhan L, Xin Z, Baril L, et al. Two-Year Prospective Study of the Humoral Immune Response of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. J Infect Dis. 2006;193(6):792-5.

Cómo citar este artículo:

Ontiveros-Padilla LA, Rivera-Hernández T, López-Macías C. Retos en el desarrollo de vacunas contra COVID 19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S116-118.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

CARTA AL EDITOR

Estudiar la respuesta a SARS-CoV-2 en modelos *in vitro* e *in vivo* ayuda a entender por qué este virus causa más morbilidad y mortalidad que otros

Studying the answer to SARS-CoV-2 in in vitro and in vivo models helps understanding why this virus causes more morbidity and mortality than others

*Javier Torres**

Resumen

Los estudios in vitro e in vivo muestran que el SARS-CoV-2 induce una respuesta inmune antiviral reducida; lo que puede ser una de las causas para que la infección provoque daño más severo en pacientes inmunocomprometidos y ancianos. Asimismo, se sugiere que la vacuna BCG podría ser una alternativa para estimular la respuesta antiviral reprimida en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Palabras clave: *Virus del SRAS; Vacuna BCG; Técnicas In Vitro; Morbilidad; Mortalidad*

Abstract

In vitro and in vivo studies show that SARS-CoV-2 induces a suppressed antiviral immune response, which may be one of the reasons the infection causes more severe damage in immunocompromised and elderly patients. Also, it is suggested that the BCG vaccine could be an alternative to stimulate the suppressed antiviral response in patients infected with SARS-CoV-2.

Keywords: *SARS Virus; BCG Vaccine; In Vitro Techniques; Morbidity; Mortality*

Una de las características más preocupantes del coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es su capacidad de daño pulmonar, que resulta en una mayor mortalidad. Un reto importante es entender por qué este virus es más patogénico que otros virus de vías respiratorias. Benjamin tenOever y su grupo tratan de responder a esta fundamental pregunta en un trabajo publicado en *bioRxiv.*[1] El modelo que usaron consistió en hacer crecer células epiteliales de pulmón e infectarlas con SARS-CoV-2, pero también con otros virus: virus sincicial respiratorio y virus de influenza *A*. Enseguida estudiaron la expresión diferencial de genes en las células infectadas con los diferentes virus para identificar el patrón de respuesta a cada virus. Como era esperado, los tres virus fueron capaces de inducir genes involucrados en respuesta celular a infección viral y genes involucrados en respuesta inmune humoral. Sin embargo, una gran diferencia fue que el SARS-CoV-2 fue incapaz de inducir expresión de IFN-I y de IFN-III, que son muy importantes para montar una eficiente respuesta antiviral, cuestión que no ocurrió con los otros dos virus. Una respuesta inmune antiviral reducida puede ser la causa de mayor daño en pacientes inmunocomprometidos y en ancianos, y podría explicar por qué en jóvenes la infección resulta en una enfermedad más benigna. Mientras que los jóvenes tienen un sistema inmune más vigoroso para contrarrestar la replicación viral y el

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Javier Torres López
E-mail: uimeip@gmail.com

Fecha de recepción: 03/04/2020
Fecha de aceptación: 06/04/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000123

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S119-120
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

daño causado por esta replicación, los ancianos tienen un sistema deprimido que resulta ineficiente para inhibir al virus y el daño pulmonar asociado. En estas circunstancias, el SARS-CoV-2 se propaga y transmite más fácilmente entre individuos inmunosuprimidos, lo que podría explicar que en ancianos se observe una infección más prolongada y un mayor daño al tejido pulmonar. Estos resultados sugieren que, tal vez, un tratamiento que estimule la respuesta antiviral puede ser una opción para tratar pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19).

Las observaciones de este trabajo parecen ser congruentes con otra interesante e intrigante publicación que encuentra una correlación significativa entre la vacunación con Bacillus Calmette-Guérin (BCG) y una reducida morbilidad y mortalidad por COVID-19.[2] Uno de los hallazgos de esta investigación consiste en que los países sin programa universal de vacunación con BCG (como Italia y Estados Unidos) han sido más severamente afectados (han presentado mayor mortalidad) que los países con esquemas universales de vacunación (como Japón y Noruega). El análisis también mostró que la vacunación con BCG reduce el número de casos de COVID-19 reportados en un país (hay una menor morbilidad). Se ha demostrado que la BCG estimula de manera inespecífica la respuesta inmune protectora contra otros patógenos que no son micobacterias. De interés es la observación de que uno de estos mecanismos inmunoestimuladores de BCG se da a través de inducir una mayor producción de interferón gamma (IFN-γ) por linfocitos CD4+.[3] ¿Acaso la vacuna de BCG es un buen candidato para estimular la respuesta antiviral reprimida en pacientes infectados con SARS-CoV-2? La propuesta tiene sentido.

Referencias

1. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Møller R, Panis M, Sachs D, et al. SARS-CoV-2 launches a unique transcriptional signature from in vitro, ex vivo, and in vivo systems. bioRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.24.004655
2. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, and Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937
3. Mathurin KS, Martens GW, Kornfeld H and Welsh RM. CD4 T-Cell-Mediated Heterologous Immunity between Mycobacteria and Poxviruses. J. Virol 2009;83: 3528-39.

Cómo citar este artículo:

Torres J. Estudiar la respuesta a SARS-CoV-2 en modelos *in vitro* e *in vivo* ayuda a entender por qué este virus causa más morbilidad y mortalidad que otros. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S119-120.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

APORTACIÓN ORIGINAL

Análisis de genómica comparativa: del virus SARS al SARS-CoV-2. Similitudes y diferencias

Comparative genomic analysis: from SARS to SARS-CoV-2 virus-types. Similarities and differences

Irma Berenice Mulato-Briones[1], Rosa María Ribas-Aparicio[2], Abraham Reyes-Gastellou[2], Ismael Olan Rodríguez-Ildefonso[2] y Mauricio Salcedo-Vargas[1]

Resumen

Introducción: *en este momento somos testigos de un evento de magnitud mundial provocado por el brote pandémico derivado del nuevo virus SARS-CoV-2, lo cual requiere la generación de conocimiento. Por lo novedoso que resulta, muchas hipótesis y teorías son discutidas a diario respecto al origen de este nuevo virus. Varios estudios están enfocados en demostrar la similitud que el SARS-CoV-2 tiene con otros virus.*

Objetivo: *resaltar las diferencias del SARS-CoV-2 con otros virus SARS, a partir de un análisis de genómica comparativa, y determinar si se pueden atribuir a eventos de manipulación.*

Material y métodos: *se descargaron dos genomas completos de virus SARS, seis genomas completos de coronavirus humanos y 16 de coronavirus tipo SARS; fueron analizados en un estudio de genómica comparativa mediante la herramienta BLAST Ring Image Generator, y a continuación se examinaron las diferencias evidentes mediante el uso de los programas MAFFT y BLAST.*

Resultados: *se observó una alta identidad en fragmentos de los genomas tipo SARS de mamíferos con los genomas SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, y se identificaron tres diferencias nucleotídicas principales: en el gen ORF1ab región nsp3, en el gen S de reconocimiento al receptor y en el gen*

Abstract

Background: *We are currently witnessing a worldwide event caused by the pandemic outbreak derived from the new SARS-CoV-2 virus, which requires the generation of knowledge. Due to its novelty, many hypotheses and theories are discussed daily regarding the origin of this new virus. Several studies are focused on demonstrating how similar it is to other viruses.*

Objective: *To highlight the differences of SARS-CoV-2 with other SARS viruses, from a comparative genomics analysis, and determine if these can be attributed to manipulation events.*

Material and methods: *Complete genomes of two SARS viruses were downloaded, along with other six of human coronaviruses, and 16 of SARS-type coronaviruses. These were analyzed using the BLAST Ring Image Generator tool; afterwards, the evident differences were examined by MAFFT and BLAST programs.*

Results: *High identity was observed in fragments of the mammalian SARS-like genomes with the SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 genomes, identifying three main nucleotide differences, in the ORF1ab nsp3 region gene, in the receptor recognition S gene, and in the ORF8 gene, with which the*

[1]Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas Campus Casco de Santo Tomás, Departamento de Microbiología, Laboratorio de Producción y Control de Biológicos "Dr. Mario González Pacheco"; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Mauricio Salcedo Vargas
E-mail: masava89@gmail.com

Fecha de recepción: 13/04/2020
Fecha de aceptación: 29/05/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000124

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S121-133
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

ORF8, con el cual se pueden separar las cepas tipo SARS de mamíferos en tipo SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.

Conclusión: *el genoma completo de SARS-CoV-2 posee una alta identidad con cepas tipo SARS de mamíferos, por lo que su aparición más probable podría ser el resultado de la evolución natural.*

Palabras clave: *Evolución Biológica; Pandemias; Coronavirus; Recombinación Genética; SARS-CoV-2*

SARS-type strains of mammals can be separated into the SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 type.

Conclusion: *The complete SARS-CoV-2 genome has high identity with mammalian SARS-type strains, which is why its most probable appearance could be the result of natural evolution.*

Keywords: *Biological Evolution; Pandemics; Coronavirus; Recombination, Genetic; SARS-CoV-2*

La actual pandemia que padecemos en el mundo, derivada de la aparición del virus SARS-CoV-2, que inició hace cuatro meses en Wuhan, provincia de Hubei, China, ha causado inquietud por su origen tan abrupto y sobre su posible existencia; en especial porque se encontró un caso inexplicable de agregación de casos de neumonía,[1] similar al producido por los coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y al síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).[2] Cuando el caso se presentó al mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el brote de una nueva enfermedad de neumonía, causada por un coronavirus, que se nombró COVID-19; rápidamente se convirtió en una pandemia por su alta contagiosidad y el desenlace fatal en alrededor del 10% de los afectados. Al corte —inicio de abril del 2020—, más de un millón de casos de COVID-19, distribuidos en al menos 100 países, han sido diagnosticados en el mundo.[3] Esta abrupta aparición ha generado diversas hipótesis, algunas derivadas de las suposiciones que circulan en las redes sociales y constituyen noticias falsas (*fake news).* Sin embargo, se han publicado artículos que, a pesar de que se orientan al ámbito científico, sugieren una probable manipulación.[4] Esto ha sucedido a pesar de que se cuenta con datos que, por un lado, muestran el análisis de un alineamiento de secuencias altamente conservadas de los betacoronavirus; con estos datos se descarta la manipulación humana y se concluye que hay un origen derivado de un proceso de selección natural.[5] Por otro lado, hay trabajos que sugieren una plasticidad genómica alta en virus de ARN, como el SARS-CoV-2, por lo que sería factible especular sobre la posible adquisición de material genético por parte del virus, mediante mecanismos de recombinación homóloga u otros mecanismos con otros coronavirus o con sus hospederos.[6,7,8] Todos los anteriores son estudios bien fundamentados en evidencia robusta, mientras que las suposiciones de la aparición del virus debido a la intervención científica son menos categóricas. Por lo anterior, este trabajo se propuso para determinar las similitudes y diferencias en el genoma completo de SARS-CoV-2 con otros virus de ARN, por medio de análisis *in silico,* así como un análisis genético de las diferencias nucleotídicas encontradas.

Material y métodos

Descargo de librerías genómicas

Para llevar a cabo el análisis genómico se descargaron los genomas completos, parciales y las secuencias de aminoácidos del sitio de NCBI (National Center of Biotechnology Information, www.ncbi.nlm.nih.gov), con fecha del 20 de marzo de 2020, en una máquina Laptop DELL Intel Core i7-7700 HQ, CPU @2.80 GHz 7th Gen, sistema operativo de 64 bits, con procesador x64 y una de tarjeta de video NVIDIA 1050 Ti GeFORCE GTX en ambiente Windows. A continuación, se indican las librerías de genomas completos descargadas:

SARS-CoV-2 *Homo sapiens:*

- NC_045512.2 SARS-CoV-2 isolate Wuhan-Hu-1 (genoma de referencia)
- MT123290.1 SARS-CoV-2 isolate SARS-CoV-2/IQTC01/human/2020/CHN
- MT126808.1 SARS-CoV-2 isolate SARS-CoV-2/SP02/human/2020/BRA
- MT072688 SARS-CoV-2 SARS-CoV-2/61-TW/human/2020/NPL
- MT188340.1 SARS-CoV-2 isolate USA/MN2-MDH2/2020
- SARS-CoV-1
- NC_004718.3 SARS coronavirus
- MERS-CoV
- NC_019843.3 Middle East respiratory syndrome coronavirus

Betacoronavirus humanos:

- NC_006577.2 Human coronavirus HKU1
- NC_006213 Human coronavirus OC43 strain ATCC VR-759

Alfacoronavirus humanos:
- NC_005831 Human Coronavirus NL63
- NC_002645.1 Human coronavirus 229E

Coronavirus tipo SARS en otros mamíferos:

Quirópteros
- MN996532.1 Bat coronavirus RaTG13
- KY770859.1 Bat coronavirus isolate Anlong-112
- KY770860.1 Bat coronavirus isolate Jiyuan-84
- DQ022305.2 Bat SARS coronavirus HKU3-1
- DQ084199.1 bat SARS coronavirus HKU3-2
- DQ084200.1 bat SARS coronavirus HKU3-3
- MK211378.1 Coronavirus BtRs BetaCoV/YN2018D
- KJ473814.1 BtRs-BetaCoV/HuB2013
- JX993987.1 Bat coronavirus Rp/Shaanxi2011

Pangolín
- MT084071.1 Pangolin coronavirus isolate MP789
- Mus musculus
- HQ890526.1 SARS coronavirus MA15 ExoN1 isolate d2ym1

Recombinante
- FJ211859.1 Recombinant coronavirus clone Bat SARS-CoV

Secuencia de aminoácidos de *ORF-8*
- YP_009724396.1 ORF8 protein [SARS-CoV-2]

Secuencia de aminoácidos de *S,* para alineamiento con MAFFT
- YP_009724390.1 surface glycoprotein [SARS-CoV2]
- QHR63300.2 spike glycoprotein [Bat coronavirus RaTG13]
- QIA48632.1 spike protein [Pangolin coronavirus]
- QIA48641.1 spike protein [Pangolin coronavirus]
- QIA48614.1 spike protein [Pangolin coronavirus]
- QIA48623.1 spike protein [Pangolin coronavirus]
- QIQ54048.1 spike protein [Pangolin coronavirus]
- AVP78042.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- AVP78031.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- ADE34766.1 spike glycoprotein [Bat SARS coronavirus HKU3-8]
- ADE34755.1 spike glycoprotein [Bat SARS coronavirus HKU3-7]
- AAZ41329.1 spike glycoprotein [Bat SARS coronavirus HKU3-2]
- ADE34722.1 spike glycoprotein [Bat SARS coronavirus HKU3-4
- ADE34823.1 spike glycoprotein [Bat SARS coronavirus HKU3-13
- ADE34812.1 spike glycoprotein [Bat SARS coronavirus HKU3-12]
- AID16716.1 spike glycoprotein [Bat SARS-like coronavirus]
- ACU31051.1 spike protein [Bat SARS Cov Rs806/2006]
- AIA62320.1 spike glycoprotein [BtRs-BetaCoV/GX2013]
- ATO98181.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- QDF43820.1 spike glycoprotein [BtRs-BetaCoV/YN2018A]
- ATO98108.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- QDF43830.1 spike glycoprotein [BtRs-BetaCoV/YN2018C]
- ATO98169.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- ABD75332.1 spike protein [Bat SARS CoV Rm1/2004]
- ATO98193.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- QDF43835.1 spike glycoprotein [BtRs-BetaCoV/YN2018D]
- ATO98120.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- AGC74176.1 spike protein [Bat coronavirus Cp/Yunnan2011]
- AIA62339.1 spike glycoprotein [BtRf-BetaCoV/HeN2013]
- AIA62290.1 spike glycoprotein [BtRf-BetaCoV/HeB2013]
- ARI44809.1 spike glycoprotein [Bat coronavirus]
- AIA62300.1 spike glycoprotein [BtRf-BetaCoV/SX2013]
- ABD75323.1 spike protein [Bat SARS CoV Rf1/2004]
- ABG47060.1 spike protein [Bat CoV 273/2005]
- AIA62340.1 spike glycoprotein [BtRf-BetaCoV/HuB2013]
- AKZ19087.1 spike glycoprotein [Bat SARS-like coronavirus YNLF_34C]
- AKZ19076.1 spike glycoprotein [Bat SARS-like coronavirus YNLF_31C]
- AIA62310.1 spike glycoprotein [BtRs-BetaCoV/HuB2013]
- AGC74165.1 spike protein [Bat coronavirus Rp/Shaanxi2011]
- QDF43815.1 spike glycoprotein [BtRl-BetaCoV/SC2018]
- ARI44799.1 spike glycoprotein [Bat coronavirus]
- AIA62330.1 spike glycoprotein [BtRs-BetaCoV/YN2013]
- ATO98145.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- ANA96027.1 spike protein [Bat coronavirus]

- AIA62277.1 spike glycoprotein [BtRf-BetaCoV/JL2012]
- ANH10613.1 spike protein [Bat coronavirus]
- ASO66810.1 spike glycoprotein [Bat coronavirus]
- ATO98205.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- ALK02457.1 spike protein [SARS-like coronavirus WIV16]
- AAS00003.1 spike glycoprotein [SARS coronavirus GZ02]
- AAP51227.1 spike glycoprotein S [SARS coronavirus GD01]
- ATO98157.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- AGZ48806.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus RsSHC014]
- ATO98132.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- ATO98218.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- ATO98231.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus]
- QDF43825.1 spike glycoprotein [BtRs-BetaCoV/YN2018B]
- AGZ48828.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus WIV1]
- AGZ48818.1 spike protein [Bat SARS-like coronavirus Rs3367]
- AHX37558.1 spike protein [Rhinolophus affinis coronavirus]
- AHX37569.1 spike protein [Rhinolophus affinis coronavirus]
- YP_003858584.1 spike protein [Bat coronavirus BM48-31/BGR/2008]
- ALJ94036.1 spike glycoprotein [BatCoV/BB9904/BGR/2008]

Análisis in silico de genómica comparativa

Todas las librerías se descargaron y almacenaron en formato FASTA. Después, para realizar la comparación de secuencias completas, se utilizó la herramienta de *BLAST BRIG-095,* la cual permitió límites de identidad de entre 50 y 70%. *BLAST Ring Image Generator* (BRIG) es una plataforma de libre acceso que puede ser utilizada en diferentes ambientes, como Windows/Mac/Unix, y que permite hacer comparaciones de un gran número de genomas largos y visualizarlas en forma circular con el ensamblado de los datos. Esta herramienta está disponible en el sitio http://sourceforge.net/projects/brig de manera gratuita y accesible.[9] Para alinear secuencias de interés, se utilizaron los programas MAFFT, versión 7 para Windows[10] y *Basic Local Alignment Search Tool* (BLAST)(NCBI-NIH).[11]

Resultados

Estabilidad del genoma del SARS-CoV-2

En general, la comparación de los genomas completos se hizo con la herramienta de *BLAST BRIG-095.* Los genomas de virus SARS-CoV-2 analizados de varias regiones del mundo presentan valores de identidad en más del 99%, virtualmente en el 100% de los casos, con no más de cuatro pares de bases de diferencia con el genoma de referencia, lo que podría indicar que el virus se ha mantenido relativamente estable en su genoma. En otras palabras, independientemente del sitio geográfico de donde provenga el genoma viral, la identidad es alta, y a este nivel, y con estas herramientas, no parece que existan variantes geográfico-específicas (Fig. 1).

Genómica comparativa entre coronavirus humanos

Para determinar si el SARS-CoV-2 posee zonas de identidad con otros coronavirus humanos (alfa y beta), se comparó el genoma de la cepa de referencia de SARS-CoV-2 (NC_045512.2) con otros genomas de coronavirus humanos (ver las librerías). Los resultados de la comparación genómica muestran claramente que el genoma de SARS-CoV-2 conserva mayor identidad, casi en su totalidad con SARS-CoV-1, con excepción del gen *ORF8* y la región de nsp3 en el *ORF1ab,* por lo que se distinguen tres fragmentos con identidades en cerca del 80% y es evidente que MERS, cuya relevancia médica es similar a la de los SARS, se separa de ambos; se comparten cuatro fragmentos con identidad de alrededor del 70% con los demás genomas de coronavirus, pero sí se puede sugerir una zona conservada para coronavirus en la región del *ORF1ab,* perteneciente a la ARN-polimerasa dependiente del ARN del virus, importante para su replicación y transcripción (Fig. 2), lo que sugiere que todos estos genomas regulan su actividad de replicación de manera semejante.

Comparación con coronavirus no mamíferos

Posteriormente se realizó el análisis comparativo para conocer qué proporción del genoma del SARS-CoV-2

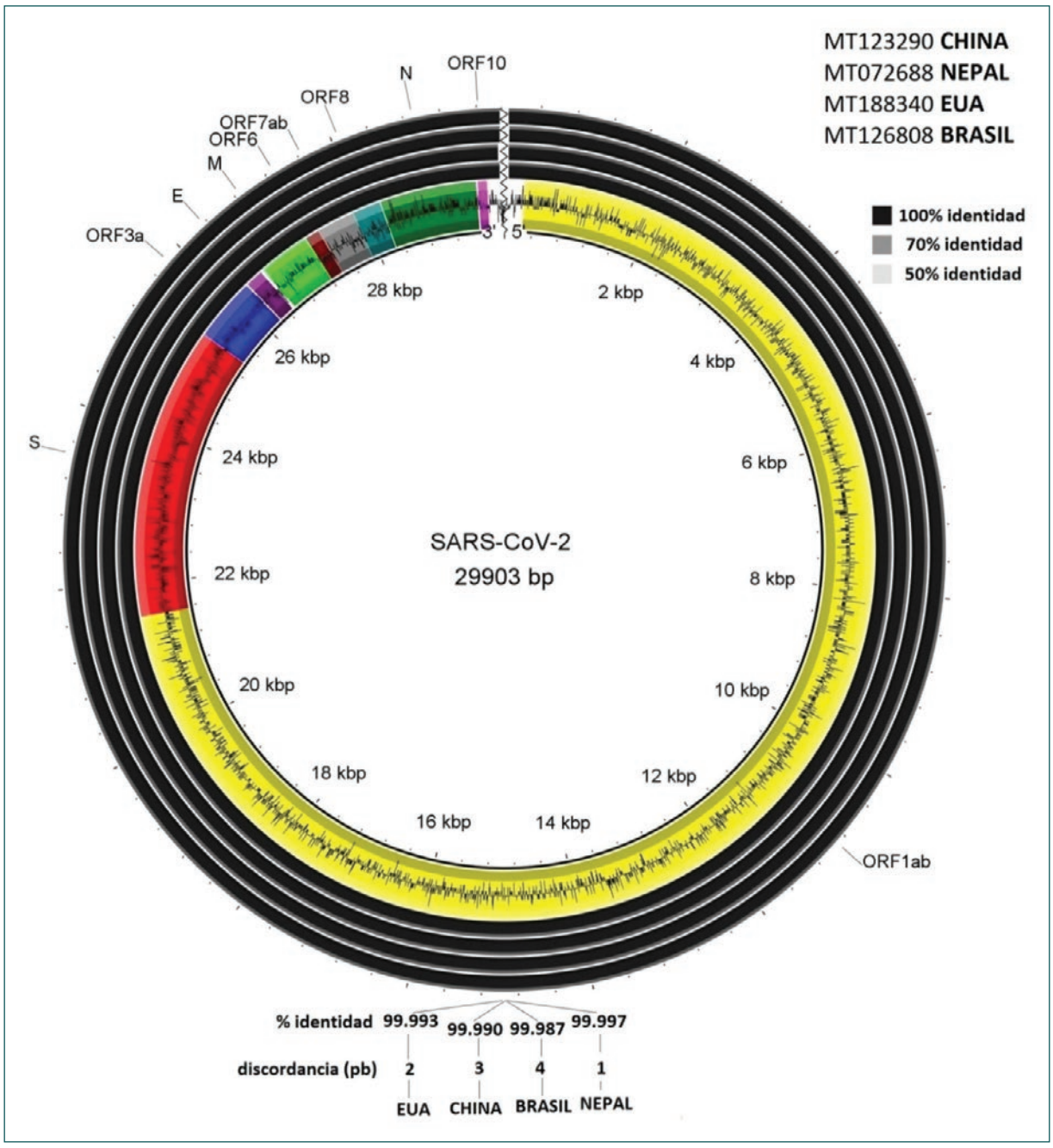
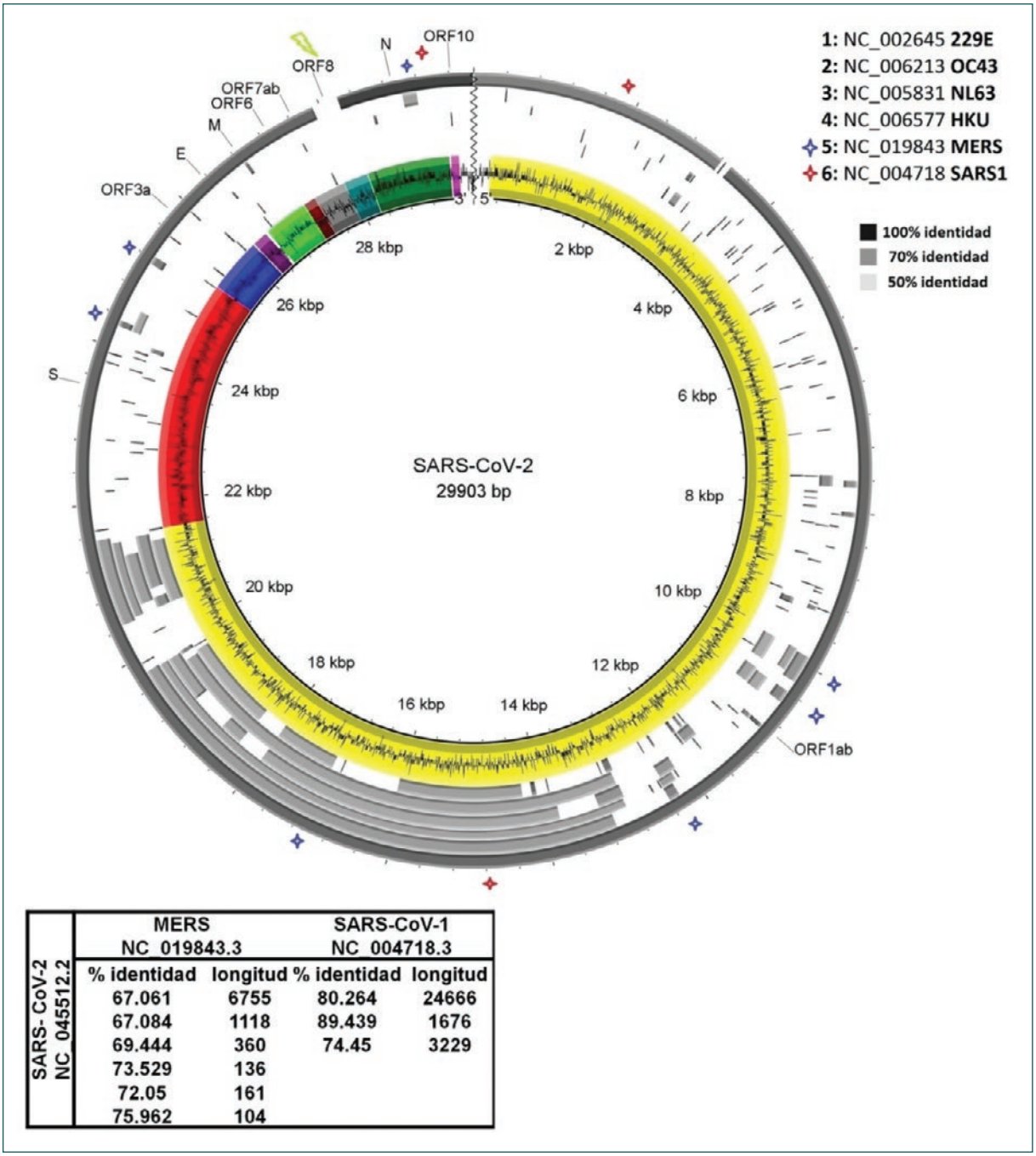


Figura 1. Comparación entre los genomas completos de SARS-CoV-2.
Representación gráfica circular que favorece la visualización de las zonas de similitudes y diferencias entre los genomas estudiados. El círculo central corresponde al genoma de referencia lineal (5´- 3´) de 29 903 pb NC_045512.2 (SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1), el cual se comparó contra otros cuatro genomas de SARS-CoV-2 (círculos siguientes) de China, Nepal, EUA y Brasil. Se agregaron etiquetas y colores específicos para cada región del virus, señaladas, que corresponden a: ORF1ab (amarillo), S (rojo), ORF3a (azul), E (morado), M (limón), ORF6 (guinda), ORF7ab (gris), ORF8 (celeste), N (verde), ORF10 (rosa). La identidad entre los genomas se visualiza en la intensidad del color: blanco: sin identidad; gris claro: identidades cercanas al 50%; gris: identidades cercanas al 70%; negras: identidades cercanas al 100%; "e-value" < 0.0001.

es similar a genomas SARS en otros mamíferos. La figura 3 muestra que existe más del 80% de identidad (tonalidad en gris) y distintos fragmentos que cubren casi la totalidad entre los genomas analizados. Aquí se hace evidente que, en específico, las cepas de murciélago (MN996532.1) y pangolín (MT084071.1) de reciente



SARS- CoV-2 NC_045512.2	MERS NC_019843.3		SARS-CoV-1 NC_004718.3	
	% identidad	longitud	% identidad	longitud
	67.061	6755	80.264	24666
	67.084	1118	89.439	1676
	69.444	360	74.45	3229
	73.529	136		
	72.05	161		
	75.962	104		

Figura 2. Comparación del genoma completo de SARS-CoV-2 con otros genomas de coronavirus humanos. Representación gráfica circular que favorece la visualización de las zonas de similitudes y diferencias entre los genomas estudiados. El círculo central corresponde al genoma de referencia lineal (5´- 3´) de 29 903 pb NC_045512.2 (SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1), que se comparó contra otros seis genomas de coronavirus humanos (círculos siguientes) (NC_006577.2 HKU1; NC_004718.3 SARS1; NC_019843.3 MERS; NC_002645.1 229E; NC_006213 OC43; NC_005831 NL63). Se agregaron etiquetas y colores específicos para cada región del virus, las cuales corresponden a: ORF1ab (amarillo), S (rojo), ORF3a (azul), E (morado), M (limón), ORF6 (guinda), ORF7ab (gris), ORF8 (celeste), N (verde), ORF10 (rosa). La identidad entre los genomas se visualiza en la intensidad del color: blanco: sin identidad; gris claro: identidades cercanas al 50%; gris: identidades cercanas al 70%; negras: identidades cercanas al 100%. Se colocó una tabla de porcentaje de identidades para los genomas de SARS-COV-1 y MERS para cada fragmento con "e-value" < 0.0001, en la que resaltaron los fragmentos anotados y se evidenció la diferencia del ORF8 entre SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.

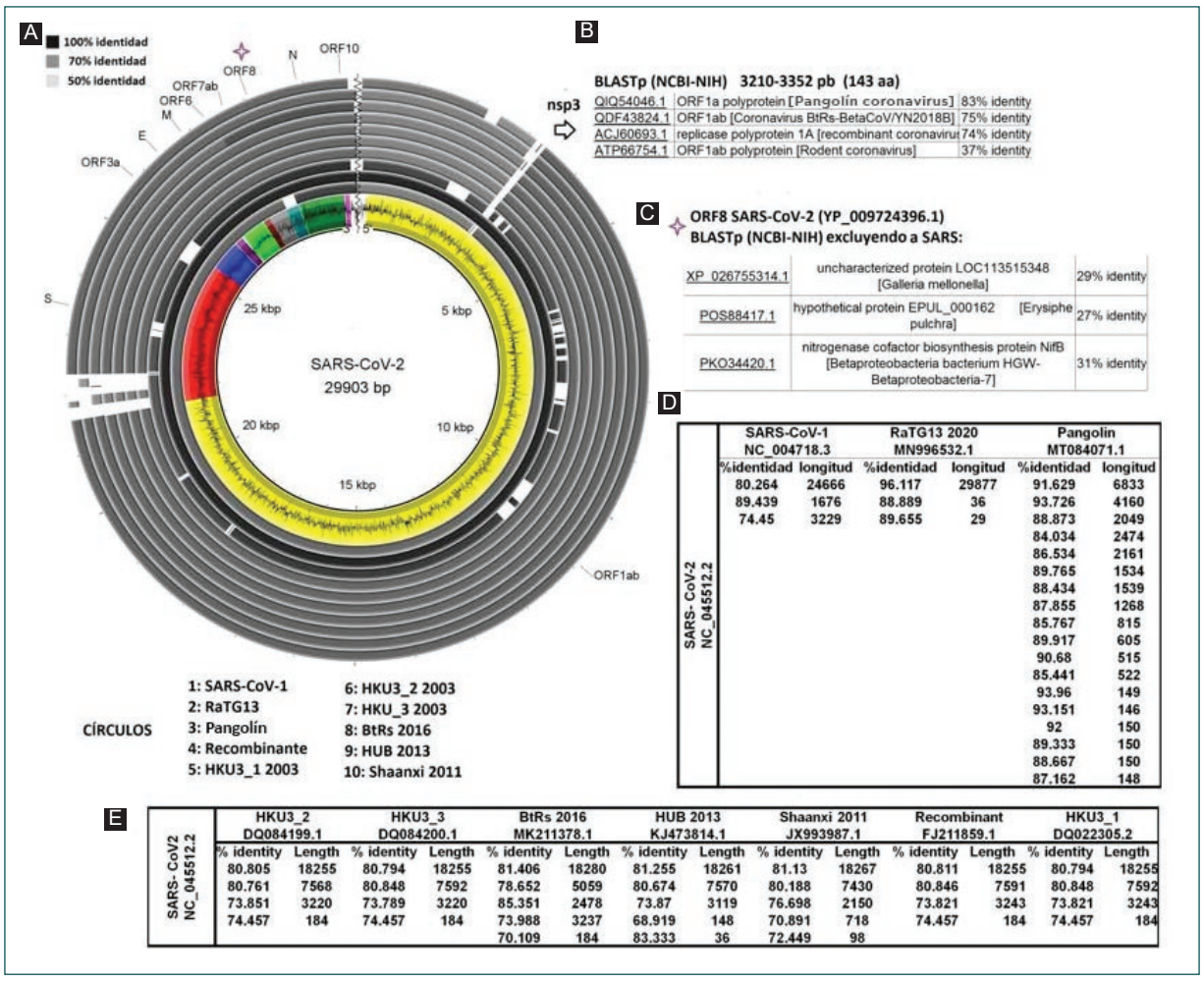


Figura 3. Cepas no humanas tipo SARS-CoV-2 de acuerdo con *ORF8.*
A: gráfico circular que favorece la visualización de las zonas de similitudes y diferencias entre los genomas estudiados. El círculo central corresponde al genoma (29 903 pb) lineal (5´- 3´) de referencia NC_045512.2 (SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1), el cual se comparó con otros 10 genomas de virus tipo SARS (círculos siguientes): siete aislados de murciélagos (MN996532.1 RaTG13, DQ022305.2 HKU3-1, DQ084199.1 HKU3-2, DQ084200.1 HKU3-3, MK211378.1 BtRs 2016, KJ473814.1 HuB 2013 y JX993987.1 Shaanxi 2011), uno recombinante de laboratorio consenso de murciélago (FJ211859.1), un aislado de pangolín (MT084071.1) y SARS-CoV-1 (NC_004718.3). Se agregaron etiquetas y colores específicos para cada región del virus, señaladas con etiquetas, las cuales corresponden a: ORF1ab (amarillo), S (rojo), ORF3a (azul), E (morado), M (limón), ORF6 (guinda), ORF7ab (gris), ORF8 (celeste), N (verde), ORF10 (rosa). La identidad entre los genomas se visualiza en la intensidad del color: blanco: sin identidad; gris claro: identidades cercanas al 50%; gris: identidades cercanas al 70%; negras: identidades cercanas al 100% (con el genoma completo de coronavirus del pangolín guarda varios fragmentos de alta identidad, pero dispersos en todo el genoma). Son observables las diferencias en varias regiones de la espiga (S). **B:** se muestran las diferencias con los genomas de murciélagos en ORF1ab (nsp3) región 3210-3352, seguido de una tabla de similitud en aminoácidos con otros coronavirus derivada de un análisis de blastp. C: se muestra también la diferencia del ORF8 únicamente con SARS-CoV-1, seguida de la tabla de similitud al realizar un blastp de la secuencia de aminoácidos YP_009724396.1, correspondiente a ORF8 de SARS-CoV-2, análisis realizado excluyendo virus tipo SARS. **D-E):** finalmente se colocaron tablas de porcentaje de identidades de todos los genomas para cada fragmento con "e-value" < 0.0001.

recolección son las que conservan una mayor identidad. En tanto estas, como las cepas cuyos genomas tienen más de cinco años de recolección, como DQ022305.2 HKU3-1, DQ084199.1 HKU3-2, DQ084200.1 HKU3-3, MK211378.1 BtRs 2016, KJ473814.1 HuB 2013 y JX993987.1 Shaanxi 2011, de murciélagos; así como FJ211859.1, que es una cepa recombinante de laboratorio, muestran también

identidad en el marco de lectura *ORF8* a diferencia de NC_004718.3 SARS1, lo que de alguna manera podría indicar cierta ascendencia con estas cepas, de acuerdo con este gen.

Para inferir el origen y la función posible de este gen, hasta ahora desconocido pero asociado con la patogenicidad y virulencia, se realizó un análisis de BLAST de la región ORF8 de SARS-CoV-2 (27894-28259 pares de bases [pb]), excluyendo del análisis los virus tipos SARS, ya que sabíamos que contienen un gen con identidad mayor del 80%. Los resultados indican que no se encontraron secuencias similares en otros virus u organismos, por lo que decidimos hacer el análisis con la secuencia de aminoácidos YP_009724396.1 de esta misma región. De manera interesante, se encontraron identidades bajas cercanas al 30% entre unas proteínas no caracterizadas del lepidóptero *Galleria mellonella,* una proteína bacteriana asociada a la biosíntesis del cofactor de nitrogenasas NifB y una enzima tipo RNasa H del hongo *Erysiphe pulchra.* De forma adicional se observaron regiones claras de eliminación en el extremo del gen *S* y en la región 3210-3352 pb nsp3 del *ORF1ab,* conservada para todas las cepas, razón por la cual también se realizó el análisis de BLAST bajo las mismas condiciones en las que se realizó con *ORF8,* y no se encontró similitud.

Al analizar los 143 aminoácidos (aa) correspondientes de nsp3, se encontró que tiene identidad con las cepas ya analizadas MK211378.1 BtRs 2016, y FJ211859.1 recombinante, así como con otros SARS de pangolín y roedores; por lo que se sugiere que esta región de eliminación en realidad representa una mutación de cambio de bases que deriva en la misma proteína.

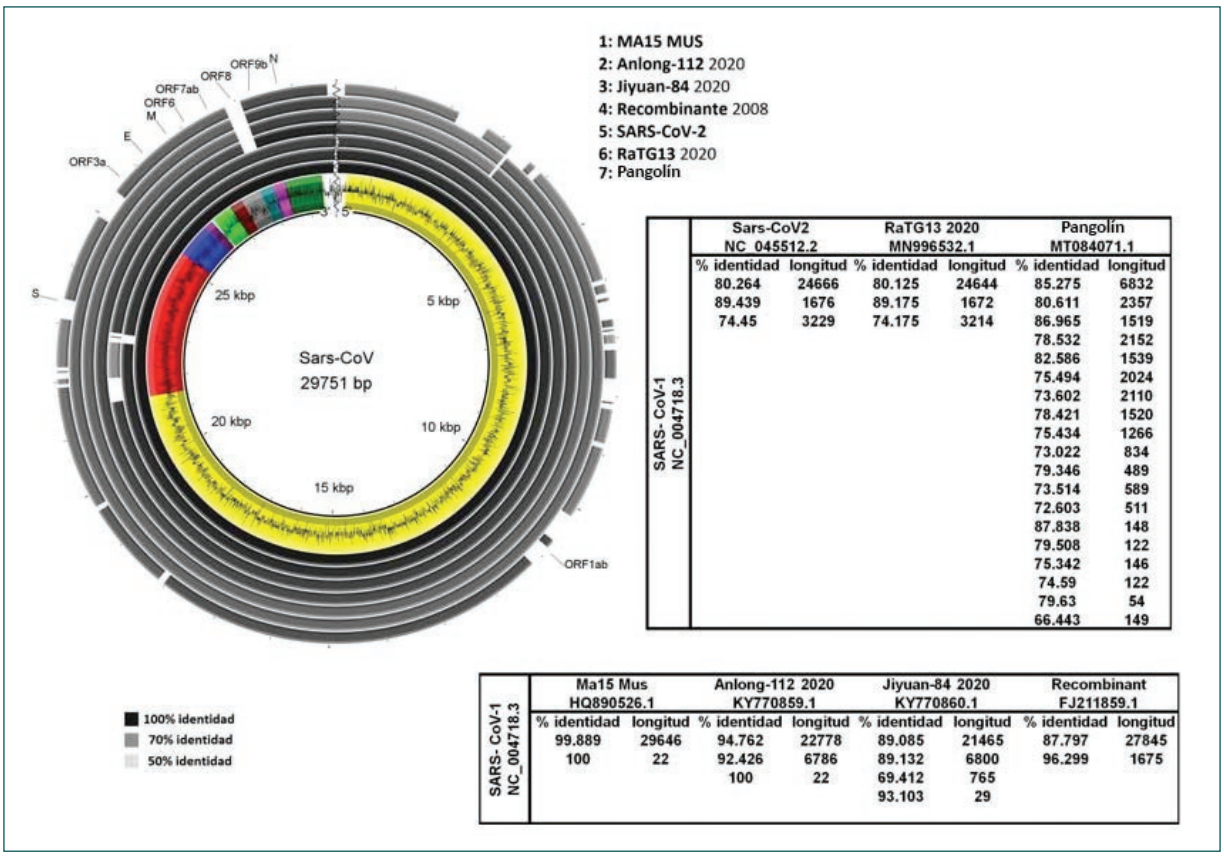
Finalmente, al observar que existían virus similares al SARS que contenían el gen *ORF8* con identidad al de SARS-CoV-2, se llevó a cabo la comparación genómica y se tomó como referencia el genoma de SARS-CoV-1 (NC_004718.3) (Fig. 4). Los resultados indicaron que nuevamente la cepa de murciélago (MN996532.1), de pangolín (MT084071.1) y la recombinante FJ211859.1 conservan casi el 80% de identidad con SARS-COV-2 y SARS-CoV-1 y mantienen la eliminación en la totalidad del gen *OFR8,* a diferencia de los virus de murciélago (KY770859.1), (KY770860.1) y el SARS de ratón (HQ890526.1), con los cuales SARS-CoV-1 sí comparte identidad en esta región, por lo que podría ser factible llevar a cabo una clasificación de los virus SARS a partir de la secuencia del *ORF8.*

Variabilidad en la proteína S

Como se observó en el análisis de genómica comparativa, una de las zonas en donde se encuentra mayor variabilidad entre los genomas SARS es la proteína S, o espícula, lo cual es lógico, debido a que su composición dependerá especialmente del hospedero. Por tal motivo, se realizó un alineamiento múltiple de secuencias de aminoácidos para la proteína S. Los resultados muestran que hay diferencias en las secuencias a pesar de presentarse aisladas de los mismos hospederos, como los murciélagos del género *Rhinolophus,* y se corrobora que los SARS de pangolín (RaTG13) son los que guardan una mayor identidad con SARS-CoV-2; también se aprecia que existen cepas que guardan más similitud con SARS-CoV-1. Con el resto de las cepas, ambos SARS se pueden distinguir por la presencia de dos insertos de 5 y 14 aa. Al analizar el péptido de fusión se indica que existen mutaciones puntuales en el primer y sexto aminoácido, pero se observa que la secuencia está conservada en los diferentes coronavirus provenientes de distintos hospederos. Adicionalmente se presenta un inserto de 6 aa NSPRRA (683-688 aa) de S2, justo a un lado del péptido de fusión, en el que se puede apreciar la diferencia de los SARS-CoV-1 con SARS-CoV-2, mientras que el SARS RaTG13 se diferencia solo por 4 aa PRRA, y el SARS de pangolín por 5 aa NSPRS, por lo que, nuevamente, de acuerdo con este inserto, las cepas de murciélago y pangolín conservan una mayor identidad con SARS-CoV-2 (Fig. 5).

Discusión

La manifestación abrupta de la COVID-19 ha generado diversas hipótesis, entre las que sobresale una probable conspiración sobre la creación de un arma biológica, derivada de una "descabellada manipulación de la ingeniería genética", situación que genera desconfianza en los científicos y su conocimiento en el campo de la biología molecular. Sin embargo, la biología molecular va más allá, pues si la combinamos con la nueva área de la genómica, abre campos para poder elucidar mecanismos ante este tipo de situaciones de índole mundial y regional.[12] Así, una manera de aplicación de los conocimientos y conceptos moleculares es la genómica comparativa, la cual se basa en la búsqueda de las semejanzas y diferencias entre genomas de diferentes organismos, e intenta de alguna manera dar una explicación ante un problema en este caso de salud.[9]



SARS- CoV-1 NC_004718.3

Sars-CoV2 NC_045512.2		RaTG13 2020 MN996532.1		Pangolín MT084071.1	
% identidad	longitud	% identidad	longitud	% identidad	longitud
80.264	24666	80.125	24644	85.275	6832
89.439	1676	89.175	1672	80.611	2357
74.45	3229	74.175	3214	86.965	1519
				78.532	2152
				82.586	1539
				75.494	2024
				73.602	2110
				78.421	1520
				75.434	1266
				73.022	834
				79.346	489
				73.514	589
				72.603	511
				87.838	148
				79.508	122
				75.342	146
				74.59	122
				79.63	54
				66.443	149

SARS- CoV-1 NC_004718.3

Ma15 Mus HQ890526.1		Anlong-112 2020 KY770859.1		Jiyuan-84 2020 KY770860.1		Recombinant FJ211859.1	
% identidad	longitud	% identidad	longitud	% identidad	longitud	% identidad	longitud
99.889	29646	94.762	22778	89.085	21465	87.797	27845
100	22	92.426	6786	89.132	6800	96.299	1675
		100	22	69.412	765		
				93.103	29		

Figura 4. Cepas no humanas tipo SARS-CoV-1 de acuerdo con *ORF8*.
El círculo central corresponde al genoma de referencia NC_004718.3 de SARS-CoV-1, el cual se comparó con otros siete genomas de virus tipo SARS (círculos siguientes): tres aislados de murciélagos (KY770859.1 Anlong-112, KY770860.1 Jiyuan-84 y MN996532.1 RaTG13), uno aislado de pangolín (MT084071.1), el SARS recombinante (FJ211859.1), el SARS adecuado a ratón (HQ890526.1 MA15) y SARS-CoV-2 (NC_045512.2). Se agregaron etiquetas y colores específicos para cada región del virus, señaladas con etiquetas, que corresponden a: ORF1ab (amarillo), S (rojo), ORF3a (azul), E (morado), M (limón), ORF6 (guinda), ORF7ab (gris), ORF8 (celeste), N (verde) y ORF10 (rosa). La identidad entre los genomas se visualiza en la intensidad del color: blanco: sin identidad; gris claro: identidades cercanas al 50%; gris: identidades cercanas al 70% y negras: identidades cercanas al 100%. Se colocó una tabla de porcentaje de identidades de todos los genomas para cada fragmento con "e-value" < 0.0001, lo cual evidenció la disminución del porcentaje de identidad con RaTG y pangolín, y las zonas de no concordancia con ORF8, ORF1ab (nsp3) y S, con SARS-COV-2 y virus similares a este de murciélago, como RaTG, la recombinante y la de pangolín.

Distintas áreas de estudio se están enfocando en buscar soluciones para la COVID-19, como la fisiopatogenia, desde la que se busca explicar los desenlaces de la enfermedad, el pronóstico de esta, la búsqueda inmediata de medicamentos antivirales, la posibilidad de un producto vacunal, así como la determinación de los orígenes del virus.[13] En este contexto, la idea es aportar evidencias que respalden el origen natural del virus mediante la genómica comparativa, gracias a la rápida aplicación de la secuencia masiva y a la liberación de los datos obtenidos.

Debido a las similitudes del SARS-CoV-2 con los SARS presentes en murciélagos y otros mamíferos, las cuales han sido propuestas por distintos investigadores[14,15] y descritas en el presente estudio, proyectamos dos hipótesis. La primera es que todos estos genomas derivaron de un mismo virus ancestral, pero debido a diversas mutaciones, cada uno evolucionó y se adaptó de acuerdo con las condiciones de los hospederos que han colonizado, lo que demuestra e implica que estos virus son altamente mutables; por lo tanto, es probable que el SARS-CoV-2 pudiera cambiar pronto y que algunas de estas mutaciones derivarán en virus más o menos agresivos.[16,17] Esto apoya parcialmente la información, ya reportada, que refiere que los virus cuyo material genético está compuesto

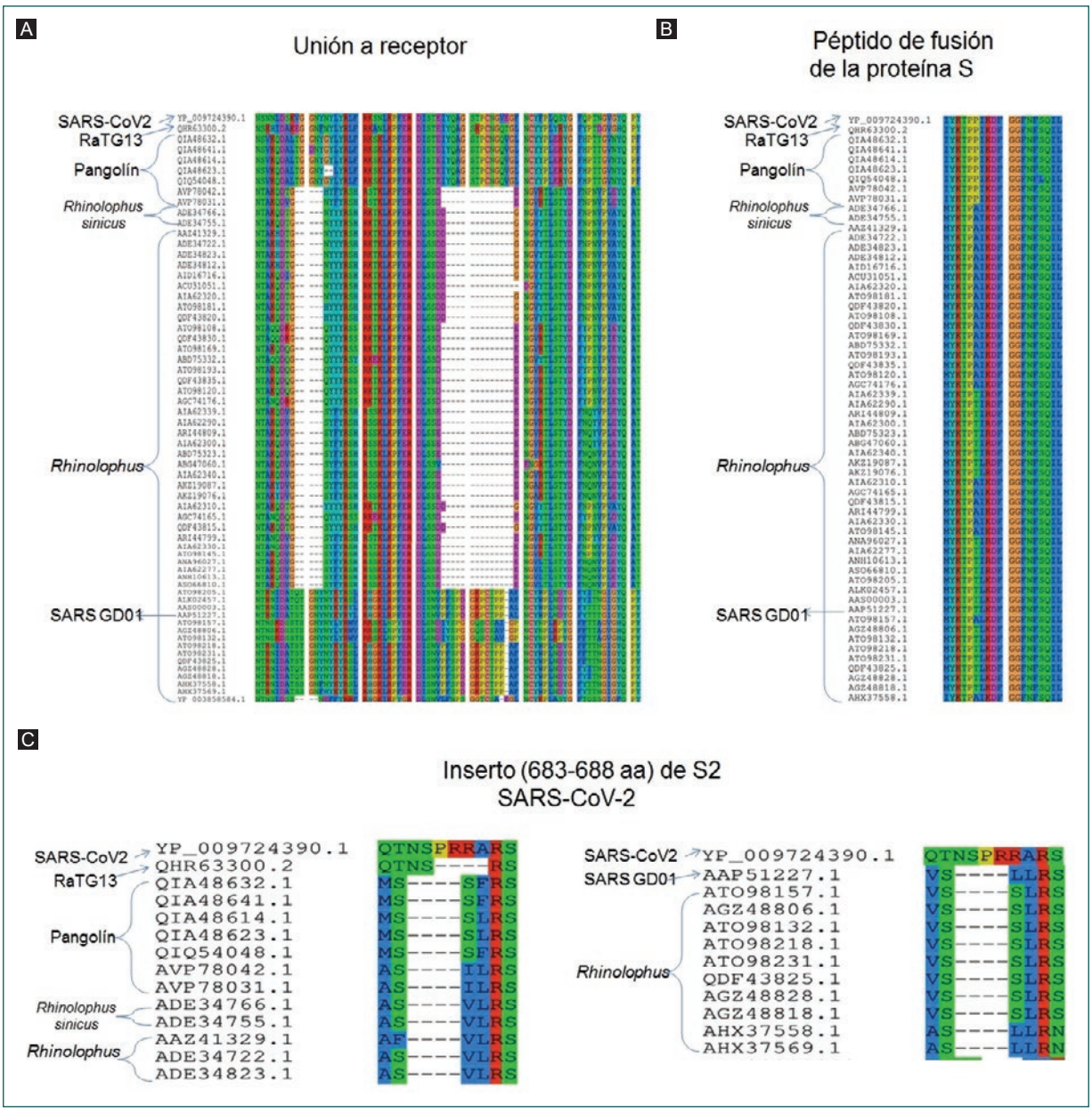


Figura 5. Comparación de la secuencia de aminoácidos de la espícula (S) de SARS-CoV-2 con cepas tipo SARS. **A:** alineamiento de la secuencia de unión a receptor de la proteína S o espiga. **B:** alineamiento de la secuencia del péptido de fusión de la proteína S. **C:** alineamiento de la secuencia de un inserto de la proteína S. La primera secuencia, YP_009724390.1, corresponde al SARS-CoV-2, mientras que la segunda secuencia, QHR63300.2, corresponde a RaTG13, perteneciente a coronavirus de *Rhinolophus affinis;* las secuencias 3-7 corresponden a pangolín; las secuencias 8 y 9 corresponden al coronavirus de murciélago *Rhinolophus sinicus;* las siguientes secuencias corresponden a coronavirus aislados de murciélagos del género *Rhinolophus* y también se incluye la secuencia AAP51227.1, correspondiente a SARS GD01.

por ARN son más susceptibles a mutaciones, o bien podrían estar involucrados en diversos mecanismos de recombinación molecular.[6,7] La segunda hipótesis es que todos estos son coronavirus similares, pero independientes y especie-específica;[18] en tal situación, cada uno tiene su propio virus antecesor, sometido a mutaciones más lentas y controladas, en cuyo caso también llegaría un punto en que alguna mutación derive en cepas más o menos agresivas, como ocurriría con el SARS-CoV-2.

La segunda hipótesis tiene un gran reto, pues excluye la participación de otros hospederos y vagamente se podría argumentar con el grado de conservación observado en las cepas analizadas en el presente estudio de SARS-CoV-2, las cuales provienen de pacientes de distintos puntos geográficos. Adicionalmente, si revisamos los resultados derivados del estudio de más 326 genomas de pacientes, realizado en 2020 por Zhang *et al.*, en el que sugieren que el genoma del virus conserva una gran estabilidad y que, si bien pueden existir variantes, este no guarda relación con el mercado húmedo de Wuhan, por lo que los genomas se pudieron haber desarrollado de manera independiente desde el surgimiento del brote.[19] De alguna manera, ambos resultados podrían generar una legítima incógnita bajo la lupa de cualquier observador, pero la idea de otros mamíferos hospederos implicaría una cantidad de mutaciones que debieron suceder en las distintas cepas tipo SARS, lo cual representa un "esfuerzo", por así llamarlo, de cuyas dimensiones no estamos conscientes,[20] desde la velocidad y temporalidad de ocurrencia de estas mutaciones, hasta la posibilidad de cambios y adaptación a una infinidad de hospederos, virus, e inclusive otros organismos presentes en los hospederos, con los cuales podría haber intercambio de material genético con mecanismos que aún no se describen para este tipo de virus y que necesariamente deben ser estudiados. Sin embargo, este acertijo no basta para desestimar la primera hipótesis, que contempla la participación de distintos hospederos mamíferos.

De modo que la primera hipótesis reúne más argumentos a favor, pues otros análisis han determinado al margen la posible presencia de tres variantes derivadas de procesos de mutaciones rápidas en SARS-CoV-2. La primera, extendida por América y Australia, posiblemente deriva de virus encontrados en otros mamíferos; la segunda deriva de la primera mediante dos mutaciones que se mantuvieron en Asia, y la tercera deriva de la segunda por una mutación que se esparció por Europa.[21] De manera complementaria, diversos estudios apoyan la idea de que los virus tipos SARS de otros mamíferos se pueden considerar como sucesores del SARS-CoV-2 y son los pangolines y los murciélagos los hospederos intermediarios más probables, propuestos gracias al análisis filogenético de diferentes genes, como *ORF1ab,* pero principalmente por el estudio de secuencias del gen *S.*[22,23] En nuestro caso, al analizar todo el genoma no encontramos secuencias o genes del virus SARS-CoV-2, "nuevos/artificiales" o que no pudieran haber descendido evolutivamente (con el esfuerzo que implique) de los virus tipo SARS ya existentes o analizados. Con este virus en particular, estas características pudieran sugerir una capacidad de mutación rápida entre hospederos para su posible adaptación, creencia que puede ser apoyada con la capacidad de que el SARS-CoV-2 ha demostrado en laboratorio que se puede adecuar rápidamente a otros animales domésticos.[24] En este caso analizamos también los genomas de otros coronavirus humanos para ver si las secuencias eran "familiares de acuerdo con el hospedero humano". Por lo que analizamos de 0C43, HKU, MERS, y SARS, los primeros distan demasiado del SARS-CoV-2; pero el SARS-CoV-1, al igual que los virus tipo SARS de los mamíferos, demostró gran identidad, aunque no completa, de modo que pudimos separarlos, de acuerdo con sus diferencias, en virus tipo SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2. Es de resaltar que identificamos tres cambios importantes de nucleótidos. El primero, en el ORF1ab, que a pesar de ser evidente a nivel genoma, al momento de realizar la comparación de ambos fragmentos a nivel secuencia de aminoácidos, resulta en una proteína cuya identidad es concordante con la cepa recombinante FJ211859.1 y otros diversos coronavirus, prueba tal vez burda pero que refiere la capacidad de conservación de su naturaleza. El segundo hueco que denominaremos "cambio estrella", por ser el sitio ideal en el que se esperarían cambios bajo la teoría de adecuación a un hospedero, lo encontramos en la proteína S, cuyos cambios son directamente importantes en el reconocimiento de los receptores en los probables hospederos.[15,24] El tercer cambio es el evidente entre estos dos virus y corresponde a la totalidad de la región ORF8, cuyo origen y función aún no están descritos, pues a nivel nucleotídico solo conserva identidad con cepas de coronavirus parecidos a SARS de murciélagos, y a nivel de aminoácidos posee una baja identidad con tres proteínas no virales, una proteína del lepidóptero, en distintas bacterias, y con un hongo; esto último llama la atención, pues en el caso de las RNasas H generalmente suelen estar involucradas en distintos procesos fundamentales en eucariotas, como replicación y reparación de ADN, recombinación homóloga y transposición o interferencia de ARN.[25,26] Sin embargo, por los porcentajes de identidad y cobertura, son datos que podrían caer en lo artificioso al querer encontrar el origen o función de la proteína; por lo tanto, solo se queda como un dato observado. Lo que sí se sabe de ORF8 es que su papel está relacionado con la patogenicidad de los virus tipo SARS, ya que distintas mutaciones realizadas en esta región durante la epidemia del virus SARS-CoV-1 derivaron en la atenuación de la cepa,[27] lo que nos lleva a las incógnitas de si esta diferencia podría ser importante en la eficiencia de la transmisión y la letalidad de SARS-CoV-2

sobre su contraparte, y si se realizarán mutaciones también en ORF8 de SARS-CoV-2.

Cabe aclarar que no se realizó un análisis filogenético del gen *S,* como en otros estudios,[22,23] razón por la cual no sería factible contrastar nuestros datos. Sin embargo, al analizar el inserto (683-688 aa) de *S2* en las cepas tipo SARS de murciélago y pangolín, y utilizarlo de manera didáctica como evento evolutivo, bajo la regla de cambios menores a mayores[26,28] que pudieran haber llevado a la adecuación de la proteína S de SARS-CoV-2 al receptor ACE humano, sería lógico pensar que tanto el murciélago RatG y el pangolín pudieran ser de los últimos hospederos, y que probablemente otros animales pudieran estar involucrados, pues la inserción de cuatro aminoácidos involucraría la inserción de al menos 12 nucleótidos a nivel genómico. Al tratar de buscar el origen del cuarto inserto mediante el alineamiento con otros coronavirus de mamíferos, no se encontró ninguna similitud. Esto pudiera deberse a que es posible que aún no se haya muestreado al animal o a los animales involucrados. Este inserto llamó nuestra atención, debido a que en la fecha de corte de nuestros análisis no se encuentra representado en las estructuras cristalográficas disponibles en las bases de datos como PDB.[29] Por esta razón, de momento no es posible inferir si tiene participación en la interacción del virus con el receptor, para lo cual se tendrían que modelar las proteínas, incluido el inserto y estudios adicionales de dinámica, para inferir si tiene una función importante de extensión o conferir alguna otra característica fisicoquímica importante o no para la interacción con el receptor, además de que debe probarse a nivel experimental.[30]

Otro dato reciente indica que la región genómica entre las bases 21600-22350 bp, que involucra a las regiones ORF1ab y S, es completamente nueva, lo cual sugiere una secuencia "extranjera" a la secuencia de la familia de los coronavirus.[31] Para ello, Perez[32] construyó un genoma hipotético que contenía esta secuencia de nucleótidos y demostró que, tal como sucede en la naturaleza, los eventos biológicos siguen distribuciones tipo ondas de Fibonacci 5 8 13 21 y ahora 34 bp, así como regiones estructurales tipo fractal. Algo por demás interesante es que este tipo de nivel de organización matemática es similar a la secuencia del cromosoma 4 de los humanos, y el mismo autor cuestiona si esta similitud pudiera sugerir también que, debido a la afinidad natural, algún sitio de este cromosoma sería punto de integración para este tipo de virus y, de esta manera, permanece como una infección latente. Mayor cantidad de estudios deben ser realizados para dar respuesta a esta posibilidad.

Respecto a los eventos de recombinación molecular, es importante mencionar que presentan una gran adaptabilidad en diversos hospederos, entre ellos muy cerca de los murciélagos del género *Rhinolophus* (reservorio mamífero); así, no es difícil pensar en esta recombinación genómica, pero lo más complicado es que un nuevo virus sea capaz de infectar a nuevas especies, es decir, para que ocurra la recombinación, los virus divergentes tienen que infectar al mismo organismo simultáneamente y lo más drástico es que, debido a la velocidad de replicación, la recombinación es un evento frecuente que sucede a diario en lugares donde conviven o cohabitan diversos géneros y especies.[33]

Con el análisis genómico realizado y con los reportes previos, podemos sugerir que se descarta la presencia de secuencias que pudieran haber sido introducidas en el laboratorio experimental, y con el análisis realizado se corrobora la presencia y la similitud entre diversos virus de ARN de SARS, como resultado de eventos de evolución natural en más de un solo hospedero.

Agradecimientos

Durante la elaboración de este manuscrito, IBMB, ARG e IORI fueron becarios de doctorado por el CONACyT, México, y estudiantes del Programa de Doctorado en Biomedicina y Biotecnología Molecular, ENCB-IPN, Ciudad de México, México. Los autores agradecen al Instituto Politécnico Nacional y al Instituto Mexicano del Seguro Social por su apoyo.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497 506.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.
3. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic [Internet]. Geneva, Switzerland: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
4. Pradhan P, Pandey A, Mishra A, Gupta P, Tripathi P, Menon M, et al. Uncanny similarity of unique inserts in the 2019-nCoV spike protein to HIV-1 gp120 and Gag. bioRxiv. 2020;2020.01.30.927871
5. Andersen K, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS CoV 2. Nat Med. 2020. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9
6. Simon-Loriere E, Holmes E. Why do RNA viruses recombine? Nat Rev Microbiol. 2011;9(8):617-26.
7. Bentley K, Evans D. Mechanisms and consequences of positive-strand RNA virus recombination. J Gen Virol. 2018;99(10):1345-56.
8. Fhang Z, Li W, Xu H, He Z. Identification Sus scrofa and Mus musculus as Potential Parasitifers of SARS-CoV-2 via Phylogenetic and Homologous Recombination Analysis. Journal of Cell Signaling. 2020.
9. Alikhan N, Petty N, Ben-Zakour N, Beatson S. BLAST Ring Image Generator (BRIG): simple prokaryote genome comparisons. BMC Genomics. 2011;12:402.
10. Katoh K, Misawa K, Kuma Ki, Miyata T. MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform. Nucleic Acids Res. 2002;30(14):3059-66.
11. Altschul S, Gish W, Miller W, Myers E, Lipman D. Basic local alignment search tool. J Mol Biol. 1990;215(3):403-10.
12. Hadfield J, Megill C, Bell S, Huddleston J, Potter B, Callender C, et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. Bioinformatics. 2018;34(23):4121-3.
13. Ahn D, Shin H, Kim M, Lee S, Kim H, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol. 2020;30(3):313-24.
14. Anthony S, Johnson C, Greig D, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. Virus Evol. 2017;3(1):vex012.
15. Ge X, Li J, Yang X, Chmura A, Zhu G, Epstein J, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. Nature. 2013;503(7477):535-8.
16. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3.
17. Shereen M, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. J Adv Res. 2020;24:91-8.
18. Grandi N, Tramontano E. Human Endogenous Retroviruses Are Ancient Acquired Elements Still Shaping Innate Immune Responses. Front Immunol. 2018;9:2039.
19. Zhang X, Tan Y, Ling Y, Lu G, Liu F, Yi Z, et al. Viral and host factors related to the clinical outcome of COVID-19. Nature. 2020;583(7816):437-440.
20. Baltrus DA. Exploring the costs of horizontal gene transfer. Trends Ecol Evol. 2013;28(8):489-95.
21. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. Proc Natl Acad Sci. 2020;117(17):9241-9243. Disponible en: https://www.pnas.org/content/117/17/9241
22. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. Curr Biol. 2020;30(7):1346-1351.e2
23. Lam T, Shum M, Zhu H, Tong Y, Ni X, Liao Y, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. 2020;10.1038/s41586-020-2169-0
24. Shi J, Wen Z, Zhong G, Yang H, Wang C, Huang B, et al. Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. Science. 2020;368(6494):1016-1020. doi: 10.1126/science.abb7015
25. Majorek K, Dunin-Horkawicz S, Steczkiewicz K, Muszewska A, Nowotny M, Ginalski K, et al. The RNase H-like superfamily: new members, comparative structural analysis and evolutionary classification. Nucleic Acids Res. 2014;42(7):4160-79.
26. Moelling K, Broecker F, Russo G, Sunagawa S. RNase H As Gene Modifier, Driver of Evolution and Antiviral Defense. Front Microbiol. 2017;8:1745.
27. Muth D, Corman V, Roth H, Binger T, Dijkman R, Gottula L, et al. Attenuation of replication by a 29 nucleotide deletion in SARS-coronavirus acquired during the early stages of human-to-human transmission. Sci Rep. 2018;8(1):15177.
28. Broecker F, Moelling K. What viruses tell us about evolution and immunity: beyond Darwin? Ann N Y Acad Sci. 2019;1447(1):53-68.
29. Berman H, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat T, Weissig H, et al. The Protein Data Bank. Nucleic Acids Res. 2000;28(1):235-42.
30. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. Nature. 2020;581(7807):221-224. Disponible en: https://www.nature.com/articles/s41586-020-2179-y
31. Hao P, Zhong W, Song S, Fan S, Li X. Is SARS-CoV-2 originated from laboratory? A rebuttal to the claim of formation via laboratory recombination. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):545-7.
32. Perez J. Wuhan nCoV-2019 SARS Coronaviruses Genomics Fractal Metastructures Evolution and Origins. 2020; doi: 10.20944/preprints202002.0025.v2
33. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1678-85.

Cómo citar este artículo:

Mulato-Briones IB, Ribas-Aparicio RM, Reyes-Gastellou A, Rodríguez-Ildefonso IO, Salcedo Vargas M. Análisis de genómica comparativa: del virus SARS al SARS CoV 2 Similitudes y diferencias. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S121-133.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

APORTACIÓN ORIGINAL

Violencia contra el personal de salud antes y durante la contingencia sanitaria COVID-19

Violence against health personnel before and during the health contingency COVID-19

Teresa Aspera-Campos[1], Roandy Gaspar Hernández-Carranco[1], Antonio Daniel Tadeo Gutiérrez-Barrera[2] y Luz María Quintero-Valle[1]*

Resumen

Introducción: *la violencia hacia el personal de salud es un fenómeno poco estudiado en México, el cual se ha incrementado durante periodos de contingencia sanitaria.*

Objetivo: *identificar la prevalencia y el tipo de violencia hacia el personal de salud antes y durante la contingencia sanitaria por COVID-19 y determinar las características laborales del trabajador en mayor exposición.*

Material y métodos: *estudio descriptivo transversal, llevado a cabo en abril de 2020, en 562 trabajadores de la salud, quienes contestaron una cédula de datos sociodemográficos y un cuestionario para indagar características, tipos y consecuencias de las agresiones, antes y durante la contingencia, mediante una plataforma electrónica y anónima. Se empleó un muestreo no probabilístico (en bola de nieve) en distintas entidades de México.*

Resultados: *47.7% de los participantes experimentó agresiones, 12.8% de tipo verbal y 34.9% verbal/física durante el último año; las mujeres fueron las más agredidas (chi cuadrada = 12.12, p = 0.000). Durante la contingencia sanitaria 16.8% recibió agresión, 13.2% de tipo verbal y 3.6% verbal/física, siendo las enfermeras las más agredidas (chi cuadrada = 5.57, p = 0.018), información que se confirmó mediante un modelo de regresión logística donde ser mujer y pertenecer a enfermería, respectivamente representó hasta 2.5 y 3 veces mayor riesgo de sufrir violencia.*

Abstract

Background: *Violence against health personnel is an understudied phenomenon in Mexico, which has increased during periods of health contingency.*

Objective: *To identify the prevalence and type of violence against health professionals before and during the COVID-19 health contingency and determine the characteristics of the worker with the highest exposure.*

Material and methods: *Cross-sectional descriptive study, carried out during April of 2020, in 562 health workers, who answered a sociodemographic identification card and a questionnaire to know the characteristics, types and consequences of aggression before and during the contingency, through an electronic and anonymous platform. A non-probabilistic sampling (snowball) was used in different states of Mexico.*

Results: *47.7% of the participants experienced aggressions, 12.8% verbal type and 34.9% verbal/physical aggressions during the last year, where women showed to be more attacked (chi squared = 12.12, p = 0.000). During health contingency, 16.8% perceived aggression, 13.2% verbal type and 3.6% verbal/physical aggression, with nurses being the most attacked (chi squared = 5.57, p = 0.018). A logistic regression model confirmed that being a woman and belonging to nursing profession has, respectively as far as 2.5 and 3 times more risk of suffering violence.*

[1]Universidad Autónoma de Tamaulipas, Sede Tampico, Facultad de Enfermería. Tampico, Tamaulipas; [2]Secretaría de Salud de Nuevo León, Hospital Metropolitano "Dr. Bernardo Sepúlveda", Jefatura de Enfermería. Monterrey, Nuevo León. México

Correspondencia:
*Roandy Gaspar Hernández Carranco
E-mail: roandy.hernandez@docentes.uat.edu.mx

Fecha de recepción: 19/06/2020
Fecha de aceptación: 14/09/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000125

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S134-143
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Conclusiones: *la violencia hacia el personal sanitario requiere estrategias inmediatas, especialmente en periodos críticos en la comunidad, donde las agresiones se presentan dentro y fuera de hospitales, lo cual repercute en la seguridad de los trabajadores e instituciones sanitarias.*

Palabras clave: *Violencia Laboral; Personal de Salud; Agresión; Infecciones por Coronavirus; COVID-19.*

Conclusions: *Violence against health personnel requires immediate strategies, especially in critical periods in the community, where aggressions occur inside and outside of hospitals, which have an impact on worker's safety and health institutions.*

Keywords: *Workplace Violence; Health Personnel; Aggression; Coronavirus Infections; COVID-19.*

Introducción

La violencia es un problema de salud pública en cualquiera de sus categorías,[1] entre las que se encuentra la violencia laboral, que es cuando un trabajador sufre abusos, amenazas o ataques verbales o físicos en circunstancias relacionadas con su labor.[2] El personal de salud no se encuentra exento de sufrir violencia, debido a que trabaja en un servicio directamente relacionado con personas, quienes demandan una atención de salud rápida, eficiente y de calidad, sobre todo cuando la vida de la persona o familiares está en riesgo,[3] situación que se vive en la actualidad por la contingencia del COVID-19.

La violencia laboral contra el personal sanitario es un problema real y los datos revelan que se encuentra en aumento;[4] por mencionar algunas cifras, un estudio sobre las agresiones al personal de salud en 23 países de habla hispana con una muestra de 19 967 profesionales mostró que un 66.7% del personal de la muestra fue víctima de incidentes violentos, de los cuales el 11.3% resultaron en lesiones físicas y el 73.4% ocurrieron en instituciones públicas, principalmente en el área de urgencias; asimismo, entre 2013 y 2017 hubo un registro de siete asesinatos de pasantes de medicina y residentes, 19 muertes entre personal médico y de enfermería, nueve casos de agresiones físicas, dos desapariciones, tres asaltos a centros de salud, 25 médicos asaltados y 71 profesionales amenazados en Argentina.[5] Sin embargo, en México no se cuenta con cifras que revelen el porcentaje de profesionales que han sido agredidos. Además, la situación actual derivada del COVID-19, el confinamiento en casa, la información no verídica de medios de comunicación, el desempleo, así como las economías en decadencia han producido un incremento de pánico en la población, lo cual podría estar influyendo en el aumento de la violencia.[6]

Esta tensión trajo como consecuencia que la población percibiera al personal de salud como medio de propagación del coronavirus, lo que conllevó a un aumento de ataques no solo en hospitales, sino también en los trayectos. Hasta el momento solo se conocen notas periodísticas de los ataques ocurridos en México (insultos, amenazas, verter cloro en personal uniformado y daños físicos) y ante la escasez de literatura que aborde este fenómeno, se hace evidente la necesidad de estudiarlo a mayor profundidad. Por tal motivo, el propósito del presente estudio es identificar la prevalencia y el tipo de violencia hacia el personal de salud antes y durante la contingencia sanitaria por COVID-19, así como determinar las características laborales del trabajador en mayor exposición (personal médico y de enfermería principalmente).

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal durante el mes de abril del 2020. La población de estudio fueron profesionales en salud que laboraran en instituciones públicas y privadas en los tres niveles de atención. Debido a la contingencia sanitaria y a la restricción de ingreso a las instituciones se realizó el muestreo no probabilístico en bola de nieve, con la finalidad de determinar el porcentaje de personal que haya sufrido agresiones de pacientes o familiares. El estudio se apegó a los códigos éticos en investigación y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.[7]

Para conocer la violencia hacia el personal de salud se envió un cuestionario autoaplicable, de forma anónima en la plataforma electrónica institucional de *Forms Office* (https://forms.office.com/). Se identificó a profesionales activos que laboraran en hospitales y se les invitó a contestar el cuestionario en internet mediante un enlace de acceso, el cual se les solicitó compartir con otras/os compañeras/os de distintos hospitales públicos y privados en los estados de Tamaulipas, Nuevo León, Veracruz, San Luis Potosí, entre otros. El cuestionario se integró por variables sociodemográficas para conocer las características de la muestra de estudio, así como por la escala de Conductas Hostiles-Usuarios (ECOH-U),[8] que permitió

conocer las agresiones hacia los profesionales de la salud (violencia verbal y física); además, se agregaron preguntas adicionales de estudios publicados previamente,[1,3,5] las cuales recopilan información de las características y consecuencias de las agresiones. Del mismo modo, se adecuaron preguntas relacionadas con el contexto actual de la contingencia por COVID-19 y finalmente se preguntó por la percepción del riesgo de sufrir agresiones durante la contingencia en una escala de 0 (nulo riesgo) a 10 (alto riesgo).

Los datos fueron exportados y analizados en el paquete estadístico SPSS, versión 25, y se aplicó estadística descriptiva y medidas de tendencia central. Para analizar los tipos de violencia, se agruparon los datos en dos categorías: *verbal* y *verbal/física;* en esta última se agruparon los daños a objetos personales y de materiales de trabajo. Se analizaron las características de las agresiones de ambos tiempos (antes y durante el COVID-19) por medio de tablas de contingencia y se empleó el estadístico de chi cuadrada y la prueba exacta de Fisher para determinar la existencia de independencia entre las variables de estudio. Para establecer la diferencia en la percepción del riesgo a sufrir agresiones durante la contingencia se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Finalmente se efectuó un modelo de regresión logística binaria para analizar los factores que predicen la presencia de violencia en los profesionales de salud.

Resultados

Participaron 562 trabajadores del área de la salud, principalmente de los estados de Tamaulipas y Nuevo León. Se analizaron las características de la muestra de estudio (Cuadro I), en las que se observa que la mayor proporción de participantes estuvo conformada por mujeres, quienes reportaron mayor frecuencia de violencia que los hombres. Del mismo modo se observó una mayor proporción de trabajadores de instituciones públicas, donde el 38.1% (214) refirió que laboraba en el primer nivel de atención, 40.9% (230) en el segundo nivel y 18.1% (102) en el tercer nivel de atención.

Predominó la profesión de enfermería seguida de medicina y en menor proporción técnicos paramédicos (6%, 34), personal administrativo (6%, 34), auxiliar de servicio (5.3%, 30) entre otros (1.5%, 8). El 47.7% del personal refirió haber sufrido agresiones durante el último año de su ejercicio profesional antes de la contingencia COVID-19. Los resultados específicos de las agresiones y su contexto se detallan en el cuadro II.

Del mismo modo, antes de la contingencia COVID-19 las agresiones verbales/físicas eran más frecuentes, en comparación con únicamente las verbales. El detalle de las agresiones reportadas se muestra en el cuadro III, donde se revela que las agresiones verbales se presentaron en mayor proporción en el personal de enfermería. Sin embargo, las agresiones graves se reflejaron hacia los médicos, como presencia de insultos, humillaciones, malas palabras y amenazas, así como la destrucción de artículos, expedientes y pertenencias.

Al indagar en la muestra total (562), la frecuencia con la que se enteraron de algún evento violento el 170 (30.2%) refirieron que "ocasionalmente" escucharon algún suceso en el último año antes de la contingencia y el 63.4% (322) refirió que se enteró por medio de la expresión verbal de sus mismos compañeros/as de trabajo. Asimismo, percibieron y catalogaron los eventos de agresión en nada grave (33.5%, 170), poco grave (31.1%, 158) y levemente grave (35.4%, 180).

Por otro lado, durante la contingencia COVID-19, el 81.6% (460) percibió un incremento de la agresión hacia el personal de salud, del cual el 16.7% (94) ha experimentado las agresiones en propia persona, 12.8% (72) fueron mujeres y 3.9% (22) hombres, y ejercían las profesiones de enfermería (14.0%, 64) y medicina principalmente (5.7%, 26). Las características de las agresiones se aprecian detalladamente en el cuadro IV. Después de la experiencia de agresión, el 89.4% de los agredidos (84) negaron tener algún tipo de secuelas o lesiones y el 95.7% refirió que seguía con sus actividades laborales rutinarias después de tales eventos. No obstante, el 76.6% (72) de los profesionales manifestaron que no se sentían seguros en los diferentes contextos (intrahospitalarios y en el trayecto a casa).

El 68.3% (384) del total de la muestra refirió que se han enterado o han sido testigos de agresiones hacia personal de salud durante la contingencia, de los cuales el 24.5% (94) se enteró mediante las redes sociales, el 17.2% (66) por comunicación verbal de compañeros, el 14.4% (56) por medio de noticias televisadas y el 5.2% (20) por medio de la persona agredida.

Las tendencias de agresión antes y durante la contingencia (cuadro V) evidenciaron que las mujeres son las más agredidas verbal y físicamente. Asimismo, el estado de Tamaulipas muestra significativamente más incidentes de agresión hacia el personal de salud. No obstante, durante la contingencia se pudo evidenciar que los profesionales de enfermería reportaron

Cuadro I. Agresiones y las características de la muestra de estudio (n = 562)

Variable	Experiencia de Agresión				Total	
	No		Sí			
	Media ± DE		Media ± DE		Media ± DE	
Edad (en años)	33.22 ± 12.04		35.67 ± 11.15		34.39 ± 11.68	
	F	%	F	%	F	%
Sexo						
Mujer	208	37.0	206	36.7	414	73.7
Hombre	86	15.3	62	11.0	148	26.3
Estado						
Tamaulipas	128	22.8	190	33.8	318	56.6
Nuevo León	142	25.3	62	11.0	204	36.3
Otros	24	4.3	16	2.8	40	7.1
Institución de tipo						
Pública	202	35.9	198	35.2	400	71.2
Privada	92	16.4	70	12.5	162	28.8
Profesión						
Médica(o)	82	14.6	100	17.8	182	32.4
Enfermero(a)	138	24.6	136	24.2	274	48.8
Otros	74	13.2	32	5.7	106	18.9
Antigüedad						
< 5 años	146	26.0	84	14.9	230	40.9
De 5 a 10 años	62	11.0	84	14.9	146	26.0
11 a 20 años	54	9.6	68	12.1	122	21.7
> 20 años	32	5.7	32	5.7	64	11.4
Jornada						
Matutino	158	28.1	118	21.0	276	49.1
Vespertino	44	7.8	26	4.6	70	12.5
Nocturno	28	5.0	38	6.8	66	11.7
De 12 a 14 horas	30	5.3	66	11.7	96	17.1
24 horas o más	34	6.1	20	3.6	54	9.6
Prevalencia total de violencia	294	52.3	268	47.7	562	100

DE: desviación estándar; F: frecuencia.

mayores incidentes de agresión dentro y fuera de las instituciones hospitalarias. No se encontraron asociaciones significativas respecto a instituciones públicas o privadas ni antes del periodo de contingencia (chi cuadrada = 2.27, p = 0.159) ni durante la contingencia sanitaria (chi cuadrada = 0.025, p = 0.875).

La percepción de riesgo de sufrir algún tipo de agresión durante la contingencia tuvo una puntuación media de 6.27 (DE = 3.50) en una escala de 0 a 10. Al analizar respecto a la profesión, se determinó que en enfermería se percibe en mayor riesgo (media = 7.01, DE = 0.233) en comparación con los médicos (media = 5.93, DE = 0.312; U = 19474.0, p < 0.001). Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar los factores significativos para la presencia de violencia, el cual demostró que ser mujer tiene hasta 2.5 veces más riesgo y pertenecer a la enfermería tiene hasta 3 veces más riesgo de recibir violencia antes como durante la contingencia (Cuadro VI).

Discusión

El análisis del presente estudio pudo determinar la violencia ejercida en el personal de salud antes y durante la contingencia por COVID-19. Las publicaciones respecto a esta temática se han incrementado a nivel mundial,[9] en Latinoamérica se han realizado estudios en Argentina,[5,10] Perú,[11] Chile,[1] Colombia[12] y Ecuador.[5,13] México se describe en un estudio internacional a nivel Latinoamérica,[5] donde se analizaron las profesiones de medicina, odontología y en menor proporción enfermería (5.7%).

Cuadro II. Características de agresiones antes de la contingencia (*n* = 268)

Variable	Tipo de violencia				Total	
	Verbal		Verbal y física			
	F	%	F	%	F	%
Prevalencia de violencia	72	12.8	196	34.9	268	47.7
Cantidad de eventos						
Una vez	12	4.5	32	11.9	44	16.4
2 veces	18	6.7	54	20.1	72	26.9
3 veces	4	1.5	18	6.7	22	8.2
> 3 veces	38	14.2	92	34.3	130	48.5
Agresor						
Pacientes	32	11.9	54	20.1	86	32.1
Familiares	10	3.7	40	14.9	50	18.7
Pacientes y familiares	22	8.2	94	35.1	116	43.3
Otros	8	3.0	8	3.0	16	5.9
Servicios						
Emergencias	14	5.2	84	31.3	98	36.6
Hospitalización	24	9.0	58	21.6	82	30.6
Ambulatorio y consulta externa	28	10.4	52	19.4	80	29.9
Otros	6	2.2	2	0.7	8	3.0
Desencadenante						
Enfados por demora	6	2.2	36	13.4	42	15.7
Falta de información	2	0.7	14	5.2	16	6.0
Enfados por minucia	6	2.2	20	7.5	26	9.7
Carencias de recursos	16	6.0	24	9.0	40	14.9
Acusaciones injustificadas	8	3.0	16	6.0	24	9.0
Todas las anteriores	32	11.9	74	27.6	106	39.6
Respuesta a la agresión						
No hice nada	40	14.9	78	29.1	118	44.0
Hice un reporte	28	10.4	110	41.0	138	51.5
Otra respuesta	4	1.5	8	3.0	12	4.5
Presencia de lesiones						
Lesiones físicas	SCR	SCR	8	36.4	8	36.4
Estrés postraumático	SCR	SCR	4	18.2	4	18.2
Neurosis o ansiedad	2	9.1	6	27.3	8	36.4
Síndrome de *burnout*	2	9.1	SCR	SCR	2	9.1
Suspensión de actividades	6	2.2	16	6.0	22	8.2

F: frecuencias; SCR: sin casos registrados.

Cuadro III. Detalles de agresión física y verbal antes de la contingencia (*n* = 268)

	Médicos		Enfermeras	
	F	%	F	%
Detalles de agresión verbal				
Malas caras y miradas de desprecio	6	3.3	22	8.0
Cuestionar las actividades del personal	10	5.5	12	4.4
Bromas irónicas	2	1.1	4	1.5
Molestarse por todo e incomodidad	10	5.5	12	4.4
Todas las anteriores	58	31.9	74	27.0
Insultos, groserías y humillaciones	4	2.2	8	2.9
Amenazas y eventos graves	10	5.5	0	0.0
Detalles de agresiones físicas				
Sujeciones hostiles	30	16.5	44	16.1
Empujones y zarandeos	10	5.5	40	14.6
Destrucción de puertas y cristales	8	4.4	8	2.9
Todas las anteriores	8	4.4	4	1.5
Golpes e intimidación	4	2.2	2	0.7
Destrucción de material y escupitajos	6	3.3	0	0.0

F: frecuencia.

Cuadro IV. Características de las agresiones durante la contingencia (*n* = 94)

Variable	Tipo de Agresión				Total	
	Verbal		Verbal y Física			
	F	%	F	%	F	%
Prevalencia de violencia	74	13.2	20	3.6	94	16.8
Cantidad de eventos						
Una vez	18	19.1	10	10.9	28	29.8
2 veces	36	38.3	6	6.4	42	44.7
3 veces	12	12.8	SEA	SEA	12	12.8
> 3 veces	8	8.5	4	4.3	12	12.8
Agresores						
Una persona	48	51.1	10	10.6	58	61.7
Un grupo de personas	16	17.0	6	6.4	22	23.4
No me percaté	10	10.6	4	4.3	14	14.9
Contexto						
Calle	24	25.5	6	6.4	30	31.9
Trasporte	10	10.6	2	2.1	12	12.8
Calles y transporte	24	25.5	SEA	SEA	24	25.5
Dentro del hospital	12	12.8	8	8.5	20	21.3
Otros	4	4.3	4	4.3	8	8.5
Desencadenante						
Portar uniforme	68	72.3	12	12.8	80	81.5
Otras razones	6	6.3	8	8.5	14	14.5
Contexto del agredido						
Estaba solo	68	72.3	8	8.5	76	80.9
Estaba acompañado	6	6.4	10	10.6	16	17.0
Respuesta a la agresión						
Control mediante el diálogo	16	17.0	2	2.1	18	19.1
Establecer distancia de seguridad	28	29.8	10	10.6	38	40.4
Abandonar el lugar	12	12.8	2	2.1	14	14.9
Con indiferencia	18	19.1	4	4.3	22	23.4
Presencia de lesiones						
Neurosis y ansiedad	4	4.2	SEA	SEA	4	4.2
Inseguridad	6	6.3	SEA	SEA	6	6.3
Suspensión de actividades	2	2.1	2	2.1	4	4.3

F: frecuencia; SEA: sin evento de agresión.

Antes de la contingencia (lapso de un año), la prevalencia de agresión hacia profesionales de la salud resultó en 47.7%, valor que se encuentra por debajo de lo reportado en estudios previos en Argentina, Colombia, Ecuador y Chile. Si bien Travetto *et al.*[5] no revelan la prevalencia exacta en México, sí lo reportan como un país en donde la violencia no se presenta con tanta frecuencia en comparación con países como Argentina, donde las agresiones se presentan hasta en un 80%,[5,10] que al igual que Perú[11] solo muestran prevalencias de agresión hacia los médicos. En cambio, Colombia describe cifras de agresiones contra médicos y enfermeras con un 87.1%.[12] Estas marcadas diferencias pudieran ser el efecto de la falta de reporte de eventos de agresión o la carencia de programas que evalúen tales eventos.

Las características de las agresiones antes de la contingencia fueron muy similares a la literatura previa en Latinoamérica, donde se aborda que enfermería tiene mayor riesgo de sufrir agresiones en comparación con medicina. Esto por su estrecha relación con el paciente, ser la primera línea de atención[9,14] y ser la persona que encara al paciente en momentos críticos.[15] Conjuntamente, la existencia de mayor proporción de mujeres en enfermería aumenta el riesgo, lo cual confirma que aun el género femenino es otro factor adicional para ser agredido.[16]

Los agresores fueron tanto pacientes como familiares y las agresiones de tipo verbal fueron más frecuentes

Cuadro V. Asociación de las agresiones antes y durante la contingencia COVID-19

Variable	Tipo de violencia		Chi cuadrada	*p*
	Verbal	Verbal y física		
Antes de la contingencia				
Sexo Mujer Hombre	 66 6	 140 56	12.12	0.000
Profesión Médico Enfermería	 36 34	 66 102	2.27	0.067
Estado Tamaulipas Nuevo león	 64 6	 126 56	13.42	0.000
Durante la contingencia				
Sexo Mujer Hombre	 58 16	 14 6	0.617	0.432
Profesión Médico Enfermería	 16 54	 10 10	5.57	0.018
Estado Tamaulipas Nuevo león	 54 18	 16 4	0.215	0.643

p: significación asintótica.

Cuadro VI. Variables predictoras para la presencia de violencia antes y durante la contingencia

					IC 95% para Exp de beta	
Variables	Beta	ET	Sig	Exp de beta	Inferior	Superior
Agresión antes de la contingencia						
Sexo	0.479	0.241	0.046	1.614	1.008	2.587
Profesión	0.335	0.205	0.053	1.191	0.829	1.883
Edad	0.232	0.205	0.257	1.261	0.744	1.784
Constante	−0.258	0.227	0.257	0.773		
Agresión durante la contingencia						
Sexo	0.467	0.296	0.042	0.946	0.473	1.512
Profesión	0.579	0.270	0.032	1.784	1.050	3.029
Edad	−0.226	0.263	0.391	0.798	0.477	1.336
Constante	−0.557	0.291	0.000	0.211		

ET: error estándar; Exp de beta: exponente de beta; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; profesión 1: enfermería; sexo 1: mujer; sig: significación asintótica bilateral.

por parte de los pacientes. Similar a lo reportado en la literatura a nivel internacional,[9,17,18,19] mientras que en Latinoamérica las agresiones verbales fueron de un nivel más elevado, al ser común la presencia de gritos e insultos, seguidos de amenazas.[1,11,12,13] Respecto a las agresiones físicas, resultaron ser del

16%, similar a estudios realizados en centros de tercer nivel,[19] pero por encima de estudios realizados en Latinoamérica tanto en médicos[1,10,11] como enfermeras.[13] A nivel mundial la agresión física más alta reportada fue para países europeos con un 20%[20] e Irán con un 21.4%[21] solo para enfermería. Estos datos muestran hasta el momento que México se encuentra en la cúspide más alta de agresión física entre los países de Latinoamérica, por lo que será necesario analizar esto con más detalle en estudios posteriores.

La frecuencia de eventos de agresión se mostró elevada al compararla con estudios que solo reportan un evento anual,[5,13] algunos servicios como Urgencias[12] y algunas especialidades como Ginecoobstetricia, Pediatría y Cirugía han referido agresiones frecuentes hasta en un 82.2%.[11] En cuanto a los desencadenantes de agresión, la demora en la atención fue una de las principales razones de agresión en el primer y segundo nivel de atención,[5,12,13] seguida de la carencia de insumos. A diferencia de como sucede con países de altos ingresos económicos, estas categorías no mostraron ser relevantes; por el contrario, la percepción y el comportamiento del personal y los pacientes,[15] el lugar de trabajo, el estrés, la falta de personal, entre otros, mostraron ser más significativos.[22]

Respecto a la percepción de agresión, estudios de Chile[1] y Colombia reportan que las agresiones se perciben como algo normal,[12] fenómeno similar a los países europeos donde la violencia forma parte del riesgo laboral y sigue sin denunciarse.[20] En el presente estudio, las secuelas de agresiones fueron de índole mental y fueron las más comunes la neurosis y ansiedad,[5] que repercuten y provocan que los profesionales se perciban altamente estresados en sus áreas laborales.[14] Esto confirma que la violencia influye fuertemente en el desempeño de los empleados, reduce la productividad, incrementa los niveles ansiedad e irritabilidad, con lo que provoca el aumento del bajo compromiso laboral,[23] todo esto antes del inicio oficial de la pandemia en México.

Por otro lado, durante el periodo de contingencia COVID-19, los profesionales de la salud percibieron el aumento de ataques violentos en los trayectos de casa-trabajo y viceversa, sobre todo en el personal de salud uniformado. Es claro que no hay literatura con la cual se puedan contrastar los resultados obtenidos en el presente estudio, ya que la contingencia por COVID-19 es muy reciente, por lo cual se toman como referencia las agresiones hacia los profesionales de la salud en las primeras semanas de contingencia, periodo en que se aplicó la encuesta, en las cuales el 16.7% refirió que experimentaba violencia y fue el personal de enfermería el más afectado (si se lo compara con el de medicina), al cual agredieron hasta en dos ocasiones, especialmente en la calle y el transporte. Dentro de este mismo periodo las agresiones dentro de las instituciones de salud se dieron hasta en un 20%, lo que refleja que en un lapso de 15 a 30 días se elevó a casi la mitad de la prevalencia anual anterior a la contingencia.

En el presente estudio se reportó que las agresiones de tipo verbal fueron más prevalentes y sus desencadenantes fueron portar el uniforme en la vía pública, donde los agresores actuaron de manera individual contra personal que no se encontraba acompañado. Se teoriza que los agresores pudieron actuar de esta manera por miedo, pánico o temor a ser contagiados.[24] No obstante, este mismo fenómeno no se visualizó en países asiáticos, europeos, norteamericanos ni latinoamericanos, o bien no se conocen noticias al respecto.

Si bien la pandemia es una situación única a nivel mundial, en México no es la primera vez que la sociedad actúa de manera ofensiva ante una crisis comunitaria, ni tampoco es la primera vez que se ejerce violencia hacia el personal de salud en los trayectos de casa-trabajo. Este fenómeno se visualizó en el año 2006 por motivo de contingencia en seguridad y crimen organizado, cuando especialmente los médicos fueron blanco de diferentes agresiones graves, quienes eran identificados por portar su uniforme o ser personas identificadas como profesionales de salud.[25] Esto trae como consecuencias dejar comunidades sin atención médica, lo cual es resultado del desplazamiento de profesionales de salud hacia lugares que perciben más seguros, la formación y la contratación de recursos humanos.

Finalmente, durante el periodo actual de contingencia no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres ni por entidad federativa. Esto quizás se puede deber a la disminución de pacientes y familiares que acudieron a hospitales para evitar estar en riesgo de contagio. Sin embargo, los eventos de agresión se observaron en mayor proporción en el personal de enfermería, lo cual se puede deber a que son quienes están en mayor contacto con pacientes y familiares, que ante los efectos de miedo, pánico y estrés mostraron agresión hacia este personal. Finalmente, al indagar la percepción de riesgo de recibir agresiones por usuarios, familiares o personas ajenas a situaciones de salud, los resultados muestran

una constante, al ser la profesión de enfermería la que se siente en mayor riesgo de recibir agresiones en comparación con medicina.

Conclusiones

Se puede determinar que casi el 50% de los profesionales de la salud han experimentado violencia tanto de tipo verbal como verbal/física en el último año, y las mujeres y los profesionales de enfermería fueron más agredidos en comparación con los hombres y los profesionales de medicina. Durante la contingencia de salud las agresiones hacia el personal se incrementaron tan solo en los primeros días en comparación con el lapso de un año antes. Este incremento en un periodo pequeño de tiempo ya reflejaba la tendencia a aumentar y a dejar mayor repercusión psicológica e inseguridad en el personal de salud, especialmente en los que se perciben en mayor riesgo.

Limitaciones

Algunas de las limitaciones del estudio fueron el tipo de muestreo en bola de nieve y no tener una cantidad homogénea de participantes de los tres niveles de atención, ya que el tercer nivel tuvo poca representación estadística (18.1%). Del mismo modo, la poca participación de profesionales de otros estados de la República, la cual se limitó a Tamaulipas y Nuevo León, principalmente. En cuanto al instrumento, es importante mencionar que se realizaron preguntas en dos periodos de tiempo, lo cual puede contribuir al sesgo de memoria por parte de los participantes. Sin embargo, la falta de literatura del fenómeno en el país nos llevó a realizar este tipo de análisis. Asimismo, en el presente estudio no se compararon los tipos y la cantidad de eventos de agresión respecto al servicio hospitalario (Urgencias, Hospitalización, Medicina Interna, UCI, etcétera) y respecto a la profesión del personal (Medicina, Enfermería, Ginecología, Nutrición, etcétera), en primera instancia por no haber muestras representativas y, en segunda, porque no se consideró que los profesionales recibieran o estén en riesgo de recibir violencia por pertenecer a un servicio hospitalario o a una profesión específica.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal de salud que dedicó un poco de su valioso tiempo para contestar la encuesta y por la gran labor que realizan en la atención de pacientes con COVID-19.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Paravic-Klijn T, Burgos-Moreno M. Verbal and physical abuse towards health care workers in emergency services. Rev Med Chil. 2018;146(6):727–36. doi: 10.4067/s0034-98872018000600727
2. Organizacion Internacional del Trabajo, Consejo Internacional de Enfermeras, Organizacion Mundial de la Salud, Internacional de Servicios Públicos. Directrices marco para afrontar la violencia laboral en el sector de la salud. Ginebra, Suiza; 2002. 33 pp. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44072/9223134463_spa.pdf;jsessionid=0284B808786237666F0A8FA-62B79B33C?sequence=1
3. Galián Muñoz I, Llor Esteban B, Ruiz Hernández JA. Violencia de los usuarios hacia el personal de enfermería en los hospitales públicos de la Región de Murcia. Rev Esp Salud Publica. 2012;86(3):279-91. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext and pid=S1135-57272012000300007
4. Cervantes-Pérez AP. La violencia contra trabajadores de la salud. Cir Cir. 2018;86(6):473-4, doi: 10.24875/CIRU.M18000060
5. Travetto C, Daciuk N, Fernández S, Ortiz P, Ricardo Mastandueno, Prats M, et al. Agresiones hacia profesionales en el ámbito de la salud. Rev Panam Salud Publica. 2015;38(4):307-15.
6. Trilla A. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. Med Clínica. 2020;154(5):175-7. doi: 10.1016/j.medcli.2020.02.002
7. Secretaría de Salud. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigacion para la salud. 2014. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf

8. Waschgler K, Ruiz-Hernández JA, Llor-Esteban B, García-Izquierdo M. Patients' aggressive behaviours towards nurses: Development and psychometric properties of the hospital aggressive behaviour scale- users. J Adv Nurs. 2013;69(6):1418-27.
9. Palma A, Ansoleaga E, Ahumada M. Violencia laboral en trabajadores del sector salud: revisión sistemática. Rev Med Chile. 2018;146(2):213-22.
10. Martínez-Amezaga LI, Ghelfi AM, Garavelli F, Jael-Faggi C, Luchitta C, Criado J et al. La nueva epidemia: agresión hacia médicos en el ámbito laboral. Rev Med Rosario. 2018;84:110-20. Disponible en: http://www.circulomedicorosario.org/Upload/Directos/Revista/f3cfbe-Martinez%20Amezaga.pdf
11. Sumari C, Suyo-Prieto F, Moreno-Loaiza O. Violence against doctors in emergency room from Arequipa, Peru. Acta Med Peru. 2016;33(3):246-7.
12. Fajardo Zapata AL. Agresiones contra los profesionales de la salud en los servicios de urgencias. Revista Investigaciones Andina. 2017;19(34):1781-94, doi: 10.33132/01248146.933
13. Gordillo V, Ferrer M, Burbano E, Merino P. Agresiones externas a personal sanitario en centros de salud de atención primaria en la ciudad de Ibarra. Espirales. 2019;39(29):202-16. Disponible en: http://www.revistaespirales.com/index.php/es/article/view/602
14. Cheung T, Lee PH, Yip PSF. The association between workplace violence and physicians' and nurses' job satisfaction in Macau. PLoS One. 2018;13(12). doi: 10.1371/journal.pone.0207577
15. Shafran-Tikva S, Chinitz D, Stern Z, Feder-Bubis P. Violence against physicians and nurses in a hospital: How does it happen? A mixed-methods study. Isr J Health Policy Res. 2017;6(1):59. doi: 10.1186/s13584-017-0183-y
16. Lanthier S, Bielecky A, Smith PM. Examining Risk of Workplace Violence in Canada: A Sex/Gender-Based Analysis. Ann Work Expo Heal. 2018;62(8):1012-20. doi: 10.1093/annweh/wxy066
17. Martínez-Isasi S, García-Zurita A, Felipez-Agrelo I, Castro-Dios J. Violencia sufrida y percibida por el personal de enfermería del Área Sanitaria Integrada de A Coruña. Enferm Glob. 2015;14(39):219-29. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext and pid=S1695-61412015000300011 and lng=es
18. Cheung T, Lee PH, Yip PSF. Workplace violence toward physicians and nurses: Prevalence and correlates in Macau. Int J Environ Res Public Health. 2017;14(8): 879. doi: 10.3390/ijerph14080879
19. Sachdeva S, Jamshed N, Aggarwal P, Kashyap S. Perception of workplace violence in the emergency department. J Emergencies, Trauma, and Shock. 2019;12(3):179-84. Disponible en: http://www.onlinejets.org/article.asp?issn=0974-2700;year=2019;volume=12;issue=3;spage=179;epage=184;aulast=Sachdeva
20. Babiarczyk B, Turbiarz A, Tomagová M, Zeleníková R, Önler E, Sancho Cantus D. Reporting of workplace violence towards nurses in 5 European countries – a cross-sectional study. Int J Occup Med Environ Health. 2020;33(3):325-38. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01475
21. Honarvar B, Ghazanfari N, Shahraki HR, Rostami S, Lankarani KB. Violence against nurses: A neglected and health-threatening epidemic in the university affiliated public hospitals in Shiraz, Iran. Int J Occup Environ Med. 2019;10(3):111-23. doi: 10.15171/ijoem.2019.1556
22. Nowrouzi-Kia B, Chai E, Usuba K, Nowrouzi-Kia B, Casole J. Prevalence of type II and type III workplace violence against physicians: A systematic review and meta-analysis. Int J Occup Environ Med. 2019;10(3):99-110. doi: 10.15171/ijoem.2019.1573
23. Rasool SF, Wang M, Zhang Y, Samma M. Sustainable Work Performance: The Roles of Workplace Violence and Occupational Stress. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(3):912. doi: 10.3390/ijerph17030912
24. Redacción. Coronavirus: cómo el miedo a la enfermedad covid-19 está cambiando nuestra psicología. BBC News Mundo [Internet]. 12 de abril de 2020 [consultado el 7 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.bbc.com/mundo/noticias-52191660
25. Agren D. Violence rife in Mexico, affecting medical community. Lancet (London, England) [Internet]. 2018;391(10128):1343-4. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30738-4

Cómo citar este artículo:

Aspera-Campos T, Hernández-Carranco RG, Gutiérrez-Barrera ADT, Quintero-Valle LM. Violencia contra el personal de salud antes y durante la contingencia sanitaria COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S134-143.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO ORIGINAL

Accidentes laborales por riesgo biológico en trabajadores de laboratorio clínico. Yopal, Colombia

Occupational accidents by biological risk in clinical laboratory workers. Yopal, Colombia

Edwin Omar Ochoa-Gelvez[1], Gilma Norella Hernández-Herrera[2] y Carlos Enrique Trillos-Peña[3]*

Resumen

Introducción: *las personas que trabajan en laboratorios clínicos están en permanente riesgo de sufrir accidentes laborales por la exposición a material biológico. Estos accidentes pueden causar enfermedades graves, como hepatitis B, hepatitis C o infección por VIH.*

Objetivo: *describir el comportamiento de la accidentalidad por exposición ocupacional a agentes de riesgo biológico y las características del reporte de accidentes de trabajo en laboratorios clínicos de Yopal, Colombia.*

Métodos: *estudio observacional descriptivo con componente exploratorio y análisis retrospectivo de formatos de reporte de presuntos accidentes de trabajo.*

Resultados: *para el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2018, se estimó una accidentalidad laboral de 24.6% (intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 16.7-32.5) y un subregistro de 39.3% (IC 95% 21.3-57.3). Las principales razones del subregistro incluyeron percibir limitaciones de tiempo (45.4%) y considerar irrelevante la exposición (36.4%). Por otro lado, estar contratado por prestación de servicio (razón de prevalencias [RP] = 0.19, IC 95% 0.04-0.89, p = 0.034) y usar siempre el equipo de protección personal (RP = 0.14, IC 95% 0.02-0.88, p = 0.036) se asociaron con la probabilidad de sufrir menor accidentalidad laboral.*

Abstract

Background: *Clinical laboratory workers are at permanent risk of suffering an occupational accident due to exposure to biohazard. These accidents may cause severe diseases, such as HIV, HBV or HCV.*

Objective: *To describe the behavior of accidents due to occupational exposure to biohazard agents, and the characteristics of reports of occupational accidents in clinical laboratories in Yopal, Colombia.*

Material and methods: *Observational descriptive study with exploratory component and retrospective analysis of incident report forms of presumed occupational accidents.*

Results: *For the period between January 1, 2016, to December 31, 2018, an occupational accident percentage of 24.6 (95% confidence interval [95% CI], 16.7-32.5) was estimated, and an underreporting percentage of 39.3 (95% CI, 21.3-57.3). The main reasons for not reporting were a perceived lack of time (45.4%), and a diminished perception of risk exposure (36.4%). In contrast, factors associated with the probability of having less occupational accidents included being hired for service time (prevalence ratio [PR] = 0.19; 95% CI, 0.04-0.89; p = 0.034), and the permanent use of personal protective equipment (PR = 0.14; 95% IC, 0.02-0.88; p =0.036).*

[1]Universidad del Rosario - CES, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Departamento de Epidemiología. Bogotá; [2]Universidad CES, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Departamento de Epidemiología. Medellín; [3]Universidad del Rosario, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Departamento de Epidemiología. Bogotá. Colombia

Correspondencia:
*Edwin Omar Ochoa Gelvez
E-mail: edwin.ochoa@urosario.edu.co

Fecha de recepción: 20/12/2019
Fecha de aceptación: 28/04/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000126

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S144-151
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Conclusión: *las estadísticas de accidentalidad en laboratorios clínicos reflejan la necesidad de reorganizar de manera sistemática las estrategias de gestión del riesgo en función del factor humano, la cultura organizacional y los mecanismos de control.*

Palabras clave: *Accidentes de Trabajo; Servicios de Laboratorio Clínico; Exposición Profesional; Riesgo; Lesiones por Pinchazo de Aguja*

Conclusion: *Accident statistics in clinical laboratories prove the necessity to systematically reorganize risk management strategies that take into account human factor, organizational culture and control mechanisms.*

Keywords: *Accidents, Occupational; Clinical Laboratory Services; Occupational Exposure; Risk; Needlestick Injuries*

Los accidentes de trabajo (AT) por exposición ocupacional a especímenes biológicos continúan siendo uno de los principales problemas que enfrentan las entidades de salud en materia de seguridad laboral.[1] Los altos costos que generan los accidentes de trabajo implican no solo el pago de altas indemnizaciones, sino también discapacidades, empobrecimiento de los hogares, ausentismo laboral y disminución de la competitividad laboral.[2]

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año en el mundo los trabajadores de la salud sufren alrededor de tres millones de pinchazos con objetos punzocortantes.[3] Las estadísticas históricas sobre accidentalidad de la población trabajadora de los servicios sociales y de salud, presentadas por la Subdirección de Riesgos Laborales del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, indicaron que en los 32 departamentos se reportaron durante el año 2018 un total de 42 240 presuntos accidentes de trabajo.

En la actualidad existen más de cinco millones de personas alrededor del mundo que trabajan en diferentes laboratorios de diagnóstico clínico.[4] En Colombia, según el informe sobre recursos humanos de la salud presentado por el Centro de Proyectos para el Desarrollo (CENDEX), en el año 2018 se estimaba una proyección de 60 000 profesionales de laboratorio clínico (bacteriólogos) en todo el territorio nacional, por lo que se considera que ese es el número de trabajadores expuestos a riesgo biológico (RB) ocupacional.

Asimismo, se ha documentado que existen alrededor de 60 especies de microorganismos que han causado infecciones ocupacionales por la exposición a sangre o fluidos biológicos. Sin embargo, el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúan representando la mayoría de casos de infección ocupacional descritos en la literatura.[5] Se estima que la probabilidad de desarrollar una infección laboral por el VHB oscila del 32 al 67% cuando la fuente de contacto es positiva para el antígeno de superficie (HBsAg) y el antígeno *e* (HBeAg),[6] y entre 1 y 6% cuando la fuente de contacto es positiva para el HBsAg y negativo para el HBeAg. Por otro lado, la probabilidad de transmisión ocupacional del virus de la hepatitis C (VHC) después de una lesión percutánea varía del 1 al 4%, y la del VIH es de 0.3% cuando el espécimen biológico es de un individuo infectado.[7]

Esta problemática aumenta a medida que el subregistro toma ventaja y se debilitan los canales de información por falta de coordinación y compromiso institucional.[8] Por esta razón, es importante que los laboratorios clínicos mantengan una visión conjunta frente al contexto de los accidentes de origen laboral y que las instituciones de salud establezcan medidas de bioseguridad que permitan contener la transmisión de enfermedades infecciosas derivadas de la exposición a agentes de riesgo biológico.[9]

El presente estudio tuvo como objetivo describir el comportamiento de la accidentalidad por exposición ocupacional a agentes de riesgo biológico y conocer el verdadero reporte de los presuntos accidentes laborales en trabajadores de laboratorios clínicos de Yopal, Colombia.

Material y métodos

Estudio observacional descriptivo con componente exploratorio que incluyó un análisis retrospectivo de los formatos únicos de reporte de presuntos accidentes de trabajo (FURAT), e investigación de los factores relacionados con la accidentalidad y el reporte de los accidentes de trabajo en laboratorios clínicos.

El trabajo se realizó en Yopal, capital del departamento del Casanare, ubicado en el pie de monte de la Cordillera Oriental de Colombia, a 387 kilómetros de Bogotá, D.C., con una población aproximada de 124 000 habitantes. Las principales actividades económicas de la región son la producción ganadera, agrícola y la explotación petrolera.

Recolección de información

Se utilizaron dos fuentes de información. La fuente primaria que se utilizó como instrumento para la recolección de información estuvo constituida por dos encuestas autodiligenciadas. Una de ellas, la Encuesta para directivos de laboratorio, que comprendía 13 preguntas sobre las características del laboratorio clínico y la gestión de actividades relacionadas con la seguridad y salud en el trabajo (SST), y la otra, la Encuesta para trabajadores de laboratorio clínico, con 33 preguntas distribuidas en cuatro secciones (datos sociodemográficos, datos ocupacionales, datos complementarios e información del accidente de trabajo). La fuente secundaria se derivó de la información de los FURAT del laboratorio clínico del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2018.

Las dos encuestas fueron revisadas por un panel de expertos, integrado por un epidemiólogo, un enfermero profesional en seguridad y salud en el trabajo, y un bacteriólogo. Se realizó una prueba piloto con trabajadores del sector salud del departamento del Casanare, los cuales representaban adecuadamente los perfiles ocupacionales de las personas que trabajan en laboratorios clínicos.

Se invitó a participar en el estudio a todos los laboratorios clínicos (17) de la red de servicios de Yopal (LCY), de los cuales 14 firmaron y retornaron el aval de autorización. El recurso humano estuvo constituido por un equipo de 124 trabajadores expuestos a riesgo biológico, entre profesionales de laboratorio clínico (bacteriólogos), estudiantes en práctica profesional, auxiliares de laboratorio clínico y personal de servicios generales.

Se excluyeron del estudio los LCY que de manera voluntaria desistieron de continuar con la investigación, así como los directivos y trabajadores de laboratorio clínico que no estuvieron de acuerdo en responder la encuesta, o que no firmaron el consentimiento informado y los FURAT institucionales sin identificación del área de ocurrencia del accidente de trabajo.

Antes de aplicar las encuestas a trabajadores y directivos, se solicitó a los participantes que firmaran y devolvieran el consentimiento informado. La participación de los laboratorios clínicos y de los trabajadores fue voluntaria y se garantizó la confidencialidad, el anonimato y la protección de los derechos de los sujetos y las entidades participantes. Las encuestas fueron distribuidas durante mayo y junio de 2019; se respondieron en el lugar de trabajo durante las diferentes jornadas (mañana, tarde y noche). Las encuestas fueron retornadas por el trabajador en un sobre sellado.

Análisis de datos

Los datos fueron procesados y analizados en el *software* estadístico SPSS para Windows, versión 22 (IBM Corp, Armonk, NY, EUA). Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables para determinar frecuencias absolutas (Fa), frecuencias relativas (%) medidas de tendencia central (media [Me]) y medidas de dispersión (desviación estándar [DE] y rango intercuartílico [RI]). Se calculó la accidentalidad y el subregistro del periodo según la información autorregistrada en la encuesta para trabajadores. La prueba de Chi cuadrada de Pearson o el *test* exacto de Fisher fueron usados para analizar la distribución de frecuencias. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. En el análisis bivariado se exploraron las relaciones encontradas entre los diferentes factores y los accidentes de trabajo por riesgo biológico. Como medida de asociación se calculó la razón de prevalencias (RP) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario (CEI-UR) mediante el documento DVO005 755-CV1075 del 23 de mayo de 2019. El estudio se acogió a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y la Resolución 8430 de 1993 que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia. El presente estudio se clasificó como de riesgo mínimo, debido a que se encuestaron trabajadores de laboratorio clínico con exploración de antecedentes ocupacionales, exposición laboral e información de salud considerada privada y sensible.

Resultados

La participación global de los laboratorios clínicos fue del 82.3% (14/17). El 71.4% fueron laboratorios clínicos independientes con autonomía administrativa. El 85.7% eran privados. El 42.9% fueron de bajo grado de complejidad y el 57.1% de mediano grado de complejidad. En relación con los servicios asistenciales ofrecidos por los LCY, el 28.6% (4/14) realizaba pruebas analíticas de todas las disciplinas (Hematología, Microscopía, Química Clínica, Inmunología, Microbiología y Banco de Sangre o Servicio Transfusional).

Un total de 124 encuestas fueron distribuidas y 114 fueron debidamente retornadas. Se obtuvo una tasa de respuesta del 91.9%. Más del 90% (*n* = 103) fueron mujeres. El rango de edades osciló entre los 20 y los 61 años, con una media de 34.86 (DE 9.63). El 87.7% (*n* = 100) de los trabajadores tenía tres o más años de experiencia laboral en laboratorios clínicos de Yopal.

Según el tipo de contratación, el 24.6% (*n* = 28) tenía contrato a término fijo, el 43% (*n* = 49) contrato a término indefinido y el 28.1% (*n* = 32) contrato de prestación de servicios. Con respecto al uso del equipo de protección personal (EPP), 78 participantes (68.4%) declararon usar siempre el EPP que consideraban necesario (gorro, guantes y bata de manga larga) y menos del 20% manifestó usar gafas de seguridad en los lugares de trabajo.

Caracterización de los accidentes de trabajo por riesgo biológico

Durante el periodo de estudio, ocho (57.1%) de los 14 LCY registraron un total de 28 AT por RB; de estos, ocho (28.6%) AT ocurrieron en 2016, 10 (35.7%) en 2017 y 10 (35.7%) en 2018. Un total de dieciocho trabajadores informaron haber sufrido por lo menos un AT y cinco trabajadores informaron haber sufrido hasta dos AT en años diferentes. La accidentalidad laboral por RB en LCY en el periodo 2016-2018 fue de 24.6% (IC 95%, 16.7-32.5).

El 50% (*n* = 14) de los trabajadores accidentados usaba el EPP que consideraba necesario. Los auxiliares de laboratorio constituyeron el grupo ocupacional que más AT sufrió (64.3%, *n* = 18) a lo largo de los tres años. El 50% (*n* = 14) de los AT por RB ocurrieron por pinchazo con aguja hueca, el 25% (*n* = 7) por cortaduras con material de vidrio, el 17.9% (*n* = 5) por salpicaduras de muestras en ojos y el 7.1% (*n* = 2) por exposición de piel no intacta a especímenes biológicos (Cuadro I). El pulpejo del dedo índice representó la parte del cuerpo más afectada (64.3%, *n* = 18), seguido por la mucosa ocular (17.9%, *n* = 5). La sangre fue el espécimen biológico implicado en la mayoría de accidentes de trabajo (53.6%, *n* = 15) y las muestras que no se lograron identificar (misceláneo de muestras) representaron el 35.7% (*n* = 10).

Cuadro I. Características de los accidentes de trabajo por riesgo biológico en trabajadores de laboratorio clínico de Yopal

Característica	*n*	%
Género		
Femenino	23	82.1
Masculino	5	17.9
Tipo de contratación		
Contrato a término fijo	8	28.6
Prestación de servicios	3	10.7
Contrato a término indefinido	17	60.7
Tipo de lesión		
Mucocutánea	7	25.0
Percutánea	21	75.0
Actos y condiciones inseguras		
Desorden y desorganización del puesto de trabajo	4	14.3
Insumos y materiales defectuosos	3	10.7
No usar equipo de protección personal	3	10.7
Sobrecarga laboral	7	25.0
Reacción involuntaria del paciente	3	10.7
Malos hábitos de trabajo	5	17.9
Otros*	3	10.7
Actividad que realizaba al momento del accidente		
Reenfundar la aguja usada en la tapa plástica	1	3.6
Toma de muestra (venopunción)	10	35.7
Lavado de material†	8	28.6
Procesamiento de muestras	3	10.7
Descarte de muestras	2	7.1
Otros‡	4	14.3

*Otros: corresponde al descarte de muestras, espacios de trabajo reducidos y al exceso de confianza
†Lavado de material (material de vidrio y plástico que se reutiliza en los LC)
‡Otros: corresponde a la preparación de medios de cultivo, limpieza de superficies y al transporte interno de residuos peligrosos.

Subregistro de accidentes de trabajo en laboratorios clínicos

Se observó que 11 AT no habían sido debidamente reportados por nueve trabajadores de seis LC, de los cuales tres (27.3%) no fueron reportados en 2016, dos (18.2%) en 2017 y seis (54.5%) en 2018. Se determinó para el periodo del estudio un subregistro de AT por RB en LCY de 39.3% (11/28) (IC 95% 21.3-57,3). De acuerdo con la ocupación de los participantes, los auxiliares de laboratorio fueron el grupo con mayor subregistro de accidentalidad en el periodo con 72.7% (8/11), seguido por el personal de servicios generales con 18.2% (2/11). En la figura 1 se evidencia que los accidentes por exposición de piel no intacta a fluidos biológicos no fueron reportados al laboratorio clínico.

En cuanto al espécimen biológico, frecuentemente implicado en el subregistro de los AT en LC, las muestras sin identificar (misceláneo de muestras) constituyeron el 54.5% (*n* = 6), la sangre total el 36.4% (*n* = 4) y el suero sanguíneo el 9.1% (*n* = 1).

Las principales razones que incidieron en el subregistro de los AT por RB fueron: no considerar

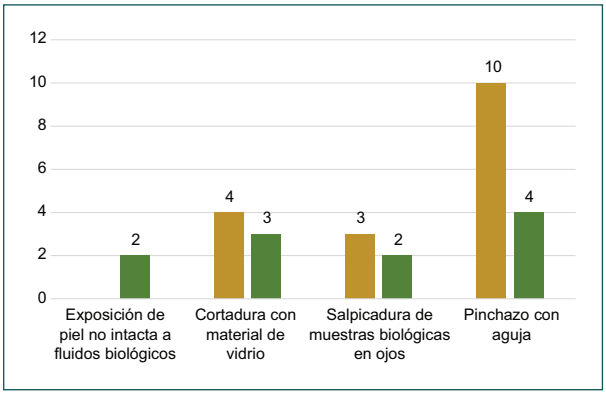


Figura 1. Tipo de accidentes de trabajo por manipulación de agentes de riesgo biológico reportados frente a los no reportados por trabajadores de laboratorio clínico 2016-2018. Accidentes de trabajo reportados (barra de color amarillo). Accidentes de trabajo no reportados (barra de color verde). AT: accidentes de trabajo.

importante el evento (36.4%), percibir limitaciones de tiempo (45.4%) y el temor a represalias (18.2%).

Accidentes de trabajo reportados en los FURAT

Se evidenció que, a diferencia de la encuesta para trabajadores, siete (50%) de los 14 LC habían reportado a las administradoras de riesgos laborales (ARL) un total de 25 AT entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2018, de los cuales 17 fueron clasificados como AT por RB. La proporción de AT por RB con respecto al número total de AT reportados en los FURAT a las ARL durante el periodo de estudio fue de 68% (17/25).

Del total de AT reportados en los FURAT, siete (28.0%) AT ocurrieron en 2016, nueve (36.0%) en 2017 y nueve (36.0%) en 2018. Algo semejante se encontró en la encuesta para trabajadores. Se comprobó que el 2016 fue el año en que se presentaron menos AT en los LCY. Diciembre fue el mes de mayor accidentalidad (20.0%, *n* = 5) y enero el único mes del año en que no se reportaron AT a las ARL. El viernes fue el día más accidentado de la semana (28.0%, *n* = 7) y por lo general, la mayoría (60%) de los AT en LC ocurrieron durante el turno de la mañana, entre las 6:00 a. m. y las 12:00 p. m.

El grupo etario que reportó la mayor cantidad de accidentes de trabajo se encontró en el rango de edad que comprende entre los 30 y los 39 años. El 76.5% (*n* = 13) de las lesiones fueron percutáneas y el 23.5% (*n* = 4) fueron lesiones por exposición mucocutánea. Otros mecanismos o tipos de lesión (quemaduras, golpes en cualquier parte del cuerpo, caídas al mismo nivel y mordedura de animal con rotura de piel) representaron el 32% de los AT que no fueron RB reportados por los LCY.

En cuanto al lugar específico donde ocurrió el accidente de trabajo, menos del 6% (*n* = 1) de los accidentes reportados en los FURAT ocurrieron en el área de lavado de material. Por el contrario, en la encuesta para trabajadores, el 28.6% (*n* = 8) de los AT por RB ocurrieron durante las actividades de lavado de material.

Factores asociados con la accidentalidad laboral

En el análisis bivariado, se encontró que estar contratado por prestación de servicios tuvo una RP = 0.19, IC 95% 0.04-0.89, *p* = 0.034 y usar siempre el equipo de protección personal una RP = 0.14, IC 95% 0.02-0.88, *p* = 0.036. Ambos se asociaron estadísticamente con la probabilidad de sufrir menos AT por RB en laboratorios clínicos de Yopal (Cuadro II).

Discusión

Los resultados del estudio revelaron que, durante los tres años evaluados, el comportamiento anual en el número de accidentes laborales por RB en trabajadores de LCY mantuvo una tendencia constante en el tiempo de aproximadamente 10 AT por RB y una accidentalidad acumulada de 24.6%. De manera semejante, otros estudios realizados en LC de Arabia Saudita (2016), India (2009) y Polonia (2013) reportaron tasas de incidencia anual de accidentes de trabajo por RB entre 24 y 32.5%.[10,11,12] También se encontró que en 2007, en LC del estado Zulia, Venezuela, la prevalencia por exposición ocupacional a fluidos biológicos superaba el 80%.[13,14]

De acuerdo con el fenómeno de reincidencia en accidentes laborales, Rapiti *et al*., en el informe sobre heridas con objetos punzantes en trabajadores de la salud, publicado en 2005 por la OMS, en la serie de guías de carga ambiental y enfermedades, identificaron en 14 subregiones y fuentes de datos consultadas, una incidencia anual por trabajador de 0.18 a 4.68 lesiones percutáneas.[15] Por el contrario, en nuestro estudio no se evidenció reincidencia de accidentalidad anual; sin embargo, se encontraron cinco auxiliares de laboratorio que autorregistraron en la encuesta para trabajadores doble accidentalidad durante los tres años evaluados.[12]

Frente al tipo de lesión, las heridas percutáneas producidas por pinchazos o cortes de distinta profundidad

Cuadro II. Análisis bivariado de los factores asociados con los accidentes de trabajo por riesgo biológico

	Accidente de trabajo				
Característica	**Sí**	**No**	**RP**	**IC 95%**	**p**
Género					
Femenino	19	84	0.41	0.11-1.47	0.17
Masculino	4	7			
Tipo de contratación					
Prestación de servicios	2	30	0.19	0.04-0.89	0.034*
Contrato a término fijo	8	20	1.10	0.41-2.97	0.85
Contrato a término indefinido	13	36	1	-	-
Antigüedad en el cargo					
< 3 años	9	39	0.86	0.35-2.12	0.75
≥ 3 años	14	52			
Uso de EPP					
Algunas veces	3	2	1	-	-
Casi siempre	7	24	0.20	0.03-1.39	0.11
Siempre	13	65	0.14	0.02-0.88	0.036*

Total de trabajadores accidentados (*n* = 23)
EPP: equipo de protección personal; RP: razón de prevalencias; IC 95%: intervalo de confianza al 95%
*Factores significativos

fueron las lesiones que se presentaron con mayor frecuencia. Estos hallazgos fueron consistentes con los resultados de la mayoría de estudios sobre accidentalidad por riesgo biológico disponibles en la literatura médica.[12,13,16,17,18,19] Con respecto a los accidentes por exposición de piel no intacta o contacto de la mucosa ocular, nasal o bucal con especímenes biológicos, salta a la vista que el resultado obtenido difiere de manera considerable de los hallazgos presentados en el estudio de accidentalidad por exposición mucocutánea a fluidos biológicos, realizado con 156 bioanalistas de laboratorio clínico en Maracaibo y San Francisco, Venezuela.[13]

Nuestro análisis también encontró que más del 60% de los AT por RB ocurrieron durante el desarrollo de actividades relacionadas con la venopunción y durante el lavado de material, lo cual puede ser explicado por la percepción subjetiva del riesgo durante la ejecución de actividades rutinarias y por la manipulación inapropiada de una miscelánea de muestras y materiales cortopunzantes. De manera similar, otros autores reportaron que los eventos atribuibles a riesgo biológico ocurrieron más a menudo durante la extracción sanguínea y que las lesiones percutáneas por pinchazo con aguja son más frecuentes en los LC que en otras áreas de la institución. A su vez, se encontró que las lesiones percutáneas durante la extracción sanguínea se relacionaron en menos del 5% con la mala práctica de reenfundar la aguja usada en la tapa plástica, lo que corrobora lo publicado por De Carli *et al.* en laboratorios de Europa.[12,19]

En referencia a la parte del cuerpo afectada, el estudio presentó que en lesiones percutáneas, los dedos de la mano (principalmente el pulpejo del dedo índice), y en exposiciones mucocutáneas, la mucosa ocular, fueron consideradas las estructuras anatómicas y el órgano más implicado en accidentes laborales, debido a la permanente manipulación de dispositivos médicos punzocortantes y al incumplimiento reiterativo de normas básicas de seguridad, lo cual concuerda con hallazgos previos presentados por otros autores.[3,13,14,16]

Los hallazgos de Montufar *et al*., relacionados con la exposición ocupacional a líquidos que no se lograron identificar con claridad, corroboran lo presentado en nuestros resultados, en los que se registró una frecuencia importante de accidentalidad con especímenes desconocidos durante el lavado de material, el descarte de muestras y el transporte de residuos peligrosos.[17]

De acuerdo con el razonamiento que realizaron Vieytes *et al.* en la revisión sistemática de 46 artículos publicados, se encontró que entre las principales causas de accidentalidad laboral por RB en trabajadores del área de la salud están: el exceso de tareas, la impericia, la baja percepción del riesgo, el bajo nivel de conocimiento, el estrés y la sobrecarga laboral.[20] Algo semejante ocurre en los LCY, donde previamente se encontró que los trabajadores accidentados autorregistraron como principales actos y condiciones la sobrecarga laboral, seguida por los malos hábitos de trabajo. Sin embargo, y aunque los resultados de Vieytes *et al.* parecen no ser tan diferentes, el alcance

de nuestro estudio no comprendía un análisis de relación causa-efecto.

Si bien en los resultados obtenidos se encontró que utilizar siempre el equipo de protección personal constituye un factor protector frente a los accidentes de trabajo por riesgo biológico, a la luz de los AT mucocutáneos producidos por salpicadura de muestras biológicas en ojos, aún se evidencia que el uso de estos elementos no es permanente, o que el equipo de protección personal que utilizan los trabajadores de laboratorio clínico no comprende los elementos básicos completos (bata de manga larga anti fluido, guantes de látex, tapaboca, gorro y gafas de seguridad). Esta observación refleja el incumplimiento de los estándares mínimos de seguridad al interior de las instituciones de salud y los laboratorios clínicos.[19,21]

Acerca de los factores asociados con los AT, se encontró que el personal de LC contratado por prestación de servicios presentó una probabilidad menor de sufrir un AT por RB que el personal contratado a término indefinido. Aunque en otros estudios esta asociación no proporciona evidencias epidemiológicas, es relevante evaluar la relación entre el grado de satisfacción laboral, la estabilidad de la contratación laboral y la actitud de las personas en sus lugares de trabajo.

Entre las principales razones individuales que incidieron en el subregistro de los AT por RB en LCY, predominaron el considerar irrelevante la exposición y las limitaciones de tiempo, pero a diferencia de lo encontrado por Luengo *et al.* en la investigación sobre causas de subregistro de accidentes de trabajo en Chile, en nuestro estudio el desconocimiento de los procedimientos de notificación no se consideró como un factor predeterminante del subregistro.[22] Estos hallazgos coinciden con otros estudios que han demostrado que el subregistro de los AT está relacionado generalmente con limitaciones de tiempo (34.3%) y con la percepción del riesgo (29.2-87.1%).[23,24,25,26]

Finalmente, se evidenció que a pesar de las políticas de seguridad y salud en el trabajo, así como del fortalecimiento de los sistemas de gestión institucional, las estadísticas de accidentalidad de los últimos tres años aún reflejan la necesidad que tienen algunos LCY de reorganizar sistemáticamente las estrategias de gestión del riesgo en función del factor humano, la cultura organizacional y los mecanismos de control.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. International Labour Organization. Joint Press Release ILO/WHO Number of Work related Accidents and Illnesses Continues to Increase ILO and WHO Join in Call for Prevention Strategies. Ginebra: International Labour Organization; 2005. Disponible en http://www.ilo.org/global/about-the-ilo/newsroom/news/WCMS_005161/lang--en/index.htm
2. International Labour Organization. Work hazards kill millions, cost billions. World Work Mag [Internet]. 2003;(47). Disponible en http://www.ilo.org/global/publications/world-of-work-magazine/articles/WCMS_081326/lang--en/index.htm
3. Machado-Alba JE, Cardona-Martínez BE, González-Arias RL. Adherencia al protocolo de manejo del accidente biológico en una Administradora de Riesgos Laborales de Colombia, 2012-2013. Rev Cienc Trab. 2014;16(50):103-10. doi: http://dx.doi.org/10.4067/S0718-24492014000200008
4. Duman Y, Yakupogullari Y, Otlu B, Tekerekoglu MS. Laboratory-acquired skin infections in a clinical microbiologist : Is wearing only gloves really safe. Am J Infect Control. 2016;44(8):935-7. doi: 10.1016/j.ajic.2016.01.016
5. Tarantola A, Abiteboul D, Rachline A. Infection risks following accidental exposure to blood or body fluids in health care workers: A review of pathogens transmitted in published cases. Am J Infect Control. 2006;34(6):367-75. doi: 10.1016/j.ajic.2004.11.011
6. Kashyap B, Tiwari U, Prakash A. Hepatitis B virus transmission and health care workers: Epidemiology, pathogenesis and diagnosis. Indian J Med Spec 2018;9(1):30-5. doi: 10.4103/INJMS.INJMS_40_18
7. Wilburn SQ, Eijkemans G. Preventing Needlestick injuries among healthcare workers. Int J Occup Envirom Heath. 2004;10:451-6.
8. Rodríguez-Otamendi F, Rodríguez-Luna MR, Soler-Huerta E, Cornejo-Blanco AV, Dolores-Ordaz E. Causas de subregistro de accidentes de trabajo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2008;46(5):567-70.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories. CDC Laboratories; 2009. Serie de Informes Técnicos: (5th. ed.) Disponible en: http://www.cdc.gov/biosafety/publications/bmbl5/index.htm

10. Khabour OF, Al Ali KH, Mahallawi WH. Occupational infection and needle stick injury among clinical laboratory workers in Al-Madinah city, Saudi Arabia. J Occup Med Toxicol. 2018;13(1):1-7. doi: 10.1186/s12995-018-0198-5
11. Kalaskar A, Vasanthi G. Needlestick injuries among laboratory technicians in diagnostic laboratories of Kanyakumari district, India. Al Ameen J Med Sci. 2011;4(4):348-51.
12. Kozajda A, Bródka K, Szadkowska-Stańczyk I. Factors influencing biosafety level and LAI among the staff of medical laboratories. Med Pr. 2013;64(4):473-86. doi: 10.13075/mp.5893.2013.0056
13. Panunzio A, Nuñez-Barbosa M, Fuentes B, Parra I, Sirit Y, Villarroel F et al. Accidentabilidad por exposición muco cutánea a fluidos biológicos en profesionales de laboratorios clínicos. Kasmera. 2008;36(1):79-89.
14. Panunzio A, Nuñez-Barboza M, Molero-Zambrano T, Sirit Y, Zambrano M, Fuentes B et al. Accidentalidad por fluidos biológicos en profesionales de laboratorios clínicos de Maracaibo, Venezuela. Rev Salud Pública. 2010;12(1):93-102.
15. Rapiti E, Prüss-Üstün A, Hutlin Y. Sharps injuries: Assessing the burden of disease from sharps injuries to health-care workers at national and local levels. World Health Organization Environmental Burden of Disease Series. 2005;(11):1-50. Disponible en: https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/ebd11.pdf
16. Correa-Alvarado DX, Parada-Rincón DA, Briceño-Ayala L, Varona-Uribe M. Accidentes con riesgo biológico en una población afiliada a una ARL, 2014, Colombia [tesis]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2014. Disponible en: http://repository.urosario.edu.co/handle/10336/11856
17. Montufar FE, Madrid CA, Villa JP, Díaz LM, Vega J, Vélez JD et al. Accidentes ocupacionales de riesgo biológico en Antioquia, Colombia. Enero de 2010 a diciembre de 2011. Infect Asoc Colomb Infectología. 2014;18(3):79-85. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.infect.2014.05.002
18. Rodríguez-Rojas AB, Cárdenas-Polania N, Coley-Escorcia G, Torres-Rey CH. Caracterización de los accidentes de Trabajo en los funcionarios de una clínica de tercer nivel de la ciudad de Bogotá 2010 a 2013 [tesis]. Bogotá: Universidad del Rosario; 2015. Disponible en: https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/10065
19. De Carli G, Abiteboul D, Puro V. The importance of implementing safe sharps practices in the laboratory setting in Europe. Biochem Medica. 2014;24(1):45-56. doi: 10.11613/BM.2014.007
20. Vieytes S, García K, Numpaque A. Conocimiento de accidentes de riesgo biológico en estudiantes y trabajadores del área de la salud. Cienc y Salud Virtual. 2017;9(2):90-103. doi: 10.22519/21455333.961
21. Sheybani F, Naderi HR, Mostafavi I, Khosravi N, Bojdi A. Naked eyes: Occupational exposure to potentially infectious materials by splashes at a tertiary hospital. J Environ Occup Sci. 2013;2(3):119-22. doi: 10.5455/jeos.20130513051347
22. Luengo C, Paravic T, Valenzuela S. Causas de subnotificación de accidentes de trabajo y eventos adversos en Chile. Pan Am J Public Heal. 2016;39(2):86-92.
23. Haro L, Juárez C, Sánchez F, Aguilar G. Panorama del subregistro de los accidentes y enfermedades de trabajo en México. Rev Méd Risaralda. 2014;20(1):47-9. doi: http://dx.doi.org/10.22517/25395203.8915
24. Pervaiz M, Gilbert R, Ali N. The Prevalence and Underreporting of Needlestick Injuries among Dental Healthcare Workers in Pakistan : A Systematic Review. Inter J Denti. 2018;2018:1-14. doi: https://doi.org/10.1155/2018/9609038
25. Voide C, Darling KEA, Kenfak-Foguena A, Erard V, Cavassini M, Lazor-Blanchet C. Underreporting of needlestick and sharps injuries among healthcare workers in a Swiss University Hospital. Swiss Med Wkly. 2012;142:1-7. doi: 10.4414/smw.2012.13523
26. Mbaisi EM, Ng'ang'a Z, Wanzala P, Omolo J. Prevalence and factors associated with percutaneous injuries and splash exposures among health-care workers in a provincial hospital, Kenya, 2010. Pan Afr Med J. 2013;14:1-8.

Cómo citar este artículo:

Ochoa-Gelvez EO, Hernández-Herrera GN, Trillos-Peña CE. Accidentes laborales por riesgo biológico en trabajadores de laboratorio clínico. Yopal, Colombia. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S144-151.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Panorama de la situación actual con respecto al coronavirus

Overview of the current situation regarding the coronavirus

*Fabiola Zaragoza-Martínez[1], Gonzalo Guillermo Lucho-Constantino[2] y Hebert Jair Barrales-Cureño[3]**

Resumen

Los coronavirus (CoV) son patógenos que se transmiten a los animales y a los humanos; tienen una distribución mundial. Se han identificado seis tipos de CoV como causantes de enfermedades humanas: cuatro causan síntomas respiratorios leves, mientras que dos tipos, el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), han causado epidemias con altas tasas de mortalidad. Los coronavirus humanos causan el resfriado común, provocan infecciones de las vías respiratorias inferiores y están implicados en la gastroenteritis infantil. En la actualidad, el coronavirus SARS-CoV-2 se ha transmitido entre especies, incluido el hombre, y tiene la característica de ser un virus respiratorio muy virulento que causa la enfermedad conocida como COVID-19, la cual hasta la fecha no tiene un tratamiento médico autorizado. La Organización Mundial de la Salud anunció que el brote de COVID-19 ha pasado de ser una emergencia sanitaria a una pandemia. Por lo tanto, los objetivos de este documento son mencionar las generalidades de los coronavirus (estructura, genoma, mutación y recombinación), la descripción epidemiológica, el mecanismo de transmisión entre animales y humanos, la patogénesis y la terapéutica.

Palabras clave: *Enfermedades Transmisibles Emergentes; Glicoproteína de la Espiga del Coronavirus; Coronaviridae; Infección por COVID-19; Prueba de SARS-CoV-2*

Abstract

Coronaviruses (CoV) are pathogens that are transmitted to animals and humans; they spread around the world. Six types of coronavirus have been identified as causing human disease: four cause mild respiratory symptoms, while two types, the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) and the Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS), have caused epidemics with high mortality rates. Human coronaviruses cause common cold, lead to lower respiratory tract infections and are involved in pediatric gastroenteritis. Currently, the coronavirus SARS-CoV-2 has been transmitted between species, included humans, and is a very virulent respiratory virus, causing the disease known as COVID-19, which to date, has not an authorized medical treatment. The World Health Organization announced that the outbreak of COVID-19 has been upgraded from a health emergency to a pandemic. Therefore, the objectives of this paper are to mention the basic concepts of coronavirus (structure, genome, mutation and recombination), its epidemiological description, animal-human transmission mechanism, pathogenesis and therapeutics.

Keywords: *Communicable Diseases, Emerging; Spike Glycoprotein, Coronavirus; Coronaviridae; COVID-19 Virus Infection; SARS-CoV-2 Testing*

[1]Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Departamento de Biotecnología. Ciudad de México; [2]Universidad Tecnológica de Gutiérrez Zamora, Dirección Académica, Departamento de Biotecnología. Veracruz, Veracruz; [3]Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Departamento de Biotecnología. Morelia, Michoacán. México

Correspondencia:
*Hebert Jair Barrales Cureño
E-mail: barrales.hebert@colpos.mx

Fecha de recepción: 17/03/2020
Fecha de aceptación: 13/04/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000127

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S152-163
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Los coronavirus (CoV) son agentes patógenos que forman parte de un grupo de virus de ARN monocatenarios con envoltura, que son fáciles de mutar, lo cual aumenta la diversidad de especies y genera la capacidad de adaptarse rápidamente a nuevos hospedantes. Pertenecen a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, familia *Coronaviridae*, en el orden *Nidovirales*.

Se clasifican en cuatro géneros: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus, Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Los dos primeros pueden infectar al ser humano.[1,2] Los coronavirus, junto a los torovirus y arterivirus (ambos componen a los *Coronaviridae)*, pertenecen al grupo de los *Nidovirales,* que producen un grupo anidado de ARNm con terminales 3' en común. Los coronavirus y los torovirus tienen nucleocápsides helicoidales, mientras que los arterivirus tienen nucleocápsides icosaédricas. Los coronavirus y los torovirus se clasifican juntos sobre el fundamento de la corona o el aspecto halógeno de las glicoproteínas de la envoltura, y sobre los rasgos característicos de la química y la replicación. La mayoría de los coronavirus humanos caen en uno de dos serotipos: OC43-como y 229E-como.[3] Los coronavirus tienen una envoltura derivada de las membranas intracelulares y no de la membrana plasmática. Se trata de una enfermedad zoonótica, es decir, que puede transmitirse de los animales al ser humano.[4,5,6,7] La infección por coronavirus en animales, como bovinos, cerdos, perros, entre otros, se conoce desde hace muchas décadas; al infectarse, estos pueden presentar diarrea; de modo especial las aves desarrollan compromiso respiratorio semejante a una bronquitis. Los coronavirus se encuentran en especies de aves y mamíferos. Se asemejan entre sí en morfología y estructura química; por ejemplo, los coronavirus de los humanos y el ganado se relacionan antigénicamente.[3] Los coronavirus tipo beta son zoonóticos; es por ello que una completa vigilancia epidemiológica debe incluir a los animales, ya que son hospedadores susceptibles.[8] Los camellos se han identificado como una fuente de infecciones humanas; sin embargo, nuevamente se descubrió que los murciélagos hospedan virus estrechamente relacionados (similares al síndrome respiratorio de Medio Oriente —MERS—) y, por lo tanto, se hipotetiza que los murciélagos son la fuente evolutiva original. Los brotes de síndrome respiratorio agudo grave (por sus siglas en inglés: SARS-CoV) y MERS-CoV demuestran que la familia *Coronaviridae* posee potencial capacidad zoonótica, lo que genera un incremento en los estudios ecoepidemiológicos para la búsqueda de coronavirus en murciélagos.

En diciembre de 2019, se extrajo un nuevo tipo de coronavirus, llamado SARS-CoV-2, de muestras de las vías respiratorias inferiores de varios pacientes en Wuhan, China. Estos pacientes presentaban síntomas de neumonía grave, incluyendo fiebre, fatiga, tos seca y dificultad respiratoria. Los primeros candidatos de los que se supone proviene el SARS-CoV-2 fueron los murciélagos. Estos animales son un reservorio muy importante de coronavirus y se encontraron coronavirus muy similares al SARS-CoV-2 en muestras obtenidas de ellos. Sin embargo, no se ha podido establecer una relación directa entre esos coronavirus y SARS-CoV-2, lo que apunta a un posible hospedador intermedio. Un candidato posible es el pangolín. En muestras colectadas de pangolines rescatados del comercio ilegal, se identificaron coronavirus con similitud al SARS-CoV-2, especialmente en una región crítica para la unión del virus con la célula huésped. Este resultado sugiere al pangolín como especie intermediaria.[9]

De acuerdo con los primeros estudios publicados y las investigaciones realizadas por las autoridades sanitarias chinas, la fuente se relaciona con la exposición en un *húmedo mercado de mariscos* de Wuhan. Debido a la prevalencia y la amplia distribución de los coronavirus en distintas especies animales, su diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas es considerable que se detecten nuevos coronavirus en casos humanos, especialmente en contextos y situaciones donde el contacto con los animales es estrecho.[1] El virus, del que se ha informado en 28 países, muestra una transmisión de persona a persona y la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció que el brote dejó de ser una emergencia sanitaria mundial y avanzó al estado de pandemia.[10,11]

El periodo promedio de incubación es de 5.2 días, lo que les permite a los viajeros aéreos propagar la enfermedad a nivel mundial.[5] La evidencia muestra que la transmisión del virus ocurre durante el periodo de incubación en pacientes asintomáticos. Además, se encontraron altas cargas virales de esputo en un paciente con *novel coronavirus*-infected *pneumonia* (NCIP) durante la fase de recuperación.[12] Hasta el 10 de abril de 2020, se notificaron más de 1 650 210 casos confirmados en todo el mundo, con un rápido aumento del número de muertes. El 31 de diciembre de 2019 se describieron los primeros casos del nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) en Wuhan, provincia de Hubei, China. Hasta el momento se reportan casos confirmados en todas las provincias de China. Las principales ciudades de China que están en

aislamiento o cuarentena son: Wuhan, Huanggang, Ezhou, Chibi, Zhijiang, Qianjiang, Jingmen, Xiantao, Xiaogan y Huangshi. A principios de febrero de 2020, investigadores chinos concluyeron que el 2019-nCoV es 96% idéntico, a nivel de todo el genoma, de un coronavirus de murciélago. Se hipotetiza que un murciélago infectó a un animal de granja que fue traído al mercado con vida y se mantuvo con personas en una de las incubadoras idóneas para la infección viral: el mencionado *húmedo mercado chino* en Wuhan, donde los animales salvajes se mantienen en jaulas y se venden como alimentos o mascotas. Se cree que un animal infectado por murciélagos, tal vez un pangolín, infectó al primer humano. El SARS-CoV clásico y el MERS —otro virus que produce afecciones respiratorias— saltan sin cambios de los animales a los humanos.[9] Debido a la prevalencia y la amplia distribución de los coronavirus en distintas especies animales, así como a su diversidad genética y la frecuente recombinación de sus genomas, es considerable que se detecten nuevos coronavirus en casos humanos, especialmente en contextos y situaciones en los que el contacto con los animales es estrecho.[1]

El SARS-CoV-2 pertenece a un grupo de virus genéticamente afines, en el que se encuentran también el SARS-CoV y otros coronavirus que han podido aislarse en poblaciones de murciélagos. Varias hipótesis surgen con respecto al origen del coronavirus, entre las que destaca que pudo haberse transmitido de un animal a un humano, un fenómeno conocido como *desbordamiento zoonótico*.[13]

Por lo tanto, los objetivos del presente trabajo son mencionar las generalidades del coronavirus (estructura, genoma, mutación y recombinación), su descripción epidemiológica, el mecanismo de transmisión del animal al humano, así como su patogénesis y su terapéutica.

Generalidades del coronavirus

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae*, que pertenece a la familia *Coronaviridae* (orden *Nidovirales*).[14] Esta subfamilia abarca cuatro géneros de acuerdo con su estructura genética: *Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus.* Los alfacoronavirus y los betacoronavirus infectan solo a mamíferos y son los responsables de infecciones respiratorias en humanos y de gastroenteritis en animales. Tanto el linaje *Alfa* como el *Betacoronavirus* descienden del grupo de genes del murciélago.[15,16,17,18] Los géneros *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus* provienen del *pool* aviar y porcino. Los Gamma-CoV son los coronavirus aviares.[19] Se han descrito hasta el descubrimiento del 2019-nCoV, seis coronavirus en seres humanos. El HCoV-NL63, el HCoV-229E, el HCoV-OC43 y el HKU1 son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes,[20] pero pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos. El SARS-CoV y el MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son los virus responsables de las infecciones respiratorias graves de corte epidémico, con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus 2019-nCoV compone el séptimo coronavirus que se aisló y caracterizó con la capacidad de provocar infecciones humanas. Estructuralmente, los coronavirus son virus esféricos o pleomórficos de 100 a 160 nm de diámetro, no segmentados, envueltos y que contienen una sola hebra de ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases (kb) de longitud, y es el genoma más grande entre los virus de ácido ribonucleico, el cual se asocia a una nucleoproteína dentro de una cápsula compuesta por una proteína de la matriz.[3] Los coronavirus contienen una nucleocápside de simetría helicoidal y su envoltura presenta una estructura glicoproteica *(glycoprotein spike)*. Dicha envoltura tiene proyecciones de glicoproteína en saliente en forma de palo, codificada en la región *S* de su genoma, que es la proteína responsable de la unión con las células de su hospedador y, por lo tanto, responsable del tropismo (ruta de infección que necesita para acceder al tejido específico) del virus.[21] Las glicoproteínas de la envoltura se adhieren a la célula huésped y transportan los principales epítopos antigénicos (reconocidos por los anticuerpos neutralizantes). El coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43) también posee una hemaglutinina (HA, 65 kDa), proteína que se sitúa en la capa más externa del virus, que causa hemaglutinación, la cual reconoce un azúcar de la membrana celular, el ácido siálico, y es la responsable por el reconocimiento y la unión del virus a las células del sistema respiratorio,[3] además de que tiene actividad de acetilesterasa. El virus ingresa en la célula anfitriona y el genoma no recubierto es transcrito y traducido. Los ARNm forman un "conjunto anidado" único que comparte un extremo común 3'. Los nuevos viriones se forman al brotar de las membranas de la célula anfitriona.[3]

Cuadro I. Características del genoma del coronavirus

Tamaño del genoma del coronavirus	Cadena sencilla muy grande
Sentido del genoma	Positivo (en el mismo sentido que el ARNm) y no es segmentado
Característica del ARN genómico	Está chapado y poliadenilado y tiene entre 27 y 32 kb
Los coronavirus tienen una alta tasa de mutación	Debido al gran tamaño del genoma, añadido con la carencia de lecturas de corrección en la ARN polimerasa
Extremo terminal 5′	Se encuentra la polimerasa (pol) y con cuatro proteínas estructurales: 1. Proteína S de espinas (glucoproteína de espiga), debido a que sobresale de la superficie viral a modo de espinas, de 180 a 220 kDa, que constituyen los peplómeros en forma de pétalo 2. Proteína de envoltura (E) 3. Glucoproteína de membrana (M), de 20 a 35 kDa, que se incorpora a las membranas intracelulares de la célula huésped (particularmente del cuerpo de Golgi) y que sirve de proteína de matriz embebida en la doble capa de lípido de la envoltura y que interacciona con la nucleocápside 4. Proteína de la nucleocápside (N) fosforilada de 50 a 60 kDa
Gen de la hemaglutinina-esterasa (*HE*)	Algunos coronavirus también contienen el gen *HE* entre el gen *pol* y el gen *S* que pudo adoptarse de un paramixovirus
Marcos de lectura abiertos adicionales (ORF)	Los coronavirus tienen ORF que no son muy conservados entre los diferentes coronavirus
Genes codificadores de proteínas	Estos genes probablemente codifican para proteínas, pero su función todavía es desconocida
Bases intergénicas	Todos los coronavirus tienen secuencias de siete bases intergénicas que están en la terminal 5′ de cada gen
Secuencia intergénica alterada (se muta)	El ARNm subgenómico que inicia en este punto no se sintetiza
Extremo 3′	Los genomas son poliadenilados
El RNA genómico aislado	Es infeccioso
Nucleocápside helicoidal	Tiene un diámetro de 9 a 11 nm
Superficie externa de la envoltura	Proyecciones ampliamente espaciadas en forma de palo de golf o de pétalo de 20 nm de longitud, sugestivas de una corona solar

Fuente: Decaro[15]

Genoma

En el cuadro I se presentan algunas características con respecto al genoma de los coronavirus.

Los coronavirus son los virus más grandes de ARN. Varios coronavirus se han secuenciado, incluyendo el virus del SARS. El orden de los genes es siempre el mismo.[22]

Mutación y recombinación

Los coronavirus tienen genomas grandes de ARN que se replican por replicasa/polimerasa codificadas por el virus. Las ARN polimerasas no tienen capacidad de corrección de lectura y típicamente tienen una tasa de error de casi 1 en 10 000 nucleótidos. El genoma de un coronavirus promedio es de aproximadamente 30 kb. Esto significa que habrá varias mutaciones en cada progenie del virus. También hay muchas mutaciones por supresión formadas en los coronavirus. Hay una alta frecuencia de recombinación en los coronavirus, lo cual no es típico de virus no segmentados de ARN. Esto podría deberse al modo discontinuo de la replicación de ARN en la que la secuencia iniciadora se sintetiza y luego el iniciador/polimerasa "salta" a otra hebra. Esta alta tasa de recombinación resulta en la rápida evolución del virus y en la formación de nuevas cepas.[23]

Descripción epidemiológica

Los coronavirus que afectan al ser humano (HCoV) producen cuadros clínicos que van desde el resfriado

común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves, como los ocasionados por los virus del SARS y del MERS.[18] El SARS se identificó por primera vez a finales del 2002 en Guangzhou (Guangdong, China), cuando provocó 8422 casos y 916 muertes en 29 países de los cincos continentes. Por consiguiente, se denominó la primera pandemia del siglo XXI.[7,8,9] El SARS ocasionó en 2003 más de 8000 casos en 27 países, con una letalidad de 10%, y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. Desde 2012 se notificaron 2499 casos de MERS-CoV en 27 países, con una letalidad de 34%; la mayoría de los casos se notificaron en Arabia Saudita.

Ahora bien, en relación con el nuevo coronavirus, que produce la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), su transmisión se produce a través de grandes gotas e inoculación directa.[24] El inicio de los síntomas del primer caso ocurrió el 8 de diciembre de 2019. El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida. Todos esos casos habían estado expuestos a un mercado mayorista de mariscos, pescados y animales vivos en la ciudad de Wuhan y entre ellos se incluían siete casos graves. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como agente causante del brote un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, es decir, un nuevo coronavirus, el cual se denominó como nuevo coronavirus del 2019 (2019-nCoV), cuya secuencia genética fue determinada y dada a conocer por las autoridades chinas el 12 de enero.[25] Este nuevo coronavirus causa manifestaciones respiratorias, digestivas y sistemáticas que afectan la salud humana[26,27,28] y al 10 de abril del 2020 había causado, aproximadamente, 1 650 210 casos de infección y más de 100 376 muertes.

Patogénesis

Este virus se transmite por medio de gotas en el aire que ingresan a la mucosa nasal. El virus se replica localmente en las células del epitelio ciliado, lo cual causa daño celular e inflamación.[3] Los síntomas más frecuentes de los casos hospitalizados fueron: fiebre, fatiga y tos seca, y el hallazgo radiológico más frecuente fueron los infiltrados pulmonares bilaterales (Cuadro II). El 10.1% de los pacientes presentaron síntomas digestivos (diarrea y náuseas) los días previos a presentar fiebre y disnea (ahogo o dificultad en la respiración). Después de la infección por un coronavirus se desarrolla un periodo de incubación que es de cinco días en promedio y se puede desarrollar la enfermedad incluso hasta 14 días después del contagio. Los primeros síntomas que se presentan después de la incubación son fiebre, dificultad respiratoria, tos, aumento de la frecuencia respiratoria, dolor muscular, fatiga, dolor de cabeza y diarrea. El virus puede infectar neumocitos tipos 2 y células epiteliales bronquiales ciliadas.[26,27,28] Se estima que solo el 20% de los casos desarrolla la enfermedad grave que comienza con insuficiencia respiratoria (falta de aliento) y que puede progresar rápidamente, siendo en muy pocos casos el desenlace fatal.

Cuadro II. Características clínicas y radiológicas de los casos hospitalizados

Características clínicas (signos y síntomas)	%
Fiebre	98.6
Tos	59.4
Astenia	69.6
Anorexia	39.9
Mialgias	34.8
Disnea	31.2
Tos con expectoración	26.8
Dolor de garganta	17.4
Diarrea	10.1
Náuseas	10.1
Mareo	9.4
Cefalea	6.5
Hallazgos radiológicos en el tórax: neumonía bilateral o patrón en vidrio esmerilado	100

Fuente: basada en el estudio de Wang, *et al*.[10]

Los coronavirus causan enfermedades respiratorias y entéricas en una variedad de animales. En los humanos, el principal sitio de replicación viral son las células epiteliales del tracto respiratorio y casi un tercio de los resfriados son causados por coronavirus. Los síntomas son similares a los del resfriado por rinovirus (rinorrea, dolor de garganta, cefalea, fiebre, escalofríos, etcétera) con un periodo de incubación de aproximadamente tres días. La diseminación viral está limitada por la respuesta inmune de muchos pacientes, pero esta inmunidad es de corto plazo. Los síntomas pueden durar por hasta una semana, dependiendo del paciente. Con frecuencia no hay síntomas aparentes y el paciente logra descamar el virus infeccioso. A diferencia de los

rinovirus, que no tienen envoltura, los coronavirus son inestables. La transmisión es por transferencia de secreciones nasales, por ejemplo, al estornudar. Los virus que infectan las células epiteliales del tracto entérico causan diarrea. Las infecciones por coronavirus son generalmente locales, pero pueden diseminarse. En los humanos, los virus están implicados en las infecciones de oído medio, en algunas neumonías en pacientes inmunosuprimidos y en miocarditis, pero, es mucho más severa en animales (por ejemplo, peritonitis felina infecciosa). Interesantemente, los coronavirus, que en el laboratorio pueden infectar células neurológicas, pueden causar una enfermedad en los roedores que es muy similar a la esclerosis múltiple, por lo que suele hipotetizarse que están implicados con la enfermedad humana; la desmielinización, una característica de la esclerosis múltiple en el modelo de los roedores, está ligada con la proteína S. La enfermedad resulta de similitudes moleculares en las que la respuesta inmune que tendría que dirigirse a la proteína S se dirige a la mielina. Sin embargo, aunque el virus se puede detectar en el cerebro de los pacientes, la evidencia con la esclerosis múltiple aún queda por comprobarse.

Mecanismo de transmisión del animal al humano

Los coronavirus son una familia de virus que causan infecciones en los seres humanos así como en una variedad de animales (aves y mamíferos, como camellos, gatos y murciélagos). Además de los camellos y murciélagos, los coronavirus afectan a diferentes especies de animales, como las infecciones por el coronavirus porcino, el virus de la diarrea epidémica porcina, el deltacoronavirus porcino (PDCoV), el virus de la bronquitis infecciosa (VBI) y el coronavirus del pavo. Estos coronavirus tienen un impacto significativo en la salud animal y causan un alto impacto económico en la producción animal.[29] En investigaciones posteriores se demostraron evidencias de que el SARS-CoV se originó a partir de la transmisión del gato civeta del Himalaya *(Civettictis civetta)*. Sin embargo, pueden existir otras especies de animales, principalmente murciélagos y mapaches *(Paguna larvata)*, que albergan el virus.[30,31] Estos animales podrían amplificar el virus y propagarlo a través de las secreciones y heces. Los coronavirus producen enfermedades de importancia económica en los animales domésticos que pueden ser letales; en animales silvestres establecen infecciones persistentes en sus hospedadores naturales. La forma en que se transmitió el virus de la fuente animal a los primeros casos humanos fue principalmente por el contacto directo con los animales infectados y se dio por la vía de secreciones respiratorias o material procedente del aparato digestivo. En estudios realizados en modelos animales con otros coronavirus se observó un tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas, el cual produce cuadros respiratorios y gastrointestinales.[22] Los virus humanos son difíciles de cultivar y, por lo tanto, tienen una caracterización más deficiente. La diseminación interespecies de coronavirus en nuevos hospedadores ocurre con frecuencia: el SARS-CoV y el MERS-CoV son los ejemplos más notables de infección interespecies hacia los humanos. El coronavirus bovino, el respiratorio canino, el dromedario y el humano OC43 provienen potencialmente del mismo ancestro común, lo que demuestra la flexibilidad viral para adaptarse a nuevos huéspedes. El SARS-CoV proviene de los murciélagos, mientras que el PDCoV de las aves. La identificación del SARS-CoV en murciélagos *Rhinolophid* condujo a investigaciones de coronavirus en humanos y en murciélagos. Luego del descubrimiento del MERS-CoV como agente zoonótico, fueron recientemente detectados los coronavirus NL63 y HKU1 como endémicos en humanos. Estudios recientes demuestran que los coronavirus de murciélagos fueron la fuente de muchos coronavirus humanos, incluidos SARS-CoV, HCoV-229E y NL63.[30] En un estudio multicéntrico en África, Asia y América Latina (Perú, Bolivia, Brasil y México), se colectaron muestras de animales y humanos, las cuales se analizaron para verificar la presencia de CoV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés). Se amplificaron dos fragmentos: uno de 434 pb de la ARN polimerasa (RdRp), correspondiente a nucleótidos (NT) y el otro de 332 pb de un péptido diferente, corriente debajo de la RdRp. La mayoría eran murciélagos y representó 282 especies de doce familias. En general, la proporción de individuos CoV positivos fue del 8.6% en murciélagos y del 0.2% en no murciélagos, siendo que más del 98% de todos los individuos positivos fueron murciélagos. Para demostrar que los murciélagos albergan mayor diversidad de CoV que otros mamíferos hospedadores, se han hecho análisis filogenéticos de los géneros *Alfa* y *Betacoronavirus,* los cuales se hallaron en los quirópteros. Se demostró el origen zoonótico de cuatro de los seis CoV humanos conocidos (HCV), tres de los cuales probablemente involucraron murciélagos: SARS-CoV, MERS-CoV y HCoV-229E.[31]

Cuadro III. Protocolos aprobados para el diagnóstico de laboratorio de 2019-nCoV

País	Institución	Genes diana
China	China CDC	*ORF1av* y *N*
Alemania	Charité	*RdRP, E, N*
Hong Kong	HKU	*ORF1b-nsp14, N*
Japón	Instituto Nacional de Enfermedades Infeccionas. Departamento de Virología III	Pancoronavirus y múltiples genes diana, glicoproteína de la envoltura
Tailandia	National Institute of Health	*N*
Estados Unidos	US CDC	Tres primeros de *N, RdRP*

China CDC: *Chinese Center for Disease Control and Prevention;* HKU: *The University of Hong Kong;* US CDC: *United States' Centers for Disease Control and Prevention*
Fuente: Corman *et al.*[34]

Zhang y Holmes han recomendado obtener muestras de coronavirus de murciélagos y pangolines u otras especies de la región de Hubei (origen de la pandemia de COVID-19) para ser analizados. Asimismo, se plantean algunas medidas que deben tomarse para prevenir futuras pandemias causadas por coronavirus, por ejemplo, la vigilancia de los coronavirus presentes en diferentes especies de mamíferos, la acción contra el tráfico ilegal de animales exóticos salvajes y la prohibición en los mercados de la venta de mamíferos y aves salvajes.[32]

Pruebas diagnósticas desarrolladas

Existe una RT-PCR del gen *RdRp* que detecta y amplifica una región conservada común a todos los betacoronavirus. Para un diagnóstico específico, al conocerse la secuencia genética del 2019-nCoV se han desarrollado varias RT-PCR para detectar regiones de 2019-nCoV a partir de muestras respiratorias (frotis nasofaríngeos y orofaríngeos, lavados nasofaríngeos, lavados broncoalveolares, aspirados traqueales y esputos) y suero.[4] Se dispone de reactivos comerciales de alguna de ellas, con protocolos aprobados para su realización (Cuadro III).[4,33]

Existen dos tipos de pruebas diagnósticas: 1) las basadas en la detección del virus (RNA o antígeno viral) y 2) las basadas en la detección de anticuerpos (inmunoglobulinas: IgM o IgG) frente al virus. La PCR basada en la detección de ácido ribonucleico del virus es la prueba de mayor uso para diagnosticar COVID-19. Se realiza habitualmente sobre una muestra nasofaríngea, necesita laboratorios especialmente equipados y detecta casos incluso en fase asintomática. Si fuera negativa, pero el cuadro clínico fuera sugestivo de COVID-19, debería repetirse.[35]

La prueba serológica de anticuerpos busca la presencia de proteínas específicas producidas en respuesta a la infección (IgM e IgG). Los anticuerpos detectados por esta prueba indican que la persona tiene una respuesta inmune al SARS-CoV-2, aunque la infección fuera asintomática. Es más económica y sencilla que la PCR y tienen gran utilidad epidemiológica y diagnóstica.[35] La mediana de detección de anticuerpos IgM es de 5 días (3-6 días), mientras que la IgG se detecta en 14 días (10-18 días) después del inicio de los síntomas. Esta prueba serológica no debe hacerse antes de los tres días tras el inicio de síntomas. En casos confirmados y probables la eficacia de detección por IgM es mayor que la de PCR después de 5.5 días de inicio de síntomas. La tasa de detección positiva aumenta significativamente (98.6%) cuando se combina la IgM con PCR para cada paciente en comparación con una sola prueba.[36]

Las pruebas serológicas son útiles para la confirmación de la respuesta inmunológica a la infección por un coronavirus. Para una interpretación óptima de los resultados lo adecuado sería la obtención de muestras de suero, una en la fase aguda de la enfermedad y transcurridas tres o cuatro semanas tras la infección. De momento, las pruebas serológicas disponibles no son específicas para el 2019-nCoV pero sí para los coronavirus. Por otro lado, las imágenes son fundamentales para evaluar la gravedad y la progresión de la COVID-19 y los radiólogos deben estar al tanto de las manifestaciones a partir de las imágenes. Se han descrito diversas características de las imágenes en síndromes similares que se asocian a COVID-19. La radiografía inicial de tórax en los individuos con SARS mostrará frecuentemente opacidades del espacio aéreo que son focales o multifocales, unilaterales y mal

definidas en las zonas pulmonares periféricas medias e inferiores, con una consolidación multifocal progresiva en un curso de seis a 12 días que afecta a uno o ambos pulmones. La tomografía conputarizada (TC) de tórax mostrará áreas de opacidad y consolidación en los segmentos implicados. El virus puede permanecer viable hasta 24 horas en superficies secas, pero pierde su infectividad con desinfectantes ampliamente disponibles como el Clorox y el formaldehído.[8]

Precauciones para personal de radiología

Los radiólogos están entre los trabajadores de la salud de primera línea que podrían estar expuestos a enfermarse de COVID-19. Las instalaciones de diagnóstico por imágenes deben tener pautas para tratar a los individuos con infección conocida o presunta de COVID-19. El nuevo SARS-CoV-2, que provoca la COVID-19, es altamente contagioso y se transmite principalmente a través de gotas respiratorias o al tocar una superficie o un elemento contaminado (es decir, un fómito) y llevarse las manos a la boca, la nariz o los ojos. Un conocimiento profundo de las rutas de transmisión del virus será esencial para la seguridad de los pacientes y los profesionales de la salud. Las gotas tienen el mayor riesgo de transmisión dentro de 91.44 cm, pero pueden viajar hasta 183 cm desde su fuente.[34] Para el propósito de diagnóstico por imágenes en individuos con NCIP, siempre que sea posible se debe utilizar equipo de radiografía portátil para limitar el transporte de los pacientes. Sobre la base de la experiencia con el SARS, el uso de un centro de radiografía por satélite y de equipo de radiografía dedicado puede disminuir el riesgo de transmisión de individuos infectados conocidos. Si un paciente necesita ser transportado a un departamento de radiología, debe usar una mascarilla quirúrgica durante el transporte hacia y desde el departamento. Las directrices de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades para la COVID-19 recomendaron la protección respiratoria con la mascarilla N95 probada o la mascarilla de alta cirugía N95. Además, las instrucciones de precaución contra las gotas recomiendan un equipo de protección personal adecuado, que incluye una bata de aislamiento desechable con características de resistencia a los líquidos, un par de guantes desechables con puños de cobertura de bata, protección ocular con gafas protectoras y probablemente una máscara facial con gafas protectoras. En un estudio de 254 miembros del personal médico que habían estado expuestos a SARS-CoV-2, el riesgo de transmisión de virus se redujo significativamente mediante el uso de gotas y precauciones de contacto.[37] Los pórticos de las máquinas de TAC y RM, las sondas de ultrasonido no invasivas, los manguitos de presión sanguínea, los mouses de las estaciones de visualización de imágenes y los teclados deben ser desinfectados después de cada contacto con los pacientes sospechosos. De acuerdo con la clasificación Spaulding de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y la *Food and Drug Administration* (FDA), estas superficies deben lavarse con agua y jabón o descontaminarse con un desinfectante de nivel bajo o intermedio, como una solución detergente a base de yodo, germicida, alcohol etílico o alcohol isopropílico. El personal de los servicios ambientales debe estar capacitado específicamente para la limpieza profesional de las superficies potencialmente contaminadas después de cada contacto con un paciente de alto riesgo.[38] Los departamentos de radiología deben ponerse en contacto con sus proveedores de equipo para encontrar el desinfectante más seguro para cada pieza de equipo en uso. Las instalaciones de imágenes de atención médica de varios países deben estar preparadas para la creciente incidencia de nuevos casos de COVID-19. Si se preparan adecuadamente, los miembros del personal del departamento de radiología pueden tomar mayores medidas para manejar el impacto del brote de COVID-19 en las instalaciones y el personal. El comité multidisciplinario debería reunirse para establecer directrices para el personal de las instalaciones de diagnóstico por imágenes, a fin de evitar que el virus se propague a través del contacto entre personas y del equipo del departamento. La aplicación de un plan sólido puede proporcionar protección contra una mayor transmisión del virus a los pacientes y al personal. Las características de imagen de la NCIP son sumamente inespecíficas y con mayor frecuencia son bilaterales, con una distribución subpleural y periférica, y van desde las opacidades de vidrio molido en formas más leves hasta las consolidaciones en formas más graves. Si se prepara adecuadamente, el personal del departamento de radiología puede tomar mayores medidas para gestionar el impacto del brote de COVID-19 en el departamento y en el personal. Se necesita una continua recopilación de datos y estudios epidemiológicos de mayor complejidad tanto para una gama completa de hallazgos de imágenes como para las rutas de transmisión.

Vacunas y terapéutica

Las vacunas vivas atenuadas provocan fuertes respuestas inmunológicas protectoras con bajo riesgo de

enfermedad, lo que da lugar a robustas herramientas que protegen la salud pública contra patógenos como el sarampión, el virus de la polio, paperas, viruela, herpes y rubeola. Es evidente que existen problemas de seguridad, como lo demuestra la reversión de la vacuna a la virulencia y el desarrollo de enfermedades graves y letales en un bajo porcentaje de vacunados. El actual entorno normativo de los Estados Unidos limita ahora el uso de vacunas con virus vivos atenuados por motivos de seguridad, lo que demuestra la necesidad de adoptar enfoques racionales que impidan la reversión a la virulencia. La alta conservación de las secuencias de nsp14 ExoN entre los coronavirus y la falta de ortólogos cercanos en las células sugiere que la nsp14 ExoN puede ser un objetivo prometedor para el diseño de virus vivos atenuados o terapéutica antiviral. Claramente, el estudio del fenotipo mutante de ExoN en la patogénesis y como enfoque racional para desarrollar vacunas vivas atenuadas resistentes a la reversión proporciona una potencial estrategia de respuesta rápida para controlar futuras enfermedades emergentes de coronavirus en humanos y animales domésticos. Los regímenes de tratamiento actuales para el SARS-CoV incluyen la ribavirina, un análogo de los nucleósidos que induce la mutagénesis letal de otros virus de ARN, como el virus de la poliomielitis, el virus de la fiebre aftosa y el virus de la hepatitis C, entre otros.[39,40,41,42] Sin embargo, no se ha determinado su mecanismo preciso de acción contra los coronavirus y la alta fidelidad de replicación del TW MHV y el SARS-CoV en el cultivo celular sugiere que las terapias de extinción viral inducida por fármacos que son empleadas contra otros virus de ARN podrían no ser tan eficaces contra los coronavirus.[43,44] Algunos investigadores mencionan una posible recalcitrancia de los coronavirus a los ARN mutágenos y que al menos en el cultivo celular el SARS-CoV tolera un aumento de 16.5 veces en la frecuencia de sustitución, mientras que un aumento de dos a seis veces en la frecuencia de mutación es suficiente para causar la mutagénesis letal del virus de la poliomielitis en el cultivo celular.[43,44,45] Además, la ribavirina es claramente ineficaz contra el virus del SARS adaptado al ratón y parece exacerbar la enfermedad, lo que sugiere que la actividad del ExoN en los virus de tipo silvestre puede reducir la eficacia de este importante antiviral.[46] La elevada conservación de las secuencias de nsp14 ExoN entre los coronavirus y la falta de ortólogos cercanos en las células sugiere que el nsp14 ExoN podría representar un objetivo prometedor para el diseño y el desarrollo de medicamentos antivirales y plantea la posibilidad de que un solo medicamento dirigido a ExoN pueda ser eficaz contra múltiples coronavirus, incluidos posibles virus zoonóticos que surjan en el futuro, similares al SARS-CoV de murciélagos. Sin embargo, aunque numerosos ejemplos de virus desarrollan resistencia a los fármacos, un fármaco acompañante de ExoN en un tratamiento combinado no solo atenuaría la patogénesis al alterar las tasas de error, sino que también impediría la reversión de otros compuestos en el coctel. La investigación del potencial de las mutaciones dirigidas por ExoN como estrategia universal para construir vacunas y antivirales vivos atenuados y a prueba de reversión de coronavirus, parece ampliamente relevante. Actualmente se están realizando estudios que investigan la patogénesis de los mutantes de ExoN en modelos animales, junto con su sostenibilidad como candidatos a la vacuna. Aunque se ha intentado la terapia antiviral, el tratamiento de los resfriados por coronavirus sigue siendo sintomático. La probabilidad de transmisión se puede reducir al llevar a cabo medidas higiénicas. Actualmente no se dispone de vacunas.[41,47,48,49,50,51,52]

Conclusión

La OMS declaró al coronavirus como una pandemia de preocupación internacional y, como ya mencionamos, lo denominó enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Posteriormente, el Grupo de Estudio de Coronavirus le asignó al virus el nombre de SARS-CoV-2. El enfoque de intervención de COVID-19 debe hacerse bajo la óptica de *One Health*; esto, si se tiene en cuenta que animales tan importantes como el murciélago o el pangolín tienen pocos estudios de prevalencia para identificar la presencia del SARS-CoV-2. Si se fortalece la vigilancia de estos animales se puede intervenir de manera importante su ocurrencia en la población de humanos susceptibles. Esto se puede lograr al entender que este COVID-19 es una enfermedad zoonótica. Por tanto, es necesario fortalecer los sistemas de salud pública de los países que tengan la presencia de este virus a partir de integrar la comprensión de las relaciones entre el animal-hospedador, humano-susceptible y medio ambiente, un manejo único interdisciplinario, buena comunicación y coordinación, con unas políticas de salud pública robustas. Por último, también es necesario identificar los coronavirus en las poblaciones animales con el fin de entender y controlar el riesgo de transmisión zoonótica, lo que ha dado lugar al descubrimiento de numerosas especies en diferentes animales. Por esto, los profesionales

de la salud, especialmente los de la medicina humana y veterinaria, deben estar atentos ante esta nueva zoonosis viral que se originó en animales, pero que se transmite también entre seres humanos, principalmente por vía respiratoria. La característica de los coronavirus para saltar de una especie a otra lleva a predecir que el SARS-CoV-2 no será el último que lo haga. Los coronavirus de animales pueden recombinarse para originar nuevos coronavirus que pudiesen representar amenazas de pandemia. En este sentido las investigaciones de diferentes áreas (medicina, bioquímica, virología, biología molecular, genética) del coronavirus SARS-CoV-2 son vitales para estar preparados para el futuro.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9
2. Millán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: the 2019 novel Coronavirus (COVID-19). Infectio. 2020;24(3):1-6. doi: 10.22354/in.v24i3.848
3. Tyrrell DAJ, Myint SH. Coronaviruses. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th Edition. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
4. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Geneve: WHO. Disponible en https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports
5. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92:1-9. doi: 10.1002/jmv.25685
6. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. Antiviral Res. 2017;137:82-92. doi: 10.1016/j.antiviral.2016.11.006
7. Rodriguez-Morales AJ, Bonilla-Aldana DK, Balbin-Ramon GJ, Paniz-Mondolfi A, Rabaan A, Sah R, et al. History is repeating itself, a probable zoonotic spillover as a cause of an epidemic: the case of 2019 novel Coronavirus. Infez Med. 2020;28(1):3-5.
8. Mattar S, González M. Zoonotic emergence of coronavirus: A potential public risk for Latin America. Rev MVZ Cordoba. 2018;23(3):6775-7. doi: 10.21897/rmvz.1408
9. Lam TTY, Shum MHH, Zhu HC, Tong YG, Ni XB, Liao YS, et al. Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. Nature. 2020;1-19. doi: 10.1038/s41586-020-2169-0
10. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet. 2020;395:470-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30185-9
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China 2019. N Engl J Med. 2020;382:727-733 doi: 10.1056/NEJMoa2001017
12. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. N Engl J Med. 2020;382:970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468
13. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;1-3. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9
14. Xinhuanet.com. Novel coronavirus may spread via digestive system: experts [Internet]. Feb 1, 2020. Disponible en http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/02/c_138749620.htm
15. Decaro N. Alphacoronavirus. The Springer index of viruses. En: Tidona C, Darai G, editors. The Springer Index of Viruses. New York, NY: Springer; 2011. pp: 371-83. doi: 10.1007/978-0-387-95919-1_56
16. Woo PCY, Wang M, Lau SKP, Xu H, Poon RWS, Guo R, et al. Comparative analysis of twelve genomes of three novel group 2c and group 2d coronaviruses reveals unique group and subgroup features. J Virol. 2007;81:1574-85. doi: 10.1128/JVI.02182-06
17. Lau SKP, Woo PCY, Yip CCY, Fan RYY, Huang Y, Wang M, et al. Isolation and Characterization of a Novel Betacoronavirus Subgroup A Coronavirus, Rabbit Coronavirus HKU14, from Domestic Rabbits. J Virol. 2012;86:5481-96. doi: 10.1128/JVI.06927-11
18. Lau SKP, Poon RWS, Wong BHL, Wang M, Huang Y, Xu H, et al. Coexistence of Different Genotypes in the Same Bat and Serological Characterization of Rousettus Bat Coronavirus HKU9 Belonging to a Novel Betacoronavirus Subgroup. J Virol. 2010;84:11385-94. doi: 10.1128/JVI.01121-10
19. Woo PCY, Lau SKP, Lam SCF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus J Virol. 2012;86(7):3995-4008. doi: 10.1128/JVI.06540-11

20. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA. 2020;323(8):707-708. doi:10.1001/jama.2020.0757
21. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of Pneumonia of Unknown Etiology in Wuhan China: the Mystery and the Miracle. J Med Virol. 2020;92(4):401-402. doi: 10.1002/jmv.25678
22. Castillo MS, Clinica CJ. Coronavirus, gripes y síndrome respiratorio agudo grave (SARS). Anales de Pediatría. 2005;62:6-11.
23. Chan-Yeung M, Xu RH. SARS: epidemiology. Respirology. 2003;8 Suppl: S9-14. doi: 10.1046/j.1440-1843.2003.00518.x
24. GenBank. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. GenBank: MN908947.3. Jan 23, 2020. Disponible en http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/MN908947.3 [Consultado el 7 de febrero de 2020].
25. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395:565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
26. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
27. Liu SL, Saif L. Emerging Viruses without Borders: The Wuhan Coronavirus. Viruses. 2020;12(2). doi: 10.3390/v12020130
28. Chamings A, Tiffanie MN, Vibin J, Michelle W, Klaassen M, Soren A. Detection and characterisation of coronaviruses in migratory and non-migratory Australian wild birds. Scientific Reports. 2018;8:5980. doi: 10.1038/s41598-018-24407-x
29. Tyrrell DAJ, Cohen S, Schlarb JE. Signs and symptoms in common colds. Epidemiol Infect. 1993;111:143-56. doi: 10.1017/s0950268800056764
30. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81
31. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL. Pathways to zoonotic spillover. Nat Rev Microbiol. 2017;15(8):502-10. doi: 10.1038/nrmicro.2017.45
32. Zhang YZ, Holmes EC. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. Cell. 2020;181:1-5. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.035
33. Kudagammana HDWS, Thevanesam V, Chu DKW, Eriyagama NB, Peiris JSM, Noordeen F. Coronaviruses in guano from Pteropus mediusbats in Peradeniya, Sri Lanka. Transbound Emerg Dis. 2018;65:1122-4. doi: 10.1111/tbed.12851
34. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). How COVID-19 Spreads. Page last reviewed: April 13, 2020. Disponible en https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fabout%2Findex.html
35. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Euro Surveill. 2020;25(3):2000045. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045
36. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Clin Infect Dis. 2020;1-28. doi: 10.1093/cid/ciaa310
37. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S. Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. Am J Roentgenol. 2020;28:1-5. doi: 10.2214/AJR.20.22969
38. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. Am J Infect Control. 2007;35(10 Suppl 2):65-164. doi: 10.1016/j.ajic.2007.10.007
39. Seto WH, Tsang D, Yung RW, Ching TY, Ng TK, Ho M, et al.; Advisors of Expert SARS group of Hospital Authority. Effectiveness of precautions against droplets and contact in prevention of nosocomial transmission of severe acute respiratory syndrome (SARS). Lancet. 2003;361(9368):1519-20. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13168-6
40. Mirza SK, Tragon TR, Fukui MB, Hartman MS, Hartman AL. Microbiology for radiologists: how to minimize infection transmissionin the radiology department. Radiographics. 2015;35:1231-44. doi: 10.1148/rg.2015140034
41. Crotty S, Cameron CE, Andino R. RNA virus error catastrophe: direct molecular test by using ribavirin. Proc Natl Acad Sci USA. 2001;98:6895-900. doi: 10.1073/pnas.111085598
42. Crotty S, Maag D, Arnold JJ, Zhong W, Lau JY, Hong Z, et al. The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen. Nat Med. 2000;6:1375-9. doi: 10.1038/82191
43. Pfeiffer JK, Kirkegaard K. A single mutation in polio-virus RNA-dependent RNA polymerase confers resistance to mutagenic nucleotide analogs via increased fidelity. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:7289-94. doi: 10;100(12):7289-94
44. Pfeiffer JK, Kirkegaard K. Ribavirin resistance in hepatitis C virus replicon-containing cell lines conferred by changes in the cell line or mutations in the replicon RNA. J Virol. 2005;79:2346-55. doi: 10.1128/JVI.79.4.2346-2355.2005
45. Eckerle LD, Lu X, Sperry SM, Choi L, Denison MR. High fidelity of murine hepatitis virus replication is decreased in nsp14 exoribonuclease mutants. J Virol. 2007;81:12135-44. doi: 10.1128/JVI.01296-07
46. Eckerle LD, Becker MM, Halpin RA, Li K, Venter E, Lu X, et al. Infidelity of SARS-CoV Nsp14-exonuclease mutant virus replication is revealed by complete genome sequencing. PLoS Pathog. 2010;6:1000896. doi: 10.1371/journal.ppat.1000896

47. Day CW, Baric R, Cai SX, Frieman M, Kumaki Y, Morrey JD, et al. A new mouse-adapted strain of SARS-CoV as a lethal model for evaluating antiviral agents in vitro and in vivo. Virology. 2009;395:210-22. doi: 10.1016/j.virol.2009.09.023
48. Gwaltney JM Jr. Virology and immunology of the common cold. Rhinology. 1985;23:265-71.
49. Myint S, Johnstone S, Sanderson G, Simpson H. An evaluation of 'nested' RT-PCR methods for the detection of human coronaviruses 229E and OC43 in clinical specimens. Mol Cell Probes. 1994;8:357-64. doi: 10.1006/mcpr.1994.1052
50. Sanchez CM, Jimenez G, Laviada MD, Correa I, Suñé C, Bullido MJ, et al. Antigenic homology among coronaviruses related to transmissible gastroenteritis virus. Virology. 1990;174:410. doi: 10.1016/0042-6822(90)90094-8
51. Schmidt OW, Allan ID, Cooney MK, Foy HM, Fox JP. Rises in titers of antibody to human coronaviruses OC43 and 229E in Seattle families during 1975–1979. Am J Epidemiol. 1986;123:862. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114315
52. Spaan W, Cavanagh D, Horzinek MC. Coronaviruses: structure and genome expression. J Gen Virol. 1988;69:2939. doi: 10.1099/0022-1317-69-12-2939

Cómo citar este artículo:

Zaragoza-Martínez F, Lucho-Constantino GG, Barrales-Cureño HJ. Panorama de la situación actual con respecto al coronavirus. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2: S152-163.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Para entender el SARS-CoV-2: un análisis de la pandemia actual

Understanding SARS-CoV-2: an analysis of the current pandemic

Gustavo Inzunza-Cervantes[1], José Manuel Ornelas-Aguirre[2], Jorge Jacob Trujillo-García[1] y Alibe Natanai Peña-Valenzuela[3]*

Resumen

A fines de diciembre de 2019, se informó en Wuhan (China) sobre un grupo de pacientes con "neumonía atípica" de etiología viral. Ahora sabemos que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es provocada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, que produce una enfermedad aguda con predilección respiratoria y de elevada contagiosidad, cuyo origen es resultado de una selección natural entre especies. La Organización Mundial de la Salud declaró este evento como una emergencia de salud pública de interés global. La presentación clínica es diversa y se manifiesta en personas asintomáticas o con enfermedad leve autolimitada del tracto respiratorio superior hasta aquellas que desarrollan una neumonía intersticial progresiva y grave, con evolución a insuficiencia multiorgánica y muerte. No se cuenta a la fecha con tratamiento específico. Las medidas epidemiológicas de distanciamiento social, lavado de manos y uso de equipo de protección personal disminuyen la diseminación de este virus entre la población. Esta revisión tuvo la finalidad de hacer una descripción de la información existente acerca del SARS-CoV-2 y la pandemia de COVID-19 que permita al personal de salud comprender mejor el origen, la epidemiología, el cuadro clínico, el diagnóstico y los tratamientos experimentales actuales para esta nueva enfermedad, para lo cual se realizó una evaluación de la información bibliográfica con los términos coronavirus, COVID-19 y SARS-CoV-2 en las bases de datos especializadas en idioma inglés y español.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Coronavirus; Pandemias*

Abstract

In late December 2019, a group of patients with "atypical pneumonia" of viral etiology was reported in Wuhan, China. We now know that coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the new coronavirus SARS-CoV-2 that produces an acute disease with respiratory predilection and high contagiousness, whose origin is the result of natural selection between species. The World Health Organization declared this event as a public health emergency of global concern. The clinical presentation is diverse, from asymptomatic or mildly self-limiting upper respiratory tract disease to the development of severe and progressive interstitial pneumonia with the development of multiple organ failure and death. To date there is no specific treatment. Epidemiological measures of social distancing, hand washing and the use of personal protective equipment reduce the spread of this virus in the population. The aim of this review was to describe the existing information about SARS-CoV-2 and the COVID-19 pandemic, which allows health personnel to better understand the origin, epidemiology, clinical evolution, diagnosis, and current experimental treatments for this new disease. Therefore, it was carried out an evaluation of the bibliographic information with the terms coronavirus, COVID-19, and SARS-CoV-2 in the specialized databases in English and Spanish.

Keywords: *Coronavirus Infections; Coronavirus; Pandemics*

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Noroeste, Hospital de Especialidades No. 2 "Luis Donaldo Colosio Murrieta", Servicio de Medicina Interna; [2]Universidad de Sonora, Escuela de Medicina, Departamento de Ciencias de la Salud; [3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 1, Coordinación Clínica de Educación e Investigación en Salud. Ciudad Obregón, Sonora, México

Correspondencia:
*Gustavo Inzunza Cervantes
E-mail: gusinzunza@live.com.mx

Fecha de recepción: 03/04/2020
Fecha de aceptación: 13/04/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000128

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S164-174
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Desde sus inicios, la humanidad se ha visto afectada por agentes infecciosos condicionantes de infecciones que han originado epidemias.[1] Entre estas enfermedades destacan las infecciones virales, las cuales en las últimas décadas han cruzado los límites entre especies y, por lo tanto, han originado enfermedades nuevas, como la actual pandemia por el COVID-19, que se ha convertido en una emergencia de salud global.[2,3] Se desconoce el origen de este nuevo virus, pero la teoría más aceptada sugiere que se originó en animales salvajes (murciélagos y pangolines) y pasó después a los humanos por medio de un huésped intermediario.

Durante décadas, los coronavirus humanos habían sido considerados patógenos intrascendentes por ser causantes de infecciones respiratorias altas leves o cuadros enterales,[4] hecho modificado en el reciente siglo con el surgimiento de infecciones virales pandémicas, dado que en las dos últimas décadas los coronavirus han ocasionado tres pandemias a gran escala: el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés: *Severe Acute Respiratory Syndrome*),[5] el síndrome respiratorio del medio oriente (MERS: *Middle East Respiratory Syndrome*) y recientemente la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), provocada por el SARS-CoV-2.[6]

El comportamiento clínico y la acelerada diseminación de esta nueva enfermedad ha puesto en alerta a la comunidad médica mundial y ha generado una situación de alarma en la mayoría de las naciones del mundo, así como en las instituciones de salud, el personal de la salud, los científicos, las universidades, los centros de investigación, la industria farmacéutica y la población en general, lo cual ha originado una creciente necesidad de comprender esta nueva enfermedad. Por tal motivo, nos propusimos realizar una revisión del conocimiento científico actual de esta nueva enfermedad por coronavirus a partir de la información existente.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliohemerográfica acerca de los términos *coronavirus, COVID-19* y *SARS-CoV-2* en las siguientes bases de datos: MedLine (PubMed; www.ncbi.nlm.nih.gov), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO; www.scielo.org), *ScienceDirect* (www.sciencedirect.com), *Índice de Revistas Médicas Latinoamericanas* (IMBIOMED; www.imbiomed.com.mx) y las compilaciones incluidas en *Journal of the American Medical Association* (JAMA; www.jamanetwork.com), *New England Journal of Medicine* (NEJM; www.nejm.org), *The Lancet* (www.thelancet.com), *Nature* (www.nature.com) y *Science* (www.sciencemag.org), durante el periodo comprendido entre 2018 y 2020 en los idiomas inglés y español. Para la selección de los artículos se tomó en cuenta que tuvieran entre sus objetivos abordar empíricamente el origen, las características clínicas, los métodos diagnósticos y los tratamientos disponibles para la infección por SARS-CoV-2 y en específico lo relacionado con la enfermedad COVID-19. Se excluyeron los estudios en los que la metodología y la selección de los sujetos de estudio no eran claras. Adicionalmente, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos para identificar otros que no se hubieran encontrado en las bases de datos consultadas. Se consideró que existía alguna diferencia o asociación cuando los estudios reportaban un valor de $p < 0.05$ (cuando se comparaban proporciones, tasas o promedios) o intervalos de confianza que no contenían la unidad.

Definición de la enfermedad

La enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19 (*CO* hace referencia a *corona*, *VI* a *virus, D* a *disease,* que en inglés significa *enfermedad* y *19,* que se refiere al año en que apareció por primera vez: *2019*) es una infección viral aguda emergente causada por el virus SARS-CoV-2, inicialmente conocido como *coronavirus humano 2019* (HCoV-19),[7,8] que produce infección respiratoria aguda de gran contagiosidad y que, en algunos casos, provoca neumonía intersticial grave; tiene una mortalidad de leve a moderada. La enfermedad se descubrió en personas que acudieron a un mercado de mariscos en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019.[9]

Antecedentes

En diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan, China, informó acerca de una serie de casos de pacientes con neumonía atípica de etiología desconocida. La mayoría de los casos tenían el antecedente de exposición común a un mercado mayorista de mariscos y animales.[10] Los resultados de la secuenciación del genoma viral, lanzados el 10 de enero de 2020, mostraron que el brote de neumonía estaba relacionado con un nuevo coronavirus, llamado en ese momento *coronavirus 2019 (*2019-nCoV), cuya secuencia genética es homóloga a la del coronavirus que causa el SARS.[11] En enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la

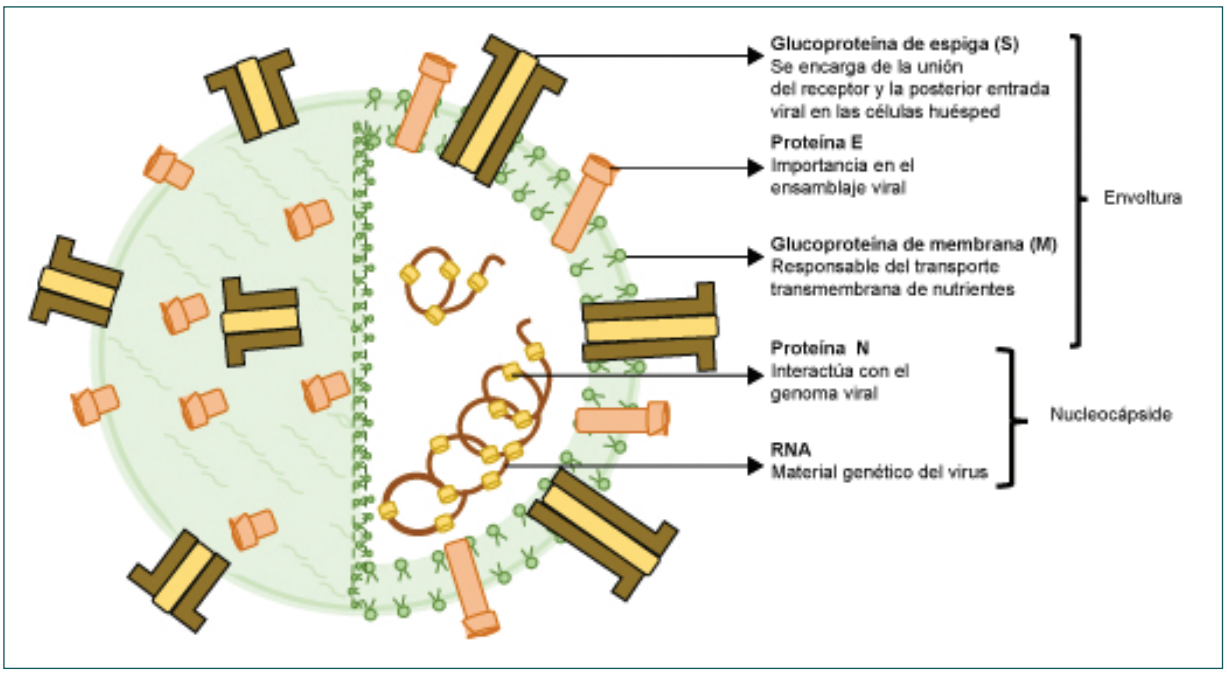


Figura 1. Proteínas estructurales del SARS-CoV-2.

alerta sanitaria internacional y fue hasta el 11 de marzo del mismo año cuando declaró el brote como una pandemia global.[12]

Taxonomía del nuevo SARS-CoV-2

La familia *Coronaviridae* es una subfamilia de virus ARN monocatenarios positivos. Se dividen en cuatro géneros: *Alfa, Beta, Delta* y *Gamma,* de los cuales se sabe que los coronavirus *Alfa* y *Beta* infectan al ser humano.[13,14] Estructuralmente son virus esféricos de 0.1 a 0.16 μm de diámetro, con espigas grandes en forma de corona alrededor del virión, con una nucleocápside;[11,15] la información genética del virus está codificada en ARN de cadena sencilla en sentido positivo, que pueden ser inmediatamente traducidos por la célula hospedera, a diferencia del ARN viral negativo, que es complementario del ARNm y, por lo tanto, debe convertirse en ARN positivo por una AR polimerasa antes de la traducción.[16]

Los coronavirus humanos (hCoV) de acuerdo con el grado de patogenicidad y virulencia se pueden dividir en poco o altamente patógenos. Los hCoV de baja patogenicidad (hCoV-229E, hCoV-OC43, hCoV-NL63 y hCoV-HKU) infectan el tracto respiratorio superior y causan enfermedades respiratorias leves, similares al resfriado común, a diferencia de los hCoV altamente patógenos, como el SARS-CoV, causante del SARS, y el MERS-CoV, causante del MERS, los cuales provocan predominantemente infecciones de vías respiratorias inferiores y neumonías intersticiales.[17]

El coronavirus SARS-CoV-2 supone una nueva versión de esta familia de virus. Es el séptimo coronavirus aislado y capaz de provocar infecciones en humanos; su genoma codifica cuatro proteínas estructurales: la proteína S *(spike protein)*, la proteína E *(envelope)*, la proteína M *(membrane)* y la proteína N *(nucleocapsid)*.[10] La proteína S se encarga de la unión del receptor y la posterior entrada viral en las células huésped. Las glucoproteínas M y E desempeñan un papel importante en el ensamblaje viral y la proteína N es necesaria para la síntesis de ARN.[18] Existen otras 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral, como la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN (Fig. 1).[19]

Estructura del coronavirus SARS-CoV-2, donde se observa la nucleocápside conformada por RNA viral y la proteína N, su envoltura que describe las distintas proteínas estructurales que posee (S, E y M) y que se asemejan a una corona solar

Se ha postulado que este virus fue fabricado por manipulación genética; sin embargo, no existe evidencia científica que apoye este hecho.[20] Su aparición pudo haber existido en dos escenarios que pueden

explicar de manera plausible el origen del SARS-CoV-2: 1) selección natural en un huésped animal antes de la transferencia zoonótica y 2) selección natural en humanos después de la transferencia zoonótica.[20]

La evidencia actual sugiere que dada la similitud del SARS-CoV-2 con los coronavirus del SARS-CoV es probable que los murciélagos sirvan como reservorios definitivos, ya que el genoma del SARS-CoV es 96% idéntico al coronavirus del murciélago; la enfermedad sería después transmitida a alguna especie animal (huésped intermediario) de consumo humano, con lo cual se desarrollaría una transferencia zoonótica.[20] El virus después desarrollaría las características genómicas del huésped (mutaciones en la proteína espiga adecuada para unirse al receptor ACE2 humano) a través de la adaptación y transmisión no detectada de humano a humano.[20]

Transmisión viral

Los coronavirus infectan una variedad de especies huésped de vertebrados, incluidos los humanos (Fig. 2).[17]

Teoría de origen del virus SARS-CoV-2 a través un mecanismo de selección natural interespecie, mediante una selección natural en un huésped animal antes de la transferencia zoonótica al ser humano.

Transmisión de animal a humano

El origen primario y más probable de esta nueva enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es animal. El modo en que pudo transmitirse este virus de los animales al humano ya se mencionó. Todo apunta al contacto directo con los animales infectados o sus secreciones.[10,21]

Transmisión de humano a humano

La vía de transmisión más probable del SARS-CoV-2 es por contacto directo, a través de secreciones en aerosol que contienen partículas de alrededor de 5 μm de diámetro, en distancias cortas (de 1.5 a 2 metros) y por contacto directo en artefactos o superficies contaminados por dichas secreciones.[22,23]

Está en discusión la permanencia y vitalidad del virus SARS-CoV-2 en diferentes superficies. Por ejemplo, Doremalen *et al.* han sugerido que puede permanecer de forma estable y viable en acero inoxidable y plástico entre seis y siete horas. Más aún, en ese mismo trabajo de investigación los autores observaron

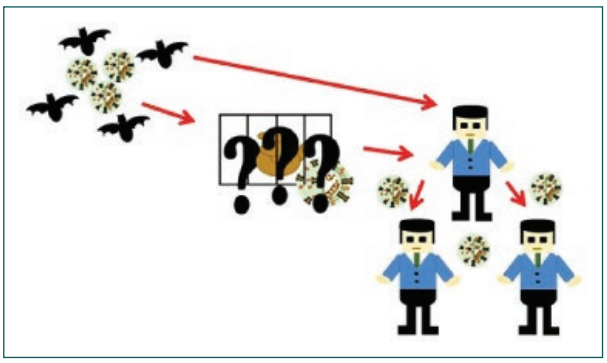


Figura 2. Ilustración de la manera como el SARS-CoV-2 se transfiere del animal al humano.

que el virus en aerosol puede permanecer flotando en el aire de una a tres horas, dependiendo del flujo de aire y de si es un espacio abierto o cerrado. Se requieren nuevos estudios que confirmen este hecho.[24] Aunque se ha detectado el virus en heces de personas enfermas, no existe un consenso sobre la trasmisión por la ruta fecal; se requieren nuevos estudios para dar respuesta a esta hipótesis.[4,10,25]

Patogenia de la enfermedad

El periodo de incubación promedio varía entre cinco y seis días, con un rango que va desde 0 hasta 24 días.[26,10] Presenta una tasa de transmisión aproximada de dos a tres personas *(R0)* por cada caso confirmado y una tasa de letalidad de, aproximadamente, 4%.[12]

La patogenia de la COVID-19 aún no se comprende.[27] Se ha observado que el SARS-CoV-2 presenta tropismo por las células de diferentes órganos y sistemas ricos en enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que es común en el tracto respiratorio inferior.[10,13] Este hallazgo muestra que la patogénesis subyacente del virus es infectar el epitelio respiratorio humano a través de la vía de unión a la proteína S-ACE2,[11] lo cual produce principalmente cuadros respiratorios y gastrointestinales. La enzima ACE2 es una proteína de superficie en células de riñón, vasos sanguíneos, corazón y alveolares tipo 2 en los pulmonares (AT2).[28]

Ciclo viral del SARS-CoV-2

Cuando se inicia el proceso de infección, el virus penetra al interior de la célula huésped por endocitosis, donde el genoma viral se libera como un ARN monocatenario en el citoplasma. Posteriormente, se inicia la producción de poliproteínas virales mediante los

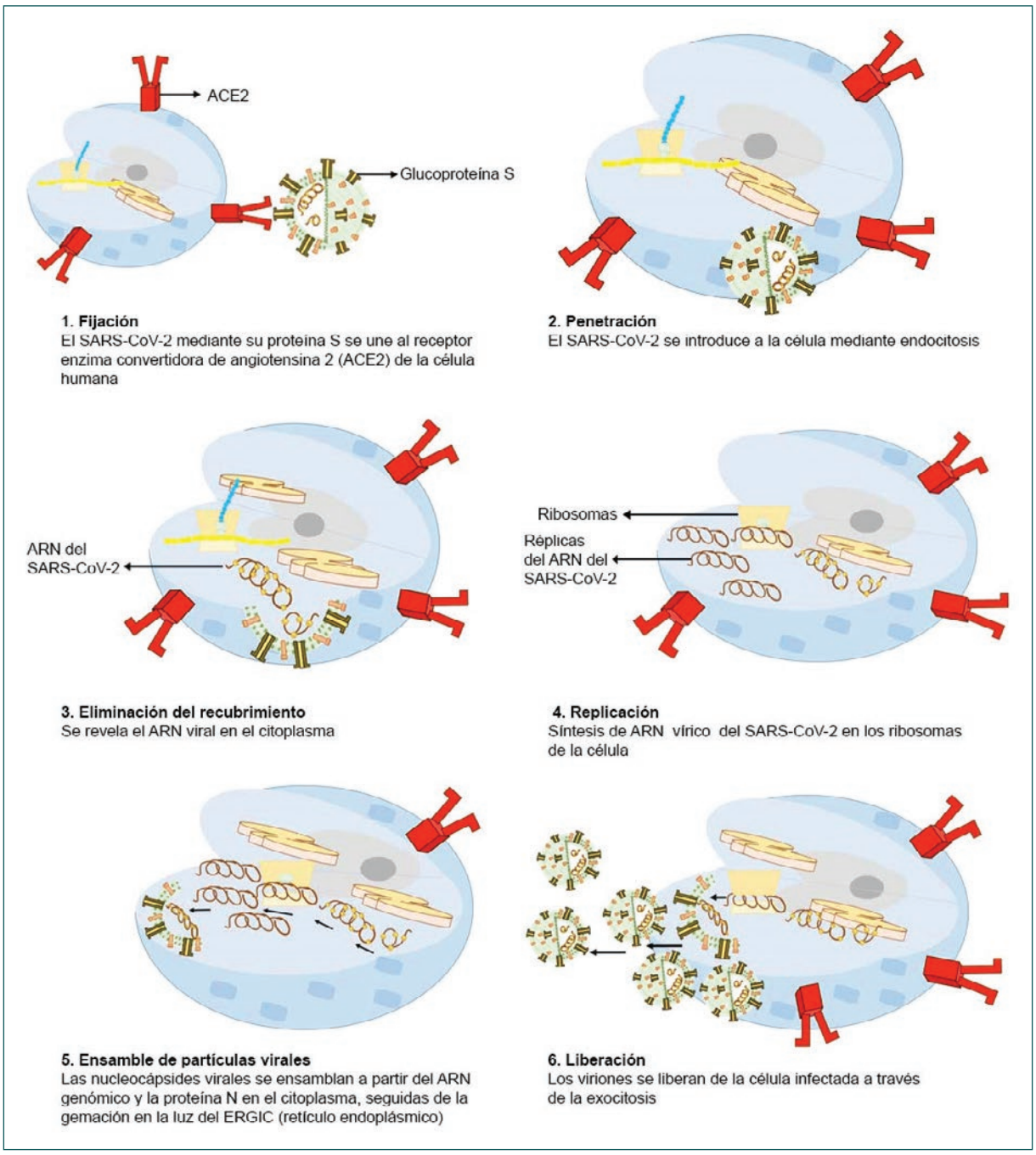


Figura 3. Proceso de infección del SARS-CoV-2 en humanos.

ribosomas del huésped. Las proteínas de replicación viral resultantes reclutan el ARN positivo a los diferentes compartimentos de la membrana subcelular, donde ensamblan a los complejos de replicación viral funcionales (VRC); este proceso va seguido de la gemación en la luz del retículo endoplásmico. Al final, los nuevos viriones se liberan de la célula infectada a través de exocitosis (Fig. 3).[12,13]

Resumen del ciclo replicativo del virus SARS-CoV-2 en una célula humana en el que se esquematiza: 1) una etapa inicial extracelular determinada por el tropismo de la proteína S a receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 en la superficie de las células humanas, 2) la introducción del virus a la célula por endocitocis, 3) la eliminación del recubrimiento viral, 4) la replicación viral por acción sobre los

ribosomas del huésped, 5) el ensamblaje de las partículas virales y 6) la liberación de nuevos virus mediante exocitosis

De forma similar a como ocurre con el SARS-CoV, este nuevo virus produce una enfermedad inflamatoria pulmonar asociada a una tormenta de citocinas, caracterizada por un incremento de IL-1beta, interferón, IP-10, MCP-1, IL-4 e IL-10, donde la causa se desconoce.[29]

Epidemiología de la enfermedad

Hasta el día 9 de abril de 2020, se habían reportado 1 541 336 casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 en el mundo, con un número total de defunciones de 94 306 (letalidad global del 5%). Después de tres meses de iniciada la pandemia mundial, la curva de acumulación de pacientes afectados ha mantenido una morfología lineal. Esta situación ha sido favorecida por una elevada capacidad de transmisibilidad del virus y un periodo de incubación lo suficientemente largo como para que una persona pueda haber cambiado de continente antes de desarrollar la enfermedad. Aún no se ha alcanzado el pico máximo de la enfermedad, que todavía puede llegar a ser más alto, dado que existen muchos sujetos que no han iniciado con la sintomatología y el virus sigue esparciéndose por el mundo.

Cuadro clínico de la infección por SARS-CoV-2

El síndrome clínico producido por el virus SARS-CoV-2 es inespecífico. Se ha reportado la presencia de fiebre (87%), tos (67%) y fatiga (38%), como los signos cardinales de la enfermedad, mientras que la diarrea (4%) y los vómitos (5%) son raros en la mayoría de los pacientes; asimismo, solo un tercio de estos experimenta dificultad respiratoria, que puede ser desde leve hasta severa.[30] Algunos pacientes presentan otros síntomas, como mialgias, cefalea y odinofagia.[31]

Los síntomas clínicos aparecen de dos a 14 días después de la exposición al virus. Se ha reportado que algunos pacientes pueden no desarrollar síntomas, o que estos pueden ser tan leves que pasan desapercibidos.[9] Clínicamente, la enfermedad afecta más a varones adultos en edad media (50 a 60% de los casos), con enfermedades asociadas (hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) o con hábito de tabaquismo positivo.[22] La afección a niños es baja y rara vez de intensidad grave. Por este motivo se ha sugerido que este grupo de edad puede ser transmisor de la enfermedad, porque pasa inadvertida en ellos.

En general, se produce enfermedad leve por SARS-CoV-2 hasta en un 81% de los casos. Su tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de dos semanas. Menos del 15% se asocia al desarrollo de neumonía y si acaso ocurre, será de intensidad leve con dolor precordial y sin disnea.[32]

Una enfermedad grave por SARS-CoV-2 se presenta en el 5% de los casos[32] y se caracteriza por un cuadro de insuficiencia respiratoria con disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30 por minuto, saturación de oxígeno en sangre ≤ 93%, presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado < 300 o infiltrados pulmonares en más del 50% de los casos dentro de las primeras 24 a 48 horas; si es el caso, se tendrá la necesidad de ingresar a una unidad de cuidados intensivos por la necesidad de ventilación mecánica asistida, atención de choque séptico o disfunción orgánica múltiple.[11] Los factores de riesgo para enfermedad grave siguen siendo inciertos y se suman a las comorbilidades ya comentadas: la edad avanzada, cualquier estado de inmunosupresión y el cáncer.[33]

Diagnóstico de SARS-CoV-2

Actualmente, para establecer el diagnóstico se requiere de la asociación de datos epidemiológicos, manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y características radiológicas de ambos campos pulmonares cuando se sospecha de neumonía viral.[11] Los estudios de imagen de tórax muestran una afectación intersticial (patrón en vidrio esmerilado) de predominio periférico. Respecto a los estudios tomográficos, se observan patrones inespecíficos y áreas de consolidación segmentarias bilaterales, aunque un estudio de imagen normal no descarta la infección.[34]

Indicaciones para hacer la prueba de SARS-CoV-2

En un escenario de transmisión comunitaria sostenida y generalizada se debe realizar la detección de infección por SARS-CoV-2 en las siguientes situaciones:[23]

A. Toda persona con cuadro clínico de infección respiratoria aguda que se encuentre hospitalizada o que cumpla criterios de ingreso hospitalario.
B. Toda persona con cuadro clínico de infección respiratoria aguda de cualquier gravedad que pertenezca a alguno de los siguientes grupos: (a)

personal sanitario o relacionado a la salud, (b) otros servicios esenciales (policía, bomberos, administrativos de hospital, etcétera).

Después de una valoración clínica individual, se podrá considerar la realización de la prueba diagnóstica para SARS-CoV-2 en personas especialmente vulnerables que presenten un cuadro clínico de infección respiratoria aguda, independientemente de su gravedad. La base del diagnóstico para nuevos virus es la prueba de reacción en cadena de la transcriptasa inversa-polimerasa (RT-PCR).[35] Las muestras recomendadas para el diagnóstico se obtienen directamente del tracto respiratorio superior mediante la obtención de exudado nasofaríngeo u orofaríngeo y del tracto respiratorio inferior mediante lavado broncoalveolar, obtención de esputo (cuando es posible) o aspirado endotraqueal, especialmente en pacientes con enfermedad respiratoria grave.[23]

Manejo de casos de infección de SARS-CoV-2

A las personas que presenten síntomas leves se les indicará que contacten con sus servicios de salud o a los teléfonos habilitados, dependiendo de los protocolos establecidos por la autoridad sanitaria de cada país. Está indicado el aislamiento domiciliario por un periodo no menor a 14 días desde el inicio de los síntomas, siempre que el cuadro clínico se haya resuelto. El seguimiento y el alta serán supervisados por un médico de atención primaria o de acuerdo con el protocolo establecido.[23] Algo muy importante en la prevención de la diseminación de la enfermedad en la comunidad es la identificación y vigilancia de los contactos (familiares, amigos, compañeros de trabajo, etcétera) con quienes tuvo relación el enfermo antes del inicio del cuadro clínico.

Los casos sospechosos y confirmados que requirieron de ingreso hospitalario podrán recibir atención domiciliaria bajo aislamiento, siempre que su situación clínica lo permita, a pesar de que la prueba de PCR siga siendo positiva y hasta que se obtenga un resultado de laboratorio negativo.[23]

Definiciones operativas

Se considera como caso positivo de COVID-19 a toda persona de cualquier edad con enfermedad respiratoria leve o grave con fiebre, tos u odinofagia y resultado de prueba de PCR positiva para SARS-CoV-2. Asimismo, es un caso sospechoso todo enfermo con infección respiratoria leve o grave con fiebre, tos u odinofagia y cuya prueba diagnóstica para SARS-CoV-2 no sea concluyente. En estos casos se enviarán las muestras al centro de diagnóstico de referencia para una segunda prueba. Un caso negativo se define en el supuesto de un individuo con infección respiratoria leve o grave con fiebre, tos u odinofagia y cuyo resultado de la prueba de PCR para SARS-CoV-2 sea negativo.[23]

Prevención de contagio por SARS-CoV-2

Las actividades preventivas para el SARS-CoV-2 deben incluir medidas de contención y mitigación de la enfermedad, como aumentar los cuidados higiénicos y de limpieza, el distanciamiento social, la prevención de transmisión por gotas microscópicas al hablar, estornudar o toser (inclusive con el uso de mascarillas), así como el uso de medidas de aislamiento y seguimiento de los contactos y el tratamiento oportuno de los enfermos.[22,23]

Para el caso de las medidas de distanciamiento social, se sugiere el aislamiento de las poblaciones infectadas, la suspensión de reuniones masivas y el aumento de las medidas epidemiológicas preventivas en los lugares de trabajo. Esto se considera una excelente estrategia que permite interrumpir la cadena de transmisión de persona a persona, reducir la intensidad de la epidemia y vuelve más lento el aumento de los casos.[36]

Otra estrategia fundamental consiste en el uso de alcohol etílico al 70% para la desinfección de áreas pequeñas y utensilios; también se puede utilizar hipoclorito de sodio al 0.5% (equivalente a 5000 ppm). Para la limpieza y desinfección de elementos textiles se recomienda lavar con detergente a máquina con agua caliente a una temperatura entre 60 y 90 °C.

El equipo de protección personal contempla la higiene respiratoria al toser o estornudar, el lavado frecuente de manos con agua y jabón, el uso de batas estériles, gafas de protección y, en situaciones de alto riesgo de infección, el uso de un respirador N95 o superior. El uso de las mascarillas para la población en general es controvertido y se sugiere solo para personal de salud que esté en contacto cercano con enfermos de COVID-19 o que los cuide.[9,37] Reportes recientes recomiendan su uso solo en espacios cerrados y hospitales, y no en espacios abiertos.[38,39]

Tratamiento

Debido a que el SARS-CoV-2 es un virus de reciente aparición, no existe un tratamiento específico. Actualmente, la terapia de COVID-19 es sintomática, se

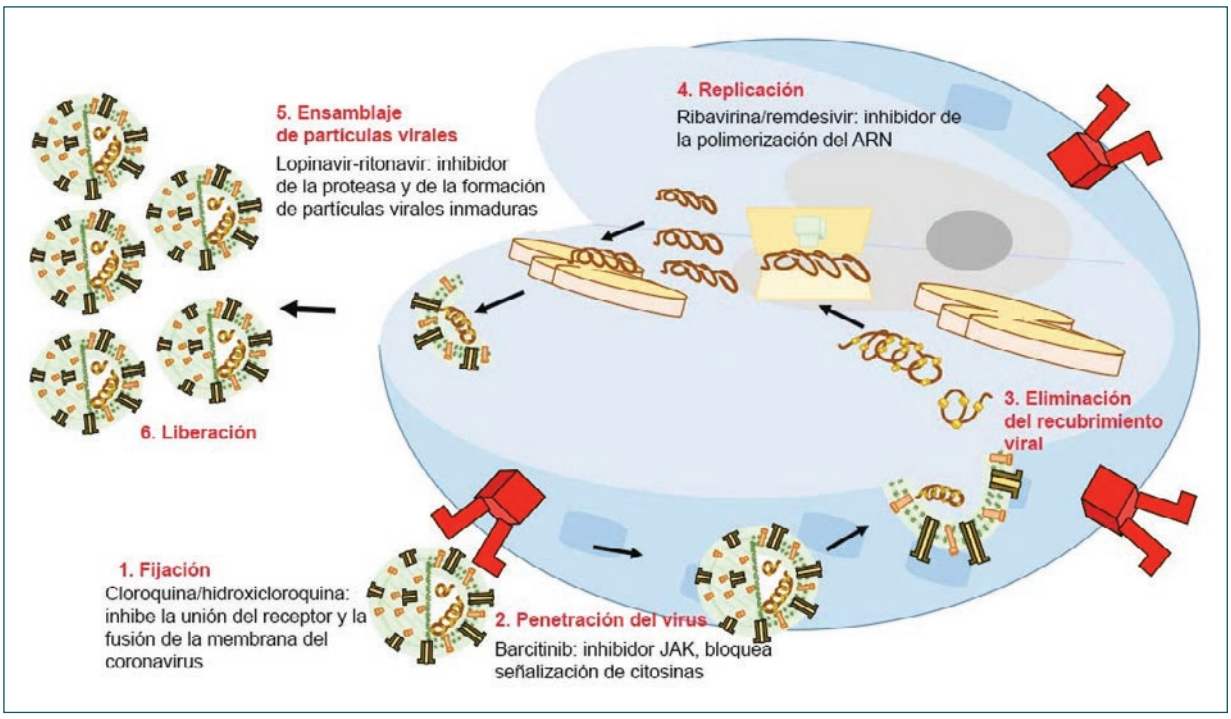


Figura 4. Mecanismo de acción de los principales antivirales contra el SARS-CoV-2.

da atención ante las complicaciones y se usa terapia ventilatoria asistida en los casos en los que la saturación de oxígeno es baja.[40] Se encuentran en estudio diversos agentes antivirales para combatir la enfermedad, lo que ha llevado al empleo de diversas combinaciones con baricitinib, lopinavir-ritonavir, remdesivir, arbidol, interferón alfa-2b humano, hidroxicloroquina y azitromicina. Hasta la fecha no existe alguna vacuna que sea efectiva para prevenir la infección (Fig. 4).[22]

Mecanismo de acción de los principales antivirales contra el SARS-CoV-2 que pueden afectar: 1) la fijación del virus a la célula, 2) el ingreso del virus a la célula, 3) la eliminación del recubrimiento del virus dentro de la célula, 4) la inhibición de la replicación viral, 5) la descripción de los principales agentes farmacológicos en uso actual y en protocolo de estudio. En la imagen se describen los principales sitios de acción respecto del ciclo vital del virus SARS-CoV-2.

El baricitinib se ha utilizado por su efecto antiinflamatorio y su posible capacidad para reducir la entrada del virus a las células epiteliales. El lopinavir-ritonavir es un inhibidor de la proteasa que puede inhibir las proteasas virales; se ha utilizado a dosis de 400/100 mg dos veces al día por la vía oral; sin embargo, estudios recientes en pacientes graves no han demostrado beneficio respecto a la mejoría clínica, reducción de la mortalidad o disminución de la carga viral. El remdesivir es un análogo de nucleósido que puede bloquear la síntesis de nucleótidos virales para detener la replicación de ARN viral;[41] actualmente se encuentra bajo estudio.[32] El arbidol es un fármaco antiviral de amplio espectro, inhibidor de la entrada viral en las células huésped y que ha sido utilizado contra el virus de la influenza.[20] El interferón alfa-2b humano es un fármaco antiviral de amplio espectro que se usa para el tratamiento de infecciones por virus de la hepatitis B. Se recomienda su uso asociado a lopinavir-ritonavir como terapia antiviral en adultos y se ha iniciado un ensayo clínico para probar su eficacia. Las guías de práctica clínica de China recomiendan nebulización con IFN-alfa 2b a dosis de 100 000 a 200 000 UI/kg para casos leves y de 200 000 a 400 000 UI/kg para casos graves, dos veces al día durante un lapso de cinco a siete días.[42] La hidroxicloroquina es un fármaco utilizado para el tratamiento del paludismo que demostró su eficacia en la epidemia ocurrida en China. Este fármaco inhibe la unión del receptor ACE-2 y la fusión con la membrana del coronavirus, con lo que ejerce una influencia negativa en el proceso de fusión del virus y el endosoma al elevar el pH endosómico y al interferir con la glucosilación de la enzima convertidora de angiotensina 2.[41,32] Recientes estudios han sugerido que el tratamiento con

hidroxicloroquina se asocia significativamente a una reducción o desaparición de la carga viral en pacientes con infección por SARS-CoV-2, principalmente si se asocia al uso de azitromicina.[43]

El manejo actual de la infección grave por SARS CoV-2 se basa fundamentalmente en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) e incluye las estrategias para la conservación de líquidos y electrolitos en pacientes sin choque, el uso de antibióticos empíricos para la colonización bacteriana agregada, ventilación pulmonar asistida, posición de prono y, en casos con hipoxemia refractaria, el uso de oxigenación por membrana extracorpórea.[33]

El uso de corticoides no se recomienda, sin embrago, pueden ser útiles para disminuir el riesgo de mortalidad en el caso de enfermos con SDRA, choque séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y cuando exista broncoespasmo con sibilancias.[27] En caso de ser necesario, se recomienda utilizar metilprednisolona intravenosa (de 1 a 2 mg/kg/día) durante tres a cinco días, pero no durante periodos prolongados.[44,45]

Desarrollo de anticuerpos terapéuticos para SARS-CoV-2

Actualmente, están bajo investigación diversas patentes biológicas con información sobre anticuerpos con potencial terapéutico o diagnóstico.[41]

Conclusión

El SARS-CoV-2 produce en el ser humano una infección respiratoria aguda (COVID-19). Su origen es controvertido y la explicación más aceptada es que se trata de un virus originado por una mutación natural interespecie, lo cual deja como poco probable lo propuesto por otras teorías. Su presentación clínica varía y se manifiesta en personas asintomáticas con enfermedad leve y autolimitada del tracto respiratorio o en aquellas que presentan una neumonía progresiva grave, con desarrollo de insuficiencia multiorgánica y muerte. El diagnóstico es clínico y por laboratorio con una prueba de PCR específica. No se cuenta a la fecha con tratamiento específico; sin embargo, se utilizan diversas combinaciones de fármacos que han demostrado algún grado de eficacia para detener la evolución de la enfermedad al inhibir la replicación viral y los síntomas. Otras medidas que son útiles para disminuir la propagación de la enfermedad son el aislamiento de los enfermos, el distanciamiento social, el lavado de manos, el uso de equipo de protección personal y la vigilancia de los contactos.

El abordaje debe ser multidisciplinario y apegado a información basada en evidencia para la contención de los brotes epidémicos, lo cual alienta el desarrollo de investigaciones terapéuticas que permitan encontrar un tratamiento eficaz y una vacuna efectiva y segura en corto tiempo.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Moreno-Sánchez F, Coss-Rovirosa MF, Alonso-de León MT, Elizondo-Ochoa A. Las grandes epidemias que cambiaron al mundo. An Med (Mex). 2018;63(2):151-6.
2. Pan American Health Organization/World Health Organization. Epidemiological Update Novel coronavirus (COVID-19) Risk assessment for the Americas. PAHO/WHO; 28 Febrauary 2020. Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache: ve0nXcqsEI4J: https://www.paho.org/en/file/61292/download%3Ftoken%3DjMrgHx0e+and cd=2 and hl=en and ct=clnk and gl=mx
3. Ramos C. Covid-19 : la nueva enfermedad causada por un coronavirus. Salud Pública de México. 2020;62(2):225-7. Disponible en: http://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11276/11857
4. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. JAMA. 2020 Mar 11. doi: 10.1001/jama.2020.3786. [Epub ahead of print]
5. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1620):1-12.
6. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3.

7. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin D, Li S, Liu S, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. Lancet. 2020;395(10228):949-50.
8. Bender I. Mensajes y acciones importantes para la prevención y el control del COVID-19 en las escuelas. Nueva York: UNICEF; 2020. pp: 1-14. Disponible en: https://www.unicef.org/media/65851/file/Key%20Messages%20and%20Actions%20for%20COVID-19%20Prevention%20and%20Control%20in%20Schools_Spanish.pdf
9. Desai AN, Patel P. Stopping the Spread of COVID-19. JAMA. 2020;323(15):1516. doi: 10.1001/jama.2020.4269
10. Fernández-Bretón E, García San Miguel-Rodríguez Alarcón L, Monge-Corella S, Parra-Ramírez L, Pérez-Olaso O, Ortega-Rivera A et al. Informe técnico: enfermedad por coronavirus, COVID-19. España: Ministerio de Sanidad; 6 de marzo de 2020. Disponible en: https://fundacionio.com/wp-content/uploads/2020/03/Informe_Tecnico_COVID19-6-marzo-2020.pdf
11. Wang M, Zhou Y, Zong Z, Liang Z, Cao Y, Tang H, et al. A precision medicine approach to managing Wuhan Coronavirus pneumonia. Precision Clinical Medicine. 2020;3(1):14-21.
12. Zhang L, Lin D, Sun X, Curth U, Drosten C, Sauerhering L, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α-ketoamide inhibitors. Science. 2020. Publicado el 20 de marzo 2020. doi: 10.1126/science.abb3405
13. Paules C, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections - more than just the common cold. JAMA. 2020;223(8):707-8.
14. De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. Curr Top Microbiol Immunol. 2018;419:1-42.
15. Rabi F, Al-Zoubi M, Kasasbeh G, Salameh DM. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019 : What We Know So Far. Pathog. 2020;9(231):1-15.
16. Peña C, Faúndes N. Introducción a la Virología I. Bol Micol. 2018;33(2):10-6.
17. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017;39:529-39.
18. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. Viruses. 2019;11(59):1-28.
19. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. Rev Mex Pediatr. 2019;86(6):213-8.
20. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry FG. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020. Publicado el 17 de marzo, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9
21. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-74.
22. Trilla A. Un mundo, una salud : la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. Med Clin (Barc). 2020;154(5):175-7.
23. Ministerio de Sanidad. Procedimiento de actuación frente a casos de infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). Madrid, España: Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias; 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Procedimiento_COVID_19.pdf
24. Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Niacin Compared with Ezetimibe. N Engl J Med. 2020;362(11):1046-8.
25. Xiang S, Kim Y, Ying P, Hong L, Tek O, Yen M, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. Jama. 2020;e1-e3.
26. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Switzerland: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf
27. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med. 2020;180(7):934-943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
28. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. Lancet. 2020;395(10223):e30-1.
29. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
30. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. Int J Antimicrob Agents. 2020:55(6);105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948
31. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020;382:929-36.
32. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. J Antimicrob Chemother. 2020;75(7). doi: 10.1093/jac/dkaa114
33. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. JAMA. 2020. doi:10.1001/jama.2020.3633
34. Zhou Z, Guo D, Li C, Fang Z, Chen L, Yang R, et al. Coronavirus disease 2019: initial chest CT findings. Eur Radiol. 2020. doi: 10.1007/s00330-020-06816-7
35. Sharfstein J, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.3864
36. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? Lancet. 2020;395(10228):931-4.
37. Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling B. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. Lancet Respir Med. 2020;8(5):434-436. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30134-X

38. MacIntyre CR, Seale H, Dung TC, Hien NT, Nga PT, Chughtai AA. A cluster randomised trial of cloth masks compared with medical masks in healthcare workers. BMJ Open. 2015;5:e006577.
39. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EEP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud. Washington, D.C.: OPS/OMS; 2020. Disponible en: https://www.paho.org/es/documentos/requerimientos-para-uso-equipos-proteccion-personal-epp-para-nuevo-coronavirus-2019-ncov
40. Xie Z. Pay attention to SARS-CoV-2 infection in children. Pediatr Investig. 2020;4(1):1-4.
41. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases. ACS Cent Sci. 2020;6(3):315-31.
42. Grupo interdisciplinario inter sociedades y cátedras. Recomendaciones conjuntas para el manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. Montevideo, Uruguay: Ministerio de Salud Pública de Uruguay; 2020. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/recomendaciones-conjuntas-para-manejo-clinico-infeccion-sarscov-2
43. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
44. Calvo C, García-López Hortelano M, de Carlos- Vicente JC, Vazquez-Martínez JL; Grupo de trabajo de la Asociación Española de Pediatría para el brote de infección por Coronavirus, colaboradores con el Ministerio de Sanidad. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el «nuevo coronavirus» SARS-CoV-2. An Pediatr (Barc). 2020;92(4):241.e1–241.e11. doi: 10.1016/j.anpedi.2020.02.001
45. Chen Z, Fu J, Shu Q, Chen Y, Hua C, Li F, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr. 2020;16(3):240-246. doi: 10.1007/s12519-020-00345-5

Cómo citar este artículo:

Inzunza-Cervantes G, Ornelas-Aguirre JM, Trujillo-García JJ, Peña-Valenzuela AN. Para entender el SARS-CoV-2: un análisis de la pandemia actual. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2: S164-174.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

COVID-19, implicaciones para el recién nacido. Revisión de la literatura

COVID-19, implications for the newborn. Literature review

Alejandra Sánchez-Cruz[1], Eunice López-Muñoz[2] y Leovigildo Mateos-Sánchez[1]*

Resumen

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2, desconocido hasta diciembre de 2019, cuando se reportó el brote de neumonías virales en Wuhan, China. Dado que diferentes grupos de edad son susceptibles a la infección, incluyendo los recién nacidos, el objetivo de este artículo es revisar la literatura científica disponible en la base de datos PubMed en idioma inglés hasta el 21 de abril de 2020, sobre los aspectos epidemiológicos y clínicos en recién nacidos con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2, así como las recomendaciones para su manejo. En general, los síntomas en los recién nacidos son más leves (incluso pueden ser asintomáticos) y, en comparación con los adultos, el pronóstico más favorable. Sin embargo, se requieren precauciones especiales para reducir el potencial de transmisión madre-hijo y reducir la posibilidad de complicaciones en los neonatos sintomáticos.

Palabras clave: *Infecciones por coronavirus; Recién nacido; Neonatología; Diagnóstico; COVID-19*

Abstract

COVID-19 is an infectious disease caused by the coronavirus called SARS-CoV-2, which was unknown until in December 2019, when the outbreak of viral pneumonia in Wuhan, China, was reported. Since different age groups are susceptible to this infection, including newborns, the objective of this article is to review scientific literature published in English language and available in PubMed database until April 21, 2020, related to epidemiological and clinical aspects in newborns with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection, as well as the recommendations for their management. In general, symptoms in newborns are milder (may even be asymptomatic) and compared to adults, their prognosis is more favorable. However special precautions are required to reduce the potential mother-to-child transmission, and to reduce the possibility of complications in symptomatic neonates.

Keywords: *Coronavirus Infections; Infant, newborn; Neonatology; Diagnosis; COVID-19*

En diciembre de 2019, diversas instituciones de salud en Wuhan, provincia de Hubei en China, reportaron grupos de pacientes con neumonía de etiología desconocida por lo que se inició una investigación clínica, epidemiológica y etiológica.[1] Los síntomas de los primeros casos reportados fueron fiebre, tos seca, disnea y cefalea, e incluso datos clínicos y radiológicos de neumonía que, en ocasiones, progresó a falla respiratoria y muerte.[1] Se sospechó que la causa de la enfermedad era un virus, debido a la elevación de la temperatura corporal, la disminución del conteo de linfocitos, los infiltrados pulmonares visibles en las

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Eunice López Muñoz
E-mail: astridkaryme2001@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 27/04/2020
Fecha de aceptación: 09/06/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000129

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S175-186
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

radiografías de tórax y la no mejoría ante el tratamiento con antibióticos por tres días.[2] El 7 de enero de 2020, las autoridades de salud en China confirmaron que el brote se asociaba con el nuevo coronavirus 2019-nCoV,[3] mismo que fue renombrado como SARS-CoV-2, dada la similitud en el 79.6% de su secuencia genética con el coronavirus responsable del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), mientras que al cuadro clínico se le denominó como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).[4] Los coronavirus son virus envueltos de ácido ribonucleico (RNA) de sentido positivo no segmentados, de la orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronaviridae*, que se dividen en 4 géneros (α-/β-/δ-/γ-CoV) y se encuentran ampliamente distribuidos en humanos, otros mamíferos (por ejemplo, camellos, vacas, gatos y murciélagos) y pájaros.[5] En raras ocasiones los coronavirus animales pueden infectar al ser humano, transmitirse entre la gente y causar enfermedades respiratorias, intestinales, hepáticas y/o neurológicas.[2,6] El SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV y el MERS-CoV, son beta coronavirus y pueden producir infecciones severas de vías respiratorias con potencial fatal.[7] Ambos, el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2, interactúan con el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) a través de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), una enzima que a nivel fisiológico contrarresta o impide la activación de RAAS, pero que también funciona como uno de los receptores virales. La expresión de ACE2 ocurre predominantemente en células alveolares tipo II del pulmón, aunque también está presente en otros tejidos, incluyendo la cavidad oral y el tracto gastrointestinal.[8] Ambos virus activan la respuesta inmunológica y desencadenan la secreción de citocinas inflamatorias y quimiocinas en las células endoteliales vasculares pulmonares, por lo que la cascada o tormenta de citocinas ha sido postulada como el mecanismo que causa falla orgánica.[9]

Se sabe que el SARS-CoV-2 se dispersa principalmente por medio de gotas producidas por las vías respiratorias de personas infectadas, que pueden ser inhaladas de manera directa o entrar en contacto con boca, nariz y ojos de otra persona; sin embargo, no se puede descartar la transmisión fecal-oral, ya que se ha detectado ácido ribonucleico (RNA) del virus en muestras fecales de pacientes.[10] Van Doremalen *et al*.[11] mostraron que el SARS-CoV-2 puede permanecer viable e infeccioso por horas en aerosol y por días en superficies, dependiendo del inóculo. El periodo de incubación reportado es de 1 a 14 días con un promedio de 5.1 días (intervalo de confianza al 95% [IC 95%]: 4.5-5.8) y el 97.5% de los casos que desarrollaron síntomas los presentaron a los 11.5 días (IC 95%: 8.2-15.6) de la infección.[12] El número básico de reproducción (R_0), es decir el número de casos esperado, directamente producido por una persona en una población susceptible a infección, es de 2.2 (IC 95%: 1.4-3.9).[11]

Como consecuencia de la transmisión humano a humano, el brote de la enfermedad creció, a pesar de los intentos por contenerla, hasta dispersarse por todo el mundo en un periodo muy corto, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la COVID-19 como pandemia el 11 de marzo de 2020.[13] Hasta el 24 de abril de 2020, el virus había infectado a más de dos millones y medio de personas en el mundo y ocasionado 181 938 muertes,[14] con las respectivas consecuencias médicas, sociales y económicas.

Dado que las mujeres embarazadas y los recién nacidos son población vulnerable, se han reportado diversas series de casos para evaluar si el embarazo constituye un factor de riesgo adicional para la infección, y se ha tratado de documentar si existe transmisión vertical o la posibilidad de transmisión del virus al neonato al momento del nacimiento y durante la lactancia. La literatura disponible hasta el momento sugiere que el riesgo de enfermedad, tratamiento y pronóstico es similar en mujeres embarazadas frente a las no embarazadas.[15,16] Sin embargo, la presencia de infección por SARS-CoV-2 puede asociarse con una mayor tasa de complicaciones, tanto maternas como fetales y neonatales; por ejemplo: mayor ingreso materno a unidades de cuidados intensivos (particularmente ante la presencia de comorbilidad, como la obesidad),[17] pérdida gestacional, sufrimiento fetal, parto pretérmino y dificultad respiratoria neonatal,[18,19,20] aunque el impacto preciso del SARS-CoV-2 en el feto y el neonato sigue siendo incierto.[21,22] Tomando en consideración la experiencia obtenida en infecciones durante el embarazo por SARS-CoV y MERS-CoV,[5,15] se han propuesto diversas estrategias tanto para reducir la posibilidad de transmisión viral al neonato, como para efectuar el diagnóstico y manejo oportuno de un recién nacido cuya madre tenga sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2. El objetivo de este artículo es revisar la literatura disponible sobre los aspectos epidemiológicos y clínicos en recién nacidos con sospecha o confirmación de COVID-19, así como las recomendaciones para su manejo.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa sobre las características epidemiológicas y clínicas de COVID-19 en el

periodo neonatal. Se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed hasta el 21 de abril de 2020. Se utilizaron las palabras clave *COVID-19* o *SARS-CoV-2* y *newborn* o *neonate* o *neonatology*, y se incluyeron todos los artículos publicados en idioma inglés (sin discriminar por tipo de diseño), en cuyos resúmenes se abordaran tópicos relacionados con aspectos epidemiológicos y clínicos de los neonatos ante la sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2. Se localizaron 187 referencias y/o resúmenes que fueron evaluados por tres investigadores independientes. Se eliminaron 114 repetidos, 15 que no abordaban aspectos neonatales y 11 que se encontraban en otro idioma, por lo que se revisaron 47 artículos a texto completo.

Revisión

Factores de riesgo

Diferentes grupos de edad son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, siendo reportados hasta la fecha diversos casos de neonatos con COVID-19.[23] Aunque existe un riesgo teórico de transmisión vertical dada la alta expresión de ACE2 en placenta,[15,24] la evidencia disponible para confirmar la posible transmisión *in utero* es limitada, pues la gran mayoría de las muestras de líquido amniótico de mujeres que fueron positivas para infección por SARS-CoV-2, así como de cordón umbilical, exudado nasal, exudado faríngeo, jugo gástrico y exudado anal de sus neonatos, se han reportado como negativas para el virus.[25,26,27,28,29,30] Sin embargo, sí se han detectado anticuerpos IgM, IgG (aunque estos pudieron haber cruzado la placenta, o bien ser falsos positivos) y citocinas elevadas en recién nacidos de madres con infección por SARS-CoV-2,[31,32,33] e incluso algunos casos de neonatos positivos para el virus, sugiriendo la posibilidad de transmisión vertical frente a posnatal.[22] Alzamora *et al*.,[34] reportaron el caso de un neonato que se obtuvo mediante cesárea, y que ameritó intubación y soporte ventilatorio por 12 horas, aun cuando la radiografía de tórax fue normal. El neonato tenía el antecedente de madre con COVID-19 severa, sin embargo, aun cuando no se realizó pinzamiento de cordón tardío, se evitó el contacto piel a piel y se le aisló de inmediato para evitar la transmisión viral por contacto con la madre, no obstante, resultó positivo para RNA de SARS-CoV-2 en muestras de exudado nasofaríngeo tomadas 16 horas después del nacimiento, y anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 negativos, por lo que no se puede descartar infección posnatal. Además, debe tomarse en consideración que la ruptura de la barrera placentaria en el *abruptio placentae* o durante la hemorragia materno-fetal puede incrementar el riesgo de transmisión del virus y/o anticuerpos IgM a la circulación fetal.[22]

Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 materna no ha sido asociada con mayor riesgo de prematurez *per se*, aunque la severidad del cuadro clínico (neumonía) o las complicaciones maternas pueden asociarse con mayor riesgo de parto pretérmino, restricción de crecimiento intrauterino, ruptura de membranas y óbito,[30] lo que puede llevar al obstetra a tomar la decisión de interrumpir el embarazo de manera prematura.[22] De acuerdo a la experiencia con SARS-CoV y MERS-CoV, los neonatos pretérmino pudieran tener un riesgo más elevado de adquisición posnatal de la infección dada la inmadurez de su sistema inmune.[22]

Cuadro clínico

La infección por SARS-CoV-2 puede ir de una infección asintomática hasta dificultad respiratoria severa en neonatos y niños.[23] Wang *et al*.,[35] sugirieron que el cuadro clínico de COVID-19 en población infantil puede clasificarse de forma similar a la del adulto, de acuerdo con la presencia o no de síntomas; es decir, puede ser asintomático, leve/moderado y severo. En general, los síntomas reportados en los recién nacidos suelen ser más leves y el pronóstico más favorable al compararlos con los de los adultos.[29,36]

Las características clínicas de los neonatos, y en especial de los prematuros, no son específicas, por lo que deben monitorearse de manera continua el estado general (letargia y cianosis), los signos vitales (la temperatura corporal puede estar elevada, normal o baja; taquicardia), los síntomas respiratorios (aleteo nasal, dificultad respiratoria, quejido espiratorio, taquipnea, apnea, estertores y tos), los síntomas gastrointestinales (hiporexia, vómito, diarrea y distensión abdominal)[29,35,37] y dérmicos (moteado cutáneo).[38] Los recién nacidos pretérmino han mostrado datos de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) y neumonía con signos de sepsis o coagulopatía, por lo que requieren ventilación mecánica no invasiva y antibióticos.[22,39]

Los estudios de laboratorio, al igual que los datos clínicos, pueden ser inespecíficos, con leucocitos aumentados, normales o disminuidos, linfocitos disminuidos, trombocitopenia leve, así como niveles elevados de proteína C reactiva, procalcitonina, creatin fosfocinasa fracción MB, fosfatasa alcalina, alanino aminotransferasa,

aminotransferasa y deshidrogenasa láctica.[20,30,35,37] También se ha demostrado coinfección con otros virus, como influenza A o B, sincitial respiratorio, citomegalovirus y con *Mycoplasma pneumoniae*.[30]

La radiografía o tomografía de tórax y el ultrasonido pulmonar pueden ser normales o mostrar signos de síndrome de dificultad respiratoria,[20] aumento de la marca pulmonar,[29] sombras nodulares debajo de la pleura, infiltrados irregulares,[30] o incluso neumonía (consolidaciones) con opacidad en vidrio despulido,[27,35] mientras que la radiografía abdominal puede mostrar datos de íleo intestinal.[35]

Zeng *et al*.,[39] reportaron una serie de 33 neonatos que nacieron de madres con COVID-19. El síntoma más común fue la taquipnea y el pronóstico fue favorable. Al realizar pruebas moleculares en exudado de mucosa nasofaríngea y anal en los neonatos, tres de ellos fueron positivos para infección por SARS-CoV-2 y cursaron con letargia, fiebre, vómito y datos radiológicos de neumonía. Uno de los recién nacidos fue pretérmino (31.2 semanas de gestación [SDG]), requirió maniobras avanzadas de reanimación al nacimiento y presentó SDR, neumonía y sepsis (hemocultivo positivo para *Enterobacter agglomerates*), mismos que se resolvieron al día 14 de vida después de tratamiento con ventilación no invasiva, cafeína y antibióticos, por lo que los síntomas fueron atribuidos más a las complicaciones de la prematurez que a la infección por SARS-CoV-2.

Zhu *et al*.,[40] reportaron diez neonatos, incluyendo dos gemelos, que nacieron de nueve madres con COVID-19. Cuatro neonatos fueron de término y cuatro fueron prematuros, dos fueron pequeños y uno grande para la edad gestacional. Seis de los neonatos presentaron taquipnea, aunque también se reportó fiebre, taquicardia, vómito, trombocitopenia y pruebas de función hepática anormales. La radiografía de tórax mostró SDR en siete, neumonía en cuatro y neumotórax en un caso. Uno de los pacientes con edad gestacional de 34.5 SDG fue ingresado a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) a los 30 minutos después de nacer por taquipnea y quejido espiratorio, a los ocho días de vida extrauterina desarrolló estado de choque refractario, falla orgánica múltiple y coagulación intravascular diseminada, por lo que fue tratado con transfusión de plaquetas, eritrocitos resuspendidos y plasma, sin embargo falleció al noveno día. En los diez neonatos se realizó prueba molecular para SARS-CoV-2 en exudado faríngeo, siendo reportada como negativa.

También se han realizado reportes de pacientes con dificultad respiratoria leve después de la primera semana del nacimiento,[34] en quienes, habitualmente, la enfermedad se autolimita y se considera que la infección fue por adquisición posnatal (contacto con personas infectadas). Kamali *et al*.[16] reportaron el caso de un neonato masculino de 15 días de vida, nacido por cesárea con peso al nacer de 3460 g, cuyos padres presentaron sintomatología sugestiva de COVID-19. El neonato fue ingresado por fiebre y dificultad respiratoria; durante su estancia hospitalaria presentó taquicardia, taquipnea, tiros intercostales y saturación de oxígeno de 93%, por lo que fue ingresado y aislado en la UCIN, en donde se le inició manejo con líquidos, oxígeno, antibióticos (amikacina, vancomicina) y oseltamivir. Las pruebas de laboratorio y rayos X de tórax resultaron normales, sin embargo, se detectó RNA de SARS-CoV-2 en muestras de vías respiratorias. Su recuperación fue gradual después del segundo día de manejo en UCIN y fue dado de alta al sexto día.

Han *et al*.[41] reportaron el caso de un neonato femenino de 27 días de vida, nacida por parto vaginal sin complicaciones a las 38.6 SDG, con un peso al nacer de 3730 g, cuyos padres y abuelos fueron confirmados con COVID-19 veinte días después de su nacimiento. El neonato fue ingresado por presencia de fiebre, congestión nasal y saturación de oxígeno de 95%; durante su estancia hospitalaria presentó vómito y tos, los estudios de laboratorio y rayos X de tórax fueron normales, sin embargo, se detectó RNA de SARS-CoV-2 en muestras de nasofaringe, orofaringe, plasma, orina, heces y saliva. Dado que se evaluó la carga viral, se observó mayor cantidad en naso y orofaringe, con disminución gradual de la misma con el paso del tiempo, hasta ser indetectable a los 17 días; la carga viral en orina fue mucho menor pero permaneció por más de 10 días, mientras que la carga viral en muestras de heces permaneció alta hasta el día 18 después del inicio de los síntomas. Dichos datos sugieren que la COVID-19 puede ser sistémica en los neonatos y con afectación de múltiples órganos. En el caso de la madre, la carga viral en muestra de vías respiratorias y heces fue cerca de 100 veces menor que en el neonato a los 10 días del inicio de los síntomas, aunque desde el inicio, el plasma, la orina y la leche de la madre fueron negativos para SARS-CoV-2.

Diagnóstico

La sospecha diagnóstica en el neonato, independientemente de que presente síntomas o no, se basa

en el antecedente de madre con COVID-19 entre 14 días antes del nacimiento y 28 días después del mismo, o contacto posnatal con alguna persona sospechosa o confirmada de infección por SARS-CoV-2 (miembros de la familia, cuidadores, personal médico o visitas),[35,37,42] y está indicada la búsqueda de RNA de SARS-CoV-2 mediante transcripción reversa-reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) o incluso el virus (secuenciación) en muestras de vías respiratorias altas (exudado nasofaríngeo y orofaríngeo), vías respiratorias bajas (esputo, aspirado endotraqueal y lavado bronquioalveoloar), sangre o heces para descartar el diagnóstico.[23,35,37,43]

Si la madre es positiva para infección por SARS-CoV-2, las pruebas moleculares en el neonato deben realizarse en muestras de nasofaringe, orofaringe y recto, dentro de las primeras 24 horas posteriores al nacimiento y repetirlas 24 horas después de la primera toma de las muestras, ya que la tasa de detección en exudado faríngeo es del 50%. Aun cuando la tasa de detección en lavado bronquioalveolar es mayor, se incrementa el riesgo de infección cruzada.[23]

La recolección de las muestras debe efectuarse, preferentemente, en una habitación aislada con presión negativa y con el adecuado equipo de protección personal (EEP) (Cuadro I).

De acuerdo con los antecedentes, el cuadro clínico, el resultado de pruebas moleculares, la microscopía electrónica y las pruebas serológicas, Shah *et al*.[46] propusieron un sistema de clasificación de caso de infección por SARS-CoV-2 en el neonato, de acuerdo con las siguientes definiciones: confirmado (evidencia fuerte de infección con microbiología confirmatoria), probable (fuerte evidencia de infección pero sin microbiología confirmatoria), posible (evidencia sugestiva de infección, pero incompleta), improbable (poco sustento para el diagnóstico pero la infección no puede ser totalmente descartada) y no infectado (sin evidencia de infección) (Cuadro II).

Manejo

Cuando se tiene sospecha de que la madre cursa con infección por SARS-CoV-2, se deben tomar muestras de exudado nasal y faríngeo de la madre para la detección de RNA viral. Toda paciente embarazada con sospecha o confirmación de COVID-19 debe usar cubrebocas quirúrgico durante su estancia hospitalaria y durante el traslado a la sala de labor o quirófano, siempre evitando las rutas con mayor circulación de

Cuadro I. Niveles del equipo de protección personal (EPP) para trabajadores de la salud[44,45]

Nivel	PPE recomendado
1 Estándar	En casos no sospechosos o no conocidos de infección y en los que se prevé exposición a sangre y/o fluidos corporales: Precaución estándar para el control de infecciones – Bata desechable – Guantes desechables Considerar (si hay riesgo de rociar o salpicar) – Protección de ojos y cara (cubrebocas quirúrgico resistente a fluidos tipo IIR y visor facial completo o goggles grado médico)
2 Contacto	En casos sospechosos o confirmados de agente infeccioso que se transmite por contacto directo/indirecto y en los que se prevé exposición a sangre y/o fluidos corporales: Precauciones de contacto directo/indirecto – Bata desechable; considerar traje desechable resistente a fluidos – Guantes desechables Considerar (si hay riesgo de rociar o salpicar) – Protección de ojos y cara (cubrebocas quirúrgico resistente a fluidos tipo IIR y goggles grado médico o visor facial completo)
2 Vía aérea	En casos sospechosos o confirmados de agente infeccioso que se transmite por vía aérea: – Bata desechable; considerar traje desechable resistente a fluidos – Guantes desechables – Respirador filtrante con pieza facial 3 (FFP3) y protección ocular o respirador motorizado con capucha
Para todos los procedimientos generadores de aerosoles usar FFP3 o N95 y protección ocular o respirador motorizado con capucha	
3 Mejorado	En casos sospechosos o confirmados de enfermedad infecciosa de consecuencias severas por contacto (por ejemplo, virus del Ébola o de Lassa) o por vía aérea (SARS-CoV-1, MERS-Cov, influenza aviar, SARS-CoV-2): – Bata quirúrgica reforzada de manga larga resistente a fluidos – Capucha desechable resistente a líquidos en caso de que la bata no tenga gorro – Delantal largo de plástico desechable – Respirador FFP3, N95 o con capucha motorizada – Visera desechable de cara completa – Dos juegos de guantes desechables largos – Zapatos cerrados – Botas quirúrgicas desechables

Cuadro II. Clasificación de caso de infección por SARS-CoV-2 en el neonato[45]

Paciente	Categoría	Definición de caso
Infección congénita con recién nacido vivo		
Neonato sintomático con madre SARS-CoV-2 (+)	Confirmado	RT-PCR (+) en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h o en LA antes de la RM
	Probable	RT-PCR (+) en MVR al nacimiento después de la limpieza y en lado fetal de placenta en neonato obtenido por cesárea antes de la RM o en tejido placentario
	Posible	RT-PCR (-) en MVR al nacimiento después de la limpieza pero anticuerpos IgM (+) en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h o en tejido placentario
	Improbable	RT-PCR (-) en MVR al nacimiento después de la limpieza y RT-PCR no realizada en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h o en LA
	No infectado	RT-PCR (-) en MVR al nacimiento después de la limpieza y en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h o en LA antes de la RM; y anticuerpos IgM (-) en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h
Neonato asintomático con madre SARS-CoV-2 (+)	Confirmado	RT-PCR (+) en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h
	Probable	RT-PCR (+) en LA colectado antes de la RM pero (-) en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h
	Posible	Anticuerpos IgM (+) en sangre de CU o RT-PCR (+) en tejido placentario, pero (-) en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h o en LA
	Improbable	RT-PCR (-) en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h o en LA colectado previo a la RM y serología no realizada
	No infectado	RT-PCR para el virus (-) en sangre de CU o neonatal en las primeras 12 h o en LA antes de la ruptura de membranas, y anticuerpos IgM (-) en sangre de CU
Infección adquirida durante el parto		
Neonato sintomático con madre SARS-CoV-2 (+)	Confirmado	RT-PCR (+) en MVR al nacimiento después de la limpieza y 24-48 h después, excluyendo otras explicaciones alternativas para el cuadro clínico
	Probable	RT-PCR (+) en MVR al nacimiento después de la limpieza pero no 24-48 h después, excluyendo otras explicaciones alternativas para el cuadro clínico
	Posible	RT-PCR (-) en MVR al nacimiento y (+) en cualquier tejido materno (vaginal, placentario, CU) o piel neonatal al nacimiento, excluyendo otras explicaciones alternativas para el cuadro clínico
	Improbable	RT-PCR (-) en MVR al nacimiento después de la limpieza o en cualquier tejido materno (vaginal, placentario, CU) o piel neonatal al nacimiento, sin identifcar otras explicaciones alternativas para el cuadro clínico
	No infectado	RT-PCR (-) en MVR al nacimiento después de la limpieza o en cualquier tejido materno (vaginal, placentario, CU) o piel neonatal al nacimiento, identificando otras explicaciones alternativas para el cuadro clínico
Neonato asintomático con madre SARS-CoV-2 (+)	Confirmado	RT-PCR (+) en MVR al nacimiento después de la limpieza y 24-48 h después
	Posible	RT-PCR (+) en MVR al nacimiento después de la limpieza y (-) 24-48 h después
	No infectado	RT-PCR (-) en MVR al nacimiento después de la limpieza o en cualquier tejido materno (vaginal, placentario, CU) o piel neonatal al nacimiento
Infección neonatal adquirida posparto		
Neonato sintomático después de 48 h de vida con o sin familiar o cuidador (+) para SARS-CoV-2	Confirmado	RT-PCR (+) en MVR o rectal después de 48 h del nacimiento en quien la prueba en MVR fue (-) al nacer
	Probable	RT-PCR (+) en MVR o rectal después de 48 h del nacimiento en quien no se realizó la prueba al nacer
	No infectado	RT-PCR (-) en MVR o rectal después de 48 h del nacimiento y otra causa identificada

CU: Cordón umbilical; LA: Líquido amniótico; RM: Ruptura de membranas; MVR: Muestras de vías respiratorias.

personas. Todo el personal de salud involucrado en el traslado y manejo de la paciente debe utilizar EPP.[22,47]

Respecto al momento de la interrupción del embarazo, la infección por SARS-CoV-2 por sí misma no es una indicación; para decidirlo deben tomarse en consideración el estado clínico de la madre, la edad gestacional y el bienestar fetal.[37,48] No existe suficiente evidencia de los efectos que pueden tener los inductores de maduración pulmonar en la respuesta inmunológica de una madre con infección por SARS-CoV-2, sin embargo deben evaluarse las condiciones de salud de cada paciente.[23]

Dado que el parto vaginal y la cesárea son procedimientos en los que hay exposición a fluidos corporales, la sala de partos o quirúrgica debe ser desinfectada y esterilizada al final de cada cirugía. Solo debe estar presente el personal de salud necesario y se debe utilizar equipo y material desechable que estará en contacto directo con la paciente. El neonatólogo debe ser notificado al menos 30 minutos antes de cualquier parto o cesárea planeada para que lleve a cabo la preparación adecuada.[48] Se sugiere el uso de máscaras N95 en caso de procedimientos generadores de aerosoles.[22,47,48]

No hay evidencia de que alguna vía de interrupción del embarazo tenga mayor beneficio o riesgo del habitualmente reportado para cada procedimiento, por lo que la elección de la vía debe basarse en las indicaciones obstétricas;[48,49] sin embargo, debe tomarse en cuenta que la realización de cesárea requiere mayor personal de salud en la sala y que, en caso de requerir anestesia general, es necesario efectuar intubación endotraqueal, un procedimiento generador de aerosoles que incrementa el riesgo de dispersión viral en comparación con la anestesia espinal.[22,47,48]

Respecto al pinzamiento de cordón umbilical, se ha sugerido que el pinzamiento del cordón umbilical se realice de inmediato para reducir la posibilidad de transmisión transplacentaria del virus.[35,47] Por otro lado, dados los beneficios del pinzamiento tardío del cordón, se ha sugerido que este procedimiento pueda realizarse en recién nacidos vigorosos, siempre y cuando la madre no presente fiebre, tos y otros síntomas respiratorios.

Existe controversia respecto a ciertos procedimientos al nacer, por ejemplo, la OMS[50] sugiere el contacto piel a piel después del nacimiento para establecer la lactancia y el apego inmediato; sin embargo, las guías de China y España prefieren minimizar dicho contacto, recomendando el aislamiento inmediato del neonato para ser colocado en una habitación con presión negativa o con filtros de alta eficiencia de partículas de aire y evitar visitas hasta que se obtenga el resultado de la prueba para detectar RNA de SARS-CoV-2. En caso de tener resultado negativo, se puede suspender el aislamiento para que el neonato sea atendido de manera rutinaria.[22,23,35,47,51]

Si el recién nacido requiere reanimación, esta debe efectuarse a una distancia mayor a 2 metros de la madre, debe existir una barrera física y el neonato debe ser trasladado y mantenido en aislamiento en una habitación con presión negativa. En el caso de recién nacidos pretérmino o de término con otras patologías, en ocasiones será necesario su ingreso a la UCIN. Ante la presencia de dificultad respiratoria debe realizarse una radiografía de tórax, aun cuando no se ha descrito un patrón específico pulmonar de la infección por SARS-CoV-2 en recién nacidos. Dado que no hay fármacos específicos, el manejo debe ser sintomático y de soporte, incluyendo el suministro de oxígeno, mantener adecuado equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, evitando agravar el edema pulmonar y la hipoxemia.[23,43] Se ha sugerido que el uso de gamma globulina puede ser efectivo en casos de enfermedad severa; por ejemplo, Zhu *et al*.,[40] reportaron el caso de un recién nacido pretérmino de 34.6 SDG, que fue ingresado a la UCIN 25 minutos después de nacer por taquipnea y quejido espiratorio, siendo tratado con terapia de oxígeno no invasiva por dos días, infusión intravenosa de gamma globulina (2 g/kg), transfusión de plaquetas y plasma, hidrocortisona (5 mg/kg/día por 6 días) y dosis bajas de heparina sódica (2 UI/kg/h por 6 días), combinada con heparina de bajo peso molecular (2 UI/kg/h por 6 días). El paciente se recuperó a los 15 días de vida y fue dado de alta en condiciones clínicas estables.

Para los recién nacidos con SDR, pueden ser útiles: la administración de surfactante pulmonar, el óxido nítrico inhalado, la ventilación oscilatoria de alta frecuencia e incluso el uso de membrana extracórporea pulmonar de rescate.[23,35] El manejo de la vía aérea neonatal debe efectuarse de acuerdo con las recomendaciones habituales; sin embargo, en caso de requerir intubación, el neonatólogo más experimentado es quien debe realizar el procedimiento y, en caso de reanimación con presión positiva continua en vías respiratorias (CPAP)/ventilación con presión positiva (PPV), se sugiere el uso de mascarilla laríngea en lugar de mascarilla facial, ya que así se reduce la generación de aerosoles. Durante la succión de la vía aérea y la administración de surfactante, también existe la posibilidad de generar aerosoles por lo que el neonatólogo

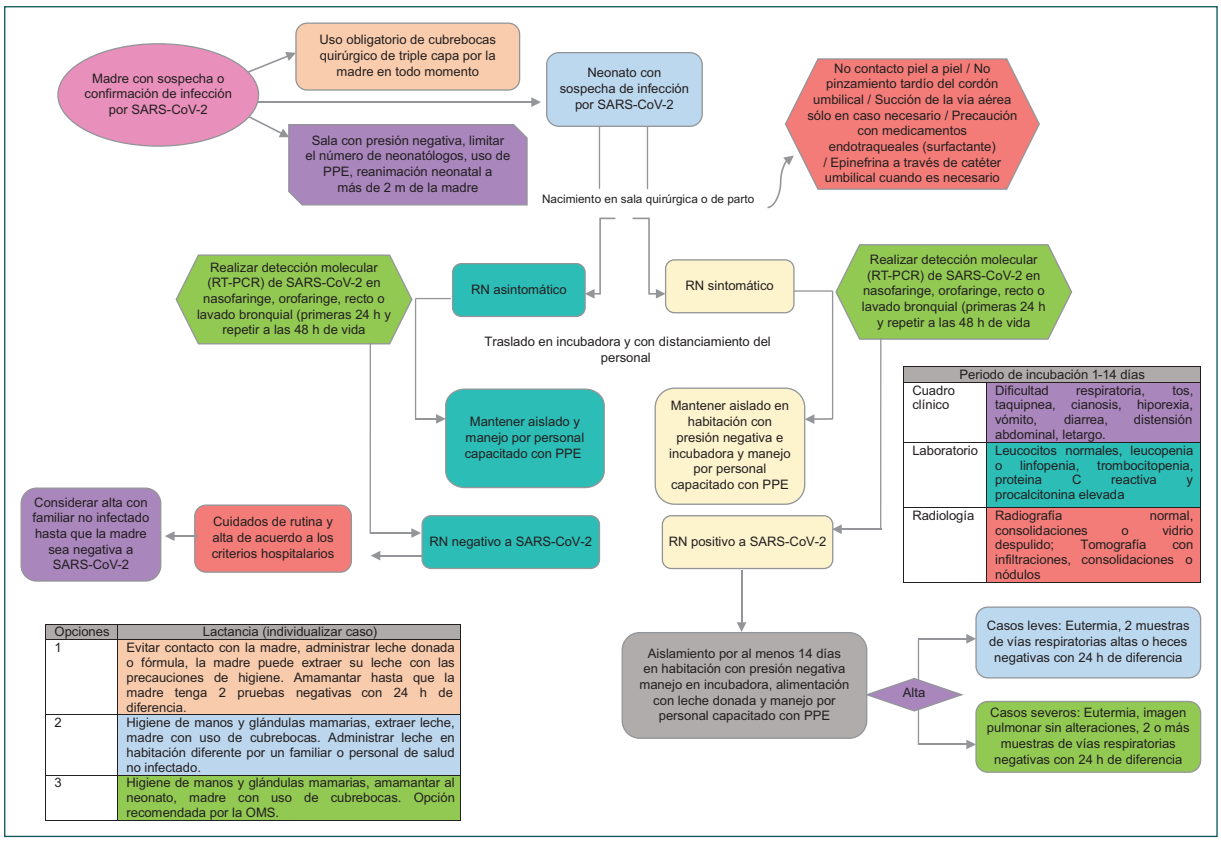


Figura 1. Flujograma de atención y manejo del recién nacido con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2. EPP: Equipo de protección personal; RN: Recién nacido; SARS-CoV-2: Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2.

y el personal de salud que realice dichos procedimientos, siempre deben utilizar el EPP adecuado. Los filtros de oxígeno, tubos del ventilador, mascarillas faciales y otros aditamentos necesarios para el manejo de la vía aérea deben ser cuidadosamente esterilizados.[22]

En la figura 1 se muestra un flujograma que resume los diferentes procesos para el manejo de los recién nacidos con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2.

Criterios de alta

En casos asintomáticos, el alta debe efectuarse hasta que las muestras de vías respiratorias altas o heces, recolectadas con al menos 24 horas de diferencia, sean negativas para SARS-CoV-2 en dos ocasiones consecutivas.[35]

En casos con síntomas leves/moderados, la temperatura corporal debe ser normal por más de tres días, los síntomas deben mejorar y el alta debe otorgarse hasta que las muestras de vías respiratorias altas o heces, recolectadas con al menos 24 horas de diferencia, sean negativas para SARS-CoV-2 en dos ocasiones consecutivas.[35]

En casos con síntomas severos, además de lo anterior, las imágenes pulmonares no deben presentar alteraciones y las muestras de vías respiratorias bajas (esputo) recolectadas con al menos 24 horas de diferencia deben ser negativas para SARS-CoV-2 en dos ocasiones consecutivas antes de otorgar el alta.[35]

Lactancia

Deben evaluarse los riesgos y los beneficios de la lactancia materna inmediata en cada caso particular,[52,53,54] aunque hasta la fecha no se ha demostrado la presencia de SARS-CoV-2 en leche materna, sí se ha demostrado la presencia de anticuerpos IgM.[22] Se ha sugerido que la leche de la madre o de donadora en quien se confirme infección por SARS-CoV-2 debe ser analizada en busca de RNA del virus y solo en caso de negatividad puede ser utilizada para alimentar al neonato.[35]

Aun cuando se tome la decisión de amamantar de inmediato al recién nacido, o no, en ambos casos debe mantenerse la producción de leche materna para iniciar la lactancia materna lo más pronto posible, dados sus grandes beneficios.[52,54,55,56]

En vista del posible riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 al neonato por contacto con secreciones respiratorias infecciosas de la madre,[57] en caso de decidir que la madre amamante al recién nacido inicialmente, se recomienda tomar las precauciones de higiene necesarias para evitar la transmisión del virus por gotas o contacto.[54,58,59]

Chandrasekharan *et al*.[22] proponen tres opciones dependiendo de la decisión del médico tratante y de los padres, disponibilidad de recursos y cantidad de pacientes en la unidad hospitalaria:

1) Evitar contacto del recién nacido con la madre, administrándole fórmula láctea o leche de donadora, mientras la madre extrae la leche hasta que sea asintomática y tenga dos pruebas tomadas con 24 horas de diferencia negativas para SARS-CoV-2.
2) Medidas de higiene de manos y glándulas mamarias con jabón y agua, para posterior extracción de leche, de manera preferente con una bomba extractora, mientras la madre usa cubrebocas quirúrgico de triple capa.[43] La leche es administrada al neonato en una habitación diferente por un familiar o personal de salud no infectado con SARS-CoV-2.
3) Medidas de higiene de manos y glándulas mamarias con jabón y agua, para después amamantar al neonato, mientras la madre usa cubrebocas quirúrgico de triple capa.[43] Esta opción es la sugerida por la OMS, con las debidas precauciones y tomando en consideración los riesgos potenciales.

Recomendaciones para el neonatólogo

La *American Heart Association* (AHA) en colaboración con *American Academy of Pediatrics*, *American Association for Respiratory Care*, *American College of Emergency Physicians*, *The Society of Critical Care Anesthesiologists* y la *American Society of Anesthesiologists*, así como con el apoyo de la *American Association of Critical Care Nurses* y *National EMS Physicians*, elaboraron una guía para ayudar al personal de salud en el manejo de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19 que requieren reanimación cardiopulmonar,[60] la cual incluye las siguientes sugerencias:

1. Reducir la exposición innecesaria al SARS-CoV-2 mediante el uso de PPE antes de entrar en contacto con pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19.
2. Limitar el número de personas a la cantidad necesaria para el cuidado y atención del paciente.
3. Monitorear de manera estrecha a los pacientes para minimizar la necesidad de intubaciones de emergencia.
4. Si el paciente presenta alto riesgo de falla pulmonar o cardiaca, debe ser trasladado a una sala con presión negativa para minimizar el riesgo de exposición al virus por parte del personal de salud durante la reanimación.
5. Priorizar las estrategias de ventilación y oxigenación con baja producción de aerosoles.
6. Considerar los factores propios de cada caso (comorbilidad y severidad de la enfermedad) para evaluar el riesgo/beneficio de iniciar la reanimación.[60]

Cabe mencionar que los cuidados neonatales de rutina y los pasos iniciales de reanimación neonatal no suelen generar aerosoles, tal es el caso del secado, estimulación táctil, evaluación de la frecuencia cardiaca, colocación de oxímetro de pulso y derivaciones de electrocardiograma. Sin embargo, deben tomarse en cuenta las siguientes recomendaciones:

1. Para la reanimación se sugiere el uso de pieza en T en lugar de ventilación con bolsa y máscara.[22]
2. La succión de vía aérea no debería realizarse de manera rutinaria en nacimientos no complicados dado que se trata de un procedimiento productor de aerosol.
3. La administración de surfactante endotraqueal debe realizarse con las debidas precauciones. Se sugiere la administración de epinefrina intravenosa a través de un catéter colocado en la vena umbilical durante la reanimación neonatal.
4. Utilizar incubadoras cerradas para el traslado y cuidado (con apropiada distancia) de pacientes en la UCIN.[60]

Conclusiones

La COVID-19 se ha convertido en una emergencia de salud pública global desde diciembre de 2019 dado el aumento exponencial en el número de casos confirmados, aunque la proporción de recién infectados parece ser relativamente menor. Los síntomas en los recién nacidos, en comparación con los adultos, han sido más leves (incluso, se han reportado pacientes asintomáticos) y el pronóstico más favorable. La evidencia actual no es suficiente para demostrar la transmisión vertical, aunque hay reportes que la sugieren, por lo que debe mantenerse vigilancia estrecha de las mujeres embarazadas con sospecha o confirmación de infección por COVID-19, así como de los neonatos para descartar o confirmar con mayor certeza dicha vía de transmisión. Sin embargo, sí

se ha documentado la susceptibilidad del recién nacido a infectarse durante el parto o después de este, por lo que se requieren precauciones especiales para su cuidado, sobre todo ante la sospecha o confirmación de COVID-19 materna, en familiares, visitas o, incluso, personal de salud. Dados los síntomas inespecíficos y la presentación atípica inicial reportada en los recién nacidos, la detección oportuna de infección por SARS-CoV-2 permitirá establecer las estrategias para su manejo, reduciendo la posibilidad de progresión a gravedad o el desarrollo de complicaciones, e incluso, considerar el papel que recién nacidos infectados pueden desempeñar en la transmisión comunitaria de SARS-CoV-2.

Las recomendaciones para el manejo de COVID-19 en la etapa perinatal continúan evolucionando, por lo que los enfoques y recomendaciones se basan en la evidencia disponible al día; estos presentan flexibilidad y permiten a los proveedores de atención médica perinatal determinar las mejores opciones en función de la evaluación individual del estado de salud de cada caso, de los riesgos y beneficios, del personal y espacio disponible, y de la disponibilidad de recursos.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. World Health Organization. Q and A on coronavirus (COVID-19). Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Disponible en: https://www. who.int/news-room/q-a-detail/q-a-coronaviruses.
4. Lv DF, Ying QM, Weng YS, Shen CB, Chu JG, Kong JP, et al. Dynamic change process of target genes by RT-PCR testing of SARS-Cov-2 during the course of a Coronavirus Disease 2019 patient. Clin Chim Acta. 2020;506:172-5. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.032.
5. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. Viruses. 2020;12(2). doi: 10.3390/v12020194.
6. Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Novel Coronavirus. Atlanta, Georgia, Estados Unidos: Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/faq.html#How-COVID-19-Spreads.
7. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
8. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. Int J Oral Sci. 2020;12(1):8. doi: 10.1038/s41368-020-0074-x.
9. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Gen Intern Med. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w
10. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):386-9. doi: 10.1080/22221751.2020.1729071.
11. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020; 382(16):1564-7. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
12. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020;M20-0504. Online ahead of print. doi: 10.7326/M20-0504.
13. World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV). Situation Report-10. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d-0b2e480_2.
14. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report-93. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200422-sitrep-93-covid-19.pdf?sfvrsn=35c-f80d7_4.

15. Dashraath P, Jing Lin Jeslyn W, Mei Xian Karen L, Li Min L, Sarah L, Biswas A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2020;M20-0504. Online ahead of print. doi: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200422-sitrep-93-covid-19.pdf?sfvrsn=35cf80d7_4.
16. Kamali Aghdam M, Jafari N, Eftekhari K. Novel coronavirus in a 15-day-old neonate with clinical signs of sepsis, a case report. Infect Dis (Lond). 2020;52(6):427-9. doi: 10.1080/23744235.2020.1747634.
17. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/aogs.13867.
18. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e34.
19. Yang H, Sun G, Tang F, Peng M, Gao Y, Peng J, et al. Clinical features and outcomes of pregnant women suspected of coronavirus disease 2019. J Infect. 2020;S0163-4453(20)3212-7. Online ahead of print. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.003.
20. Yang P, Wang X, Liu P, Wei C, He B, Zheng J, et al. Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. J Clin Virol. 2020;127:104356. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104356.
21. Mimouni F, Lakshminrusimha S, Pearlman SA, Raju T, Gallagher PG, Mendlovic J. Perinatal aspects on the covid-19 pandemic: a practical resource for perinatal-neonatal specialists. J Perinatol. 2020;40(5):820-6. doi: 10.1038/s41372-020-0665-6.
22. Chandrasekharan P, Vento M, Trevisanuto D, Partridge E, Underwood MA, Wiedeman J, et al. Neonatal Resuscitation and Postresuscitation Care of Infants Born to Mothers with Suspected or Confirmed SARS-CoV-2 Infection. Am J Perinatol. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1055/s-0040-1709688.
23. Lu Q, Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. J Med Virol. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1002/jmv.25740.
24. Levy A, Yagil Y, Bursztyn M, Barkalifa R, Scharf S, Yagil C. ACE2 expression and activity are enhanced during pregnancy. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2008;295(6):R1953-61. doi: 10.1152/ajpregu.90592.2008.
25. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3.
26. Liu W, Wang J, Li W, Zhou Z, Liu S, Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. Front Med. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1007/s11684-020-0772-y.
27. Peng Z, Wang J, Mo Y, Duan W, Xiang G, Yi M, et al. Unlikely SARS-CoV-2 vertical transmission from mother to child: A case report. J Infect Public Health. 2020;13(5):818-820. doi: 10.1016/j.jiph. 2020.04.004.
28. Xiong X, Wei H, Zhang Z, Chang J, Ma X, Gao X, et al. Vaginal Delivery Report of a Healthy Neonate Born to a Convalescent Mother with COVID-19. J Med Virol. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1002/jmv.25857.
29. Zhang ZJ, Yu XJ, Fu T, Liu Y, Jiang Y, Yang BX, et al. Novel Coronavirus Infection in Newborn Babies Under 28 Days in China. Eur Respir J. 2020;55(6): 2000697. doi: 10.1183/13993003.00697-2020.
30. Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. Clin Exp Pediatr. 2020; 63(4):125-32. doi: 10.3345/cep.2020.00535.
31. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 2020;e204621. Online ahead of print. doi: 10.1001/jama.2020.4621.
32. Kimberlin DW, Stagno S. Can SARS-CoV-2 Infection Be Acquired In Utero?: More Definitive Evidence Is Needed. JAMA. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1001/jama.2020.4868.
33. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. JAMA. 2020 Mar 26;e204861. Online ahead of print. doi: 10.1001/jama.2020.4861.
34. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, Webb CM, Valdez LM, La Rosa M. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. Am J Perinatol. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1055/s-0040-1710050.
35. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First edition). Ann Transl Med. 2020;8(3):47. doi: 10.21037/atm.2020.02.20.
36. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099(20)30176-6. Online ahead of print. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6.
37. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(2):130-6. doi: 10.1002/ijgo.13146.
38. Jeng MJ. COVID-19 in children: Current status. J Chin Med Assoc. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000323.
39. Zeng L, Xia S, Yuan W, Kai Y, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020;e200878. Online ahead of print. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020. 0878.
40. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
41. Han MS, Seong MW, Heo EY, Park JH, Kim N, Shin S, et al. Sequential analysis of viral load in a neonate and her mother infected with SARS-CoV-2. Clin Infect Dis. 2020;ciaa447. Online ahead of print. doi: 10.1093/cid/ciaa447.

42. Wang SS, Zhou X, Lin XG, Liu YY, Wu JL, Sharifu LM, et al. Experience of Clinical Management for Pregnant Women and Newborns with Novel Coronavirus Pneumonia in Tongji Hospital, China. Curr Med Sci. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1007/s11596-020-2174-4.
43. Chawla D, Chirla D, Dalwai S, Deorari AK, Ganatra A, Gandhi A, et al. Perinatal-Neonatal Management of COVID-19 Infection - Guidelines of the Federation of Obstetric and Gynecological Societies of India (FOGSI), National Neonatology Forum of India (NNF), and Indian Academy of Pediatrics (IAP). Indian Pediatr. 2020;S097475591600154. Online ahead of print.
44. Public Health England. COVID-19 personal protective equipment (PPE). England, United Kingdom: Public Health England; 2020. Disponible en: https://www. gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-infection-prevention-and-control/covid-19-personal-protective-equipment-ppe.
45. Health Protection Scotland. Appendix 16-Best Practice-Aide memoire for levels of Personal Protective Equipment (PPE) for healthcare workers when providing patient care. Scotland, United Kingdom: Health Protection Scotland; 2019. Disponible en: http://www.nipcm.hps.scot.nhs.uk/media/1437/2019-02-11-aide-memoire-for-levels-of-personal-protective-equipment-ppe-for-healthcare-workers-for-patient-care.pdf.
46. Shah PS, Diambomba Y, Acharya G, Morris SK, Bitnun A. Classification system and case definition for SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetuses, and neonates. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(5):565-8. doi: 10.1111/aogs.13870.
47. Ashokka B, Loh MH, Tan CH, Su LL, Young BE, Lye DC, et al. Care of the pregnant woman with COVID-19 in labor and delivery: anesthesia, emergency cesarean delivery, differential diagnosis in the acutely ill parturient, care of the newborn, and protection of the healthcare personnel. Am J Obstet Gynecol. 2020;223(1):66-74.e3. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.005.
48. Qi H, Luo X, Zheng Y, Zhang H, Li J, Zou L, et al. Safe Delivery for COVID-19 Infected Pregnancies. BJOG. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1111/1471-0528.16231.
49. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020;S0002-9378(20)30197-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
50. World Health Organization. Q and A on COVID-19 and breastfeeding. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Disponible en: https://www. who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-and-breastfeeding.
51. Ministerio de sanidad, Gobierno de España. Manejo de la mujer embarazada y el recién nacido con COVID-19. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Disponible en: https://www. mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/al ertasActual/nCovChina/documentos/Documento_m anejo_embarazo_recien_nacido.pdf.
52. Davanzo R. Breast feeding at the time of COVID-19: do not forget expressed mother's milk, please. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2020;0:F1. Online ahead of print. doi: 10.1136/archdischild-2020-319149.
53. Centers for Disease Control and Prevention. Considerations for inpatient obstetric healthcare settings. Atlanta, Georgia, Estados Unidos: Centers for Disease Control and Prevention; 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/inpatient-obstetric-healthcare-guidance.html.
54. Salvatori G, De Rose DU, Concato C, Alario D, Olivini N, Dotta A, et al. Managing COVID-19-Positive Maternal-Infant Dyads: An Italian Experience. Breastfeed Med. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1089/bfm.2020.0095.
55. Davanzo R, Moro G, Sandri F, Agosti M, Moretti C, Mosca F. Breastfeeding and Coronavirus Disease-2019. Ad interim indications of the Italian Society of Neonatology endorsed by the Union of European Neonatal and Perinatal Societies. Matern Child Nutr. 2020;e13010. Online ahead of print. doi: 10.1111/mcn.13010.
56. Marinelli KA. International Perspectives Concerning Donor Milk Banking During the SARS-CoV-2 (COVID-19) Pandemic. J Hum Lact. 2020:890334420917661. Online ahead of print. doi: 10.1177/0890334420917661.
57. Baud D, Giannoni E, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso O, et al. COVID-19 in pregnant women - Authors' reply. Lancet Infect Dis. 2020;S1473-3099 (20)30192-4. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30192-4.
58. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2020. Disponible en: https:/www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected.
59. UNICEF. Coronavirus disease (COVID-19): What parents should know. Nueva York, Nueva York, Estados Unidos: UNICEF; 2020. Disponible en: https://www.unicef.org/stories/novel-coronavirus-outbreak-what-parents-should-know.
60. Edelson DP, Sasson C, Chan PS, Atkins DL, Aziz K, Becker LB, et al. Interim Guidance for Basic and Advanced Life Support in Adults, Children, and Neonates With Suspected or Confirmed COVID-19: From the Emergency Cardiovascular Care Committee and Get With the Guidelines((R))-Resuscitation Adult and Pediatric Task Forces of the American Heart Association in Collaboration with the American Academy of Pediatrics, American Association for Respiratory Care, American College of Emergency Physicians, The Society of Critical Care Anesthesiologists, and American Society of Anesthesiologists: Supporting Organizations: American Association of Critical Care Nurses and National EMS Physicians. Circulation. 2020. Online ahead of print. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047463.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Cruz A, López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L. COVID-19, implicaciones para el recién nacido. Revisión de la literatura. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S175-186.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Enfermedad por COVID-19 durante el embarazo: una narrativa

COVID-19 during pregnancy: a narrative

María Guadalupe Berumen-Lechuga[1], Carlos José Molina-Pérez[2] y Alfredo Leaños-Miranda[2]*

Resumen

Identificada por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, China, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una grave emergencia de salud pública, en especial para poblaciones vulnerables. Las mujeres embarazadas y sus fetos son población de alto riesgo. Su frecuencia de contagio es muy alta y tienen mayor riesgo debido a los cambios en el sistema inmunológico. Se dispone de datos limitados sobre COVID-19 durante el embarazo. Por lo tanto, se buscaron los artículos publicados de diciembre de 2019 al 30 de mayo de 2020 en PubMed, Embase y Web of Science; se utilizaron los términos MeSH COVID-19, SARS-CoV-2, 2019-nCoV. Se incluyeron 39 artículos que revelaron que los síntomas clínicos son similares a los de la población general y pueden complicarse con neumonía atípica. Solo una muerte materna fue reportada. El sufrimiento fetal, la prematurez y el síndrome de dificultad respiratoria son frecuentes en los recién nacidos; una muerte intrauterina y una muerte perinatal fueron reportadas. El signo más encontrado fue la fiebre (77-86%). Las principales complicaciones materno-perinatales fueron la prematurez (47%) y la neumonía (40%); mientras que la enfermedad grave fue poco frecuente (4.4%) y similar a la reportada en población general (5%); la vía de interrupción más frecuente fue la cesárea en el 89% de los casos. La transmisión materno-fetal no se descarta, pues el 8.5% (4/47) de los casos incluidos tuvo prueba positiva a SARS-CoV-2. Se requieren más investigaciones en el tema y protocolos de manejo en el embarazo con búsqueda intencionada de transmisión al recién nacido.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Embarazo; Transmisión Vertical de Enfermedad Infecciosa; COVID-19; SARS-CoV-2*

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) was first identified in December 2019, in Wuhan, China, and it is a serious public health emergency, particularly to vulnerable populations. Pregnant women and their fetuses represent high-risk population during outbreaks of infectious diseases. They have very high risk of infection, due to changes in their immune system. Limited data are available on COVID-19 during pregnancy. Therefore, we searched articles published between December 2019 and May 30, 2020, in three databases: PubMed, Embase and Web of Science, using MeSH words COVID-19, SARS-CoV-2 and 2019-nCoV. 39 articles were included, and they revealed that clinical symptoms of COVID-19 in pregnant women are not different from those of general population, and they can turn into atypical pneumonia. Only one maternal death was reported. Fetal distress, prematurity, and respiratory distress syndrome are frequent in newborns; one intrauterine death and one perinatal death were reported. The most frequent sign found was fever (77-86%). The main maternal perinatal complications were prematurity (47%) and pneumonia (40%); serious illness was rare (4.4%) and similar to the reported in the general population (5%); the most frequent route of interruption was cesarean section in 89% of the cases. Maternal-fetal transmission is not ruled out, since 8.5% (4/47) of the included cases had positive SARS-CoV-2 tests. More research is needed on the subject and management protocols in pregnancy with intentional search for transmission to the newborn.

Keywords: *Coronavirus Infections; Pregnancy; Infectious Disease Transmission, Vertical; COVID-19; SARS-CoV-2*

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Regional Estado de México Poniente, Jefatura de Servicios de Prestaciones Médicas, Coordinación Auxiliar Médica en Investigación en Salud. Toluca, Estado de México; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", Unidad de Investigación en Medicina Reproductiva. Ciudad de México. México

Correspondencia:
*María Guadalupe Berumen Lechuga
E-mail: caed0409@hotmail.com

Fecha de recepción: 29/04/2020
Fecha de aceptación: 05/06/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000130

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S187-193
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

El coronavirus 2019 (SARS-CoV-2) pertenece a una familia de virus *(Coronaviridae)* con genoma RNA (ácido ribonucleico).[1] Fue reportado por primera vez en Wuhan, China, el 29 de diciembre de 2019. En el transcurso de un mes, este virus se propagó rápidamente por toda China y posteriormente se convirtió en una pandemia.[2] En las últimas dos décadas los coronavirus han causado dos epidemias a gran escala, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), surgido en 2002 en China, el cual afectó a más de 8000 personas en 30 países, y el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), surgido en 2012, que infectó a cerca de 2500 personas en 27 países.[3] Los primeros patrones han mostrado una tendencia similar entre COVID-19 y los coronavirus SARS-CoV y MERS-CoV.[3] Al 30 de mayo de 2020, más de seis millones de casos de COVID-19 se han confirmado y 370 000 muertes han sido reportadas en todo el mundo. Estados Unidos ha sido el país más afectado, con más de 1 800 000 casos y cerca de 103 000 muertes,[4] mientras que en México se han confirmado más de 90 000 casos y 10 000 defunciones.

Enfermedad por coronavirus y embarazo

Ante la amenaza de una enfermedad transmisible, como sucede con la actual pandemia, es imperativo el cuidado de poblaciones vulnerables y especialmente susceptibles, como el grupo de mujeres gestantes. Aunque la mayoría de las infecciones por coronavirus humanos son leves, las epidemias de coronavirus por SARS-CoV y MERS-CoV fueron particularmente graves y alrededor de un tercio de las mujeres embarazadas infectadas murieron.[5] Si se tiene en cuenta que el SARS-CoV-2 parece tener potencial de contagio similar al SARS-CoV y el MERS-CoV, las mujeres embarazadas tienen mayor riesgo de infecciones graves, aun cuando no se han identificado signos clínicos específicos que precedan a las complicaciones graves.

Los coronavirus tienen el potencial de causar resultados adversos maternos o perinatales, por lo que la actual falta de datos sobre las consecuencias de una infección por SARS-CoV-2 durante el embarazo hace recomendable la detección sistemática de cualquier sospecha de infección. Si esto último es confirmado, se sugiere un seguimiento estrecho para las madres y sus fetos.[6]

Durante las epidemias de SARS-CoV y MERS-CoV en 2003 y 2012, 12 mujeres embarazadas fueron reportadas con la infección por SARS-CoV y 11 mujeres embarazadas fueron identificadas con MERS-CoV. De las 12 embarazadas reportadas con SARS-CoV durante la pandemia 2002-03, cuatro de siete mujeres (57%) tuvieron un aborto espontáneo en el primer trimestre. En el segundo o tercer trimestre, 40% (cinco) tuvieron restricción del crecimiento fetal, 80% parto prematuro (uno espontáneo y los otros tres fueron inducidos por afecciones maternas). Tres mujeres murieron durante el embarazo (25%). En la revisión de las 11 embarazadas infectadas con MERS-CoV, 10 (91%) presentaron resultados adversos, 55% requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales y el 27% falleció.[7] Otros autores reportaron las siguientes complicaciones en los hijos de madres con coronavirus: aborto espontáneo, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino, intubación endotraqueal, ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, insuficiencia renal y coagulopatía intravascular diseminada.[8,9]

En cuanto a la COVID-19, los primeros datos publicados en China parecen mostrar que los síntomas de las embarazadas son los mismos que los de la población general, por lo que también existe el riesgo de que haya formas graves de la enfermedad. No se reportaron casos confirmados de transmisión intrauterina materno-fetal, pero sí algunos casos de lactantes con infección temprana que sugieren la existencia de posible transmisión vertical por parto o neonatal, pues se han descrito casos de dificultad respiratoria en recién nacidos de madres infectadas.[10] Así también, la COVID-19 se asoció con una tasa relativamente mayor de parto prematuro, preeclampsia, parto por cesárea y muerte perinatal.[11]

La transmisión intrauterina es una de las complicaciones más graves de las enfermedades virales que se presentan durante el embarazo. Puede ocurrir con infección materna de transmisión congénita por agentes TORCH (acrónimo de toxoplasma, otros, rubeola, citomegalovirus, herpes virus), entre otros, como el virus Zika y el virus Ébola. Por lo general, la transmisión materno-fetal de enfermedades virales es por ruta hematógena, pues el virus que circula en el torrente sanguíneo materno ingresa a la placenta, llega al árbol velloso coriónico y a los vasos sanguíneos fetales. Por fortuna, se ha demostrado que este mecanismo de transmisión no ocurre con los otros dos coronavirus patógenos reportados (SARS-CoV y MERS-CoV); sin embargo, la pérdida temprana del embarazo (durante el primero y segundo trimestre temprano) fue reportada.[12] El riesgo de transmisión vertical parece bajo, ya que no se ha podido demostrar en ningún caso durante el brote actual de COVID-19. Los estudios existentes

no han evidenciado presencia del virus en fluidos genitales, líquido amniótico, ni tampoco en la leche materna. Los casos descritos de infección en recién nacidos parecen provenir de transmisión horizontal. El periodo de incubación habitual es de cuatro a seis días, pero puede variar entre dos y 14 días.

Una misión conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), compuesta por 25 expertos nacionales e internacionales, viajó a las regiones afectadas de China entre el 16 y el 24 de febrero de 2020. Investigaron a 147 mujeres embarazadas (de las cuales solo 64 fueron confirmadas) y reportaron que el 8% tenía enfermedad grave y el 1% estaba en estado crítico, por lo que concluyeron que las mujeres embarazadas no tenían mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave debido a COVID-19. Este informe no examinó la transmisión vertical o los resultados neonatales y no se documentaron casos de contagio de COVID-19 en el embarazo temprano.[13]

Karimi-Zarchi *et al.*, en su revisión de un total de 31 embarazadas infectadas con COVID-19, concluyeron que aunque no se detectó infección por SARS-CoV-2 en sus recién nacidos o placentas, la evidencia es limitada.[14]

En su revisión sistemática, Zaigham reportó que la mayoría de los contagios se presenta en el tercer trimestre. Los síntomas más frecuentes fueron fiebre (68%) y tos (34%). Se observó también linfopenia (59%) con proteína C reactiva elevada (70%); el 91% de las mujeres fueron sometidas a cesárea, tres ingresaron a la unidad de cuidados intensivos maternos, no hubo reportes de muertes maternas, pero se informó que hubo una muerte neonatal y una muerte intrauterina.[15]

Reporte de casos sobre COVID-19 y embarazo

La primera publicación china (Cuadro I) incluye el caso de una embarazada que desarrolló neumonía severa, falla orgánica múltiple y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). En esta serie, un caso de muerte fetal fue reportado y no se encontró evidencia clínica o serológica de transmisión vertical.[16] El primer caso de un recién nacido positivo para SARS-CoV-2 fue también reportado en China; la muestra fue tomada 36 horas después del nacimiento.[17] Los siguientes reportes de casos y series de casos incluyeron embarazadas con neumonía por SARS-CoV-2; se analizaron muestras de líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, exudado nasofaríngeo neonatal y leche materna, y todas las muestras resultaron negativas. La vía de interrupción principal fue la cesárea y cuatro embarazadas fueron egresadas y continuaron su embarazo.[18,19,20,21,22] Un caso con obesidad, diabetes gestacional y preeclampsia fue reportado en Suecia, sin complicaciones perinatales y con prueba nasofaríngea negativa en dos ocasiones.[23] En Italia, una mujer presentó rinitis, anosmia y disgeusia, se indujo parto vaginal sin complicaciones, se tomaron muestras al recién nacido, en el momento del nacimiento y a las 24 horas con resultado negativo.[24] En Estados Unidos se reportó un embarazo no complicado con 39 semanas de gestación (SDG); el recién nacido se mantuvo separado de la madre hasta su egreso.[25] En América Latina, una mujer con 31 SDG, con hipertensión gestacional e hipotiroidismo, desencadenó trabajo de parto pretérmino 10 días después, con prueba RT-PCR nasofaríngeo negativa (Cuadro I).[26]

En cuanto a los reportes de los recién nacidos y la búsqueda especifica de infección neonatal y transmisión vertical, al principio de la epidemia se notificaron dos casos: uno a los 17 días de VEU y el otro, un recién nacido a quién se tomó la muestra 36 horas después del parto y debido a que las pruebas virales se retrasaron no pudo ser eliminada la infección adquirida a través de un contacto infectado.[27,16] En los siguientes casos reportados se presentó una muerte perinatal.[28] La transmisión vertical fue evaluada mediante la prueba de SARS-CoV-2 RT-PCR en líquido amniótico, placenta, cordón umbilical, secreción vaginal, jugo gástrico o muestra de leche materna, sin encontrar evidencia de transmisión vertical.[18,29] Se reportaron buenos resultados maternos y perinatales;[30,31] sin embargo, se concluyó que están limitados por el pequeño tamaño de la muestra.[32]

Zeng *et al.* reportaron los hallazgos clínicos de 33 neonatos con riesgo de COVID-19; todos casos leves y con resultados favorables. Tres de 33 bebés (9%) se presentaron con inicio temprano de infección por SARS-CoV-2 y es probable que la fuente del contagio fuese de origen materno. Los tres casos en mención contaron con la primera prueba de RT-PCR nasofaríngeo y anal positiva, por lo que se concluye que la transmisión vertical materno-fetal no puede descartarse (Cuadro II).[33]

Tratamiento de la COVID-19

Hasta el momento, no existe un tratamiento específico para el manejo de COVID-19. Una vez confirmado el contagio, el manejo dependerá de la gravedad de la

Cuadro I. Reportes de casos con características clínicas de embarazadas y posible transmisión vertical

Autor y país	*n*	Edad gestacional	Características maternas	Características al nacimiento	Transmisión vertical
Liu *et al.*,[16] China	13	25-38 SDG	28-35 años, fiebre (77%), disnea (23%) Un caso de neumonía severa 3 fueron egresadas embarazadas	Cesárea en 10 casos Un caso de muerte fetal	No
Yu *et al.*,[17] China	7	39.1 SDG (37-41)	32 años Fiebre (86%), tos y disnea (14%) Sin complicaciones maternas	Cesárea en 100% Un recién nacido con SARSCoV2 +	Muestra tomada a las 36 horas
Chen *et al.*,[18] China	9	Tercer trimestre	Todas con neumonía por TAC Fiebre (78%), tos (44%) Sin complicaciones maternas	Cesárea en 100% Apgar 8/9 Linfopenia (1/9) Transaminasemia (1/9)	No
Liu *et al.*,[19] China	15	Tercer trimestre (11) Segundo trimestre	Todas con neumonía por TAC Sin complicaciones maternas 3 continuaron embarazadas	Sin complicaciones 11 cesáreas Un parto vaginal	No
Wen *et al.*,[20] China	1	30 SDG, diarrea, caso importado	RT-PCR negativa TAC con neumonía	Continúa el embarazo	No
Fan *et al.*,[30] China	2	37 SDG 36.5 SDG	Médico, 34 años Médico, 29 años	Sin complicaciones Neumonía neonatal	No
Wang *et al.*,[21] China	1	30 SDG	28 años Neumonía por TAC	Cesárea, pretérmino Apgar 9/10	No
Chen *et al.*,[22] China	5	38-41 SDG	25-31 años Neumonía por TAC	3 partos vaginales RT-PCR negativa	No
Wang *et al.*,[27] China	1	40 SDG	34 años Fiebre y dolor obstétrico	RT-PCR positiva 36 horas VEU	No se descarta
Gidlöf *et al.*,[23] Suecia	1	Gemelar 36.2 SDG	34 años, diabetes gestacional y preeclampsia, neumonía por TAC	Cesárea Apgar 9/10	No
De Socio *et al.*,[24] Italia	1	40 SDG	33 años, rinitis, anosmia y disgeusia Neumonía por TAC	Inducción de TDP Apgar 10/10	No
Iqbal *et al.*,[25] EEUU	1	39 SDG	34 años, G7P5 Fiebre, tos seca y mialgias	Parto vaginal Sin complicaciones	No
Zambrano *et al.*,[26] Honduras	1	31 SDG	41 años Hipertensión gestacional Hipotiroidismo	TDP pretérmino 1500 g	No
Mullins *et al.*,[13] China	32	24-39 SDG	7 asintomáticas 2 con ingreso a UCI 3 continuaron con embarazo	47% pretérmino Cesárea (27) No hubo muertes perinatales	No se examinó

SDG: semanas de gestación; TAC: tomografía axial computarizada; VEU: vida extrauterina; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; TDP: trabajo de parto.

enfermedad, aunque es prioritario el aislamiento de la persona. Si el cuadro se complica, existen múltiples opciones terapéuticas que se encuentran en diferentes fases de ensayos clínicos, las cuales incluyen tratamiento con antivirales, análogos de nucléosidos, inhibidores de la proteasa, plasma de convalecientes, inmunomoduladores, interferón, antihipertensivos (como los inhibidores de la ECA, el bloqueador de

Cuadro II. Reportes de casos neonatales para transmisión vertical

Autor y país	*n*	Edad de la toma	Tipo de muestra	Hallazgos neonatales	Transmisión vertical
ang *et al.*,[27] China	1	36 horas de VEU	Positiva Nasofaríngeo Negativa Cordón y placenta	3205 g, Apgar 8/9 Vómito Linfopenia AST y BI elevadas	Posible
Zhu *et al.*,[28] China	10	Al nacimiento	Negativa Líquido amniótico, Cordón Nasofaríngeo* Leche materna	5 recién nacidos sanos, 4 requirieron hospitalización Una muerte perinatal	No
Zeng *et al.*,[33] China	33	48 horas de VEU	30 negativas 3 positivas Nasofaríngeo y anal	De las 3 pruebas positivas Neumonía 100% Fiebre y letargo 100% Leucocitosis, linfopenia 100%	No se descarta
Li *et al.*,[31] China	1	No especificada	Negativa Hisopo nasofaríngeo	Sin complicaciones	No
Fan *et al.*,[30] China	2	Al nacimiento y seriado	Negativa Placenta, líquido amniótico, cordón umbilical, leche materna	Neumonía neonatal Linfopenia	No

VEU: vida extrauterina; AST: alaninoaminotransferasa; BI: bilirrubina indirecta
*La muestra de hisopo nasofaríngeo de tomó en nueve de los 10 recién nacidos.

receptor Ang2), la anakinra, que es un inhibidor del receptor de la interleucina 1, así como el desarrollo de vacunas DNA y mRNA.[34] Sin embargo, en la búsqueda realizada en el sitio web *ClinicalTrials.gov* ningún estudio consideró el embarazo en sus criterios de inclusión. En los estudios previos se reportó el uso de oseltamivir, ganciclovir interferón, ritonavir, acompañados de antibiótico y en algunos casos de esteroide; incluso se reportan casos sin manejo antiviral con remisión del cuadro neumónico.[12,23]

Medidas de precaución en unidades de atención obstétrica

Se sugiere que las madres contagiadas o que tengan sospecha de contagio se monitoreen antes y después del parto; es ideal evitar la lactancia materna hasta que se confirme que no han adquirido SARS-CoV-2. Además, las madres y sus recién nacidos deben ser atendidos en habitaciones aisladas para evitar la transmisión neonatal. Las madres con COVID-19 confirmado deben ser tratadas con antibióticos y medicamentos antivirales después del nacimiento. La evaluación del parto vaginal frente a la evaluación por cesárea en madres con COVID-19 mostró que ninguno de los tipos de nacimiento afectó el resultado de los recién nacidos, pues todos los estudiados fueron negativos para la infección por COVID-19.[35]

Ante la posibilidad de transmisión vertical de la madre al feto, a pesar de que no se ha podido confirmar durante el parto y por medio del amamantamiento en el periodo perinatal, es esencial llevar a cabo investigaciones efectivas en esta área.[36] Las siguientes medidas son sugeridas para el momento del nacimiento:

1. La interrupción del embarazo debe ser realizada por un obstetra experto y se debe prestar especial atención en la hemostasia y la prevención de hemorragia posparto para evitar la transfusión de sangre.
2. Se sugiere tomar muestras de secreciones vaginales, sangre umbilical, líquido amniótico, placenta e hisopo faríngeo neonatal durante el parto para determinar la posible transmisión vertical intrauterina de COVID-19.
3. Después del parto, todos los instrumentos quirúrgicos deben etiquetarse como “COVID-19”,

almacenarse y transportarse para ser esterilizados en procesos separados de otros instrumentos.

4. El personal médico y de enfermería que participe en la atención de madres infectadas por COVID-19 debe tener seguimiento y control de temperatura corporal. Si se presenta alguno de los signos como fiebre, tos, fatiga, congestión nasal, secreción nasal, diarrea y otras manifestaciones, el personal potencialmente afectado debe acudir al hospital designado, para que se obtenga el diagnóstico definitivo.
5. La placenta de las mujeres embarazadas con infección por COVID-19 debe tratarse como desecho biopeligroso; cuando la muestra de tejido placentario necesita ser analizada, debe eliminarse de acuerdo con las regulaciones locales y nacionales.
6. No se recomienda la fijación retrasada del cordón para los recién nacidos. Los datos anteriores, aunque limitados han mostrado baja probabilidad de transmisión vertical de la madre al feto; sin embargo, deberán aislarse 14 días después del nacimiento y monitorearse de cerca para detectar manifestaciones clínicas de infección. En la actualidad, aún no está claro si el virus COVID-19 existe en la leche materna pero se recomienda no amamantar. Se sugiere brindar atención psicológica de apoyo, según sea necesario.[37,38,39]

Conclusiones

La enfermedad por COVID-19 es una pandemia global y el embarazo no exime a la mujer de su contagio. Los síntomas y signos en la embarazada no difieren del resto de la población; el signo más frecuentemente encontrado fue la fiebre (77-86%). Las principales complicaciones materno-perinatales fueron nacimiento prematuro (47%) y neumonía (40%, la enfermedad grave fue poco frecuente [4.4%] y similar al 5% reportado en población general); la vía de interrupción más frecuente fue cesárea en el 89% de los casos. La transmisión materno-fetal no se descarta, ya que el 8.5% (4/47) de los casos incluidos contó con prueba para SARS-CoV-2 positiva. Se requieren más investigaciones en el tema y protocolos de manejo en el embarazo con búsqueda intencionada de transmisión al recién nacido.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev. 2020;34(2):75-80. doi: 10.1016/j.tmrv.2020.02.003
2. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. Infect Dis Poverty. 2020;9:29.
3. Fehr AR, Channappanavar R, Perlman S. Middle East Respiratory Syndrome: Emergence of a Pathogenic Human Coronavirus. Annu Rev Med. 2017;68:387-99.
4. US records 1,225 coronavirus deaths in 24 hours: Johns Hopkins. Medical Xpress [Internet]. 2020 May 30. Disponible en: https://medicalxpress.com/news/2020-05-coronavirus-deaths-hours-johns-hopkins.html
5. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(6):521-31. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
6. Schwartz DA, Graham AL. Potential Maternal and Infant Outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections. Viruses. 2020;12(2):194.
7. Favre G, Pomar L, Musso D, Baud D. 2019-nCoV epidemic: what about pregnancies? Lancet. 2020;395(10224):e40.
8. Qiao, J. What are the risks of COVID-19 infection in pregnant women? Lancet. 2020;395:760-2.
9. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. Am J Obstet Gynecol. 2020;S0002-9378(20)30197-6. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
10. Peyronnet V, Sibiude J, Deruelle P, Huissoud C, Lescure X, Lucet JC, et al. [SARS-CoV-2 Infection During Pregnancy. Information and Proposal of Management Care. CNGOF] Gynecol Obstet Fertil Senol. 2020;48(5):436-43. doi: 10.1016/j.gofs.2020.03.014.
11. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of Coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID 1 -19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2020;2(2). doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107

12. Schwartz DA. An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. Arch Pathol Lab Med. 2020. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-sa
13. Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;55(5):586-592. doi: 10.1002/uog.22014.
14. Karimi-Zarchi M, Neamatzadeh H, Dastgheib SA, Abbasi H, Mirjalili SR, Behforouz A, et al. Vertical Transmission of Coronavirus Disease 19 (COVID-19) From Infected Pregnant Mothers to Neonates: A Review. Fetal Pediatr Pathol. 2020;39(3):246-250. doi: 10.1080/15513815.2020.1747120.
15. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: A systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(7):823 9. doi: 10.1111/aogs.13867
16. Liu Y, Chen H, Tang K, Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy. J Infect. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.028.
17. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical Features and Obstetric and Neonatal Outcomes of Pregnant Patients With COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective, Single-Centre, Descriptive Study. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):559-64. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6.
18. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809-15.
19. Liu D, Li L, Wu X, Zheng D, Wang J, Yang L, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2020;215(1):127-132. doi: 10.2214/AJR.20.23072.
20. Wen R, Sun P, Xing QS. A Patient with SARS-CoV-2 Infection during Pregnancy in Qingdao, China. J Microbiol Immunol Infect. 2020;53(3):499-500.
21. Wang X, Zhou Z, Zhang J, Zhu F, Tang Y, Shen X. A Case of 2019 Novel Coronavirus in a Pregnant Woman With Preterm Delivery. Clin Infect Dis. 2020;ciaa200. doi: 10.1093/cid/ciaa200.
22. Chen S, Liao E, Cao D, Gao Y, Sun G, Shao Y. Clinical analysis of pregnant women with 2019 novel coronavirus pneumonia. J Med Virol. 2020.
23. Gidlöf S, Savchenko J, Brune T, Josefsson H. COVID-19 in pregnancy with comorbidities: More liberal testing strategy is needed. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(7):948-9. doi: 10.1111/aogs.13862.
24. De Socio GV, Malincarne L, Arena S, Troiani S, Benedetti S, Camilloni B, et al. Delivery in asymptomatic Italian woman with SARS-CoV-2 infection. Mediterr. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020;12(1):e2020033. doi: 10.4084/MJHID.2020.033.
25. Iqbal SN, Overcash R, Mokhtari N, Saeed H, Gold S, Auguste T, et al. An Uncomplicated Delivery in a Patient with Covid-19 in the United States. N Engl J Med. 2020: NEJMc2007605. doi: 10.1056/NEJMc2007605
26. Zambrano LI, Fuentes-Barahona IC, Bejarano-Torres DA, Bustillo C, Gonzales G, Vallecillo-Chinchilla G, et al. A Pregnant Woman With COVID-19 in Central America. Travel Med Infect Dis. 2020;101639. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101639.
27. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. Clin Infect Dis. 2020 Mar 12:ciaa225. doi: 10.1093/cid/ciaa225.
28. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical Analysis of 10 Neonates Born to Mothers With 2019-nCoV Pneumonia. Transl Pediatr. 2020;9(1):51-60. doi: 10.21037/tp.2020.02.06.
29. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(5):415-26. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.017.
30. Fan C, Lei D, Fang C, Li C, Wang M, Liu Y, et al. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? Clin Infect Dis. 2020;ciaa226. doi: 10.1093/cid/ciaa226.
31. Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China. Emerg Infect Dis. 2020;26(6):1335-6. doi: 10.3201/eid2606.200287.
32. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: Responding to a Rapidly Evolving Situation. Obstet Gynecol. 2020;135(5):999-1002. doi: 10.1097/AOG.0000000000003873.
33. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection with SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020;e200878. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878.
34. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol. 2020;30(3):313-24. doi: 10.4014/jmb.2003.03011.
35. Panahi L, Amiri M, Pouy S. Risks of Novel Coronavirus Disease (COVID-19) in Pregnancy; a Narrative Review. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e34.
36. Qi H, Luo X, Zheng Y, Zhang H, Li J, Zou L, et al. Safe Delivery for COVID-19 Infected Pregnancies. BJOG. 2020;127(8):927-929. doi: 10.1111/1471-0528.16231.
37. Fakari FR, Simbar M. Coronavirus Pandemic and Worries during Pregnancy; a Letter to Editor. Arch Acad Emerg Med. 2020;8(1):e21.
38. Xia H, Zhao S, Wu Z, Luo H, Zhou C, Chen X. Emergency Caesarean Delivery in a Patient With Confirmed COVID-19 Under Spinal Anaesthesia. Br J Anaesth. 2020;124(5):e216-e218. doi: 10.1016/j.bja.2020.02.016.
39. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert Consensus for Managing Pregnant Women and Neonates Born to Mothers With Suspected or Confirmed Novel Coronavirus (COVID-19) Infection. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(2):130-6. doi: 10.1002/ijgo.13146.

Cómo citar este artículo:

Berumen-Lechuga MG, Molina-Pérez CJ, Leaños-Miranda A. Enfermedad por COVID-19 durante el embarazo: una narrativa. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S187-193.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Biología del SARS-CoV-2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID-19

Biology of SARS-CoV-2: Towards understanding and treating COVID-19

*Patricia Piña-Sánchez, Alberto Monroy-García, Juan José Montesinos, Marcos Gutiérrez-de la Barrera, Eduardo Manuel Vadillo-Rosado, María Antonieta Chávez-González, Martha Eugenia Ruiz-Tachiquín, Ricardo López-Romero, Mauricio Salcedo, Agustín Avilés y Héctor Mayani**

Resumen

Durante las últimas dos décadas, tres epidemias de gran magnitud, causadas por tres distintos tipos de coronavirus, han impactado a la humanidad. La más reciente, conocida como COVID-19, ha provocado en tan solo cinco meses, más de 340 000 muertes en todo el mundo. Conocer la biología de los coronavirus es fundamental, tanto para enfrentar la pandemia actual, como para prepararnos para futuras epidemias. En este contexto, el presente artículo está enfocado en la biología de los coronavirus con énfasis en el SARS-CoV-2, agente causal de COVID-19. La temática que se incluye es muy amplia, abarca desde la biología general de los virus y su taxonomía, hasta aspectos muy puntuales de la biología molecular de SARS-CoV-2, así como de sus mecanismos de acción y la respuesta inmune. También presentamos distintos aspectos clínicos de COVID-19, de los métodos para su detección y algunos enfoques terapéuticos, incluyendo tratamientos antivirales y vacunas.

Palabras clave: *Biología; Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Epidemias*

Abstract

During the last two decades, three different epidemics, caused by three different coronaviruses, have affected humankind. The most recent, known as COVID-19, has caused in only five months, more than 340,000 deaths worldwide. Knowing the biology of coronavirus is key, not just to face the current pandemic, but to prepare ourselves for future epidemics. With this in mind, this article is focused on the biology of coronaviruses emphasizing SARS-CoV-2, the agent that causes COVID-19. This is a comprehensive review article, which covers different topics, from the biology and taxonomy of viruses, to the molecular biology of SARS-CoV-2, its mechanisms of action, and the immune response this virus elicits. We have also addressed clinical aspects of COVID-19, its methods of detection, treatment, and vaccines.

Keywords: *Biology; Coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2; Epidemics*

Los coronavirus (CoV) constituyen una familia de virus de ARN que pueden infectar tanto a aves como a mamíferos, causando diversas enfermedades de tipo entérico y pulmonar. En vacas y en cerdos pueden provocar trastornos en el tracto digestivo, mientras que en aves y en seres humanos afectan principalmente el tracto respiratorio.[1] Los primeros CoV fueron descubiertos en aves en la década de 1930 y en la década de 1960 se identificaron los primeros CoV capaces de infectar al humano.[2] Desde entonces se han identificado siete tipos de CoV con capacidad de infectar a nuestra especie.[1,2] Al infectar a una persona, algunos

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Héctor Mayani
E-mail: hmayaniv@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 02/05/2020
Fecha de aceptación: 28/05/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000131

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S194-214
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

CoV provocan afecciones leves, como el resfriado común, mientras que otros provocan afecciones graves, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS, por sus siglas en inglés).

En los últimos 20 años, los CoV han adquirido gran relevancia debido a su participación como causantes de enfermedades que han impactado de manera significativa a la humanidad. Entre 2002 y 2003 ocurrió una epidemia de SARS que inició en China y se extendió a 29 países de cuatro continentes. Durante ella se registraron más de 8000 personas infectadas y alrededor de 800 defunciones. El causante resultó ser un tipo de CoV al que se denominó SARS-CoV.[3] En 2012 surgió una nueva enfermedad respiratoria, esta vez en Arabia Saudita, y se convirtió en una epidemia que se propagó a 27 países e infectó a más de 1700 personas, de las cuales más de 620 perdieron la vida. Un nuevo tipo de CoV, denominado MERS-CoV (causante del síndrome respiratorio del Medio Oriente), fue identificado como el agente causal.[3]

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se detectaron los primeros casos de pacientes con una enfermedad respiratoria grave, acompañada por fiebre, dolor de pecho, tos seca y mareo. En pocas semanas, el número de individuos con esta enfermedad se incrementó de manera alarmante y se empezaron a detectar personas con la misma afección en diversos países del mundo.[4] Al analizar el material obtenido de los pacientes, a través de estudios genómicos, moleculares y de microscopía electrónica, se identificó un nuevo tipo de CoV como el agente etiológico.[5] Dicho CoV resultó ser muy similar al causante del SARS, por lo que fue denominado como SARS-CoV-2[6] (este fue el séptimo tipo de CoV identificado, capaz de infectar al ser humano). El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad causada por SARS-CoV-2 (conocida como enfermedad causada por CoV 2019 o COVID-19) como una emergencia de salud pública de índole internacional y el 11 de marzo del mismo año fue declarada como pandemia. De acuerdo con datos oficiales, al 26 de mayo de 2020, más de 5.4 millones de personas en todo el mundo (cerca de 200 países) han sido infectadas por SARS-CoV-2, de las cuales han fallecido más de 340 000. Ante este panorama, entender la biología de los CoV, en particular del SARS-CoV-2, resulta fundamental para enfrentar esta enfermedad.

En este contexto, el objetivo de este artículo es presentar una revisión amplia, detallada y crítica acerca de la biología de los CoV, haciendo especial énfasis en SARS-CoV-2. A lo largo del artículo se tratarán diversos aspectos relacionados con su origen, evolución, estructura y función, así como algunos aspectos clínicos y epidemiológicos de COVID-19.

Los virus: ¿qué son y cuál es su origen?

Los virus han sido definidos como agentes infecciosos microscópicos, cuya capacidad de reproducción ocurre únicamente cuando se encuentran en el interior de una célula hospedera.[7] Sin duda, son las entidades biológicas más abundantes del planeta y juegan un papel fundamental en la ecología global y en la evolución de la biósfera.[8] A nivel estructural están constituidos por moléculas de ácido nucleico (ADN o ARN), recubiertas por una estructura proteica denominada cápside. Algunos de ellos pueden tener además una envoltura: bicapa lipídica con proteínas. Dependiendo de si tienen o no envoltura lipídica, los virus son agrupados en virus envueltos y virus no envueltos. La mayoría de los virus que se han estudiado hasta ahora tienen un diámetro de 10-300 nanómetros, es decir, son, 5-100 veces más pequeños que las bacterias.[9] Sin embargo, existen virus que pueden llegar a medir 500-1000 nm, como el *Acanthamoeba polyphaga mimivirus* (APMV), que es visible bajo el microscopio óptico[10] y es uno de los virus más grandes que se conocen.

Los virus presentan características propias de todo ser viviente, pues contienen ácidos nucleicos y proteínas con un aporte genómico único; son capaces de colonizar a un organismo hospedero, convirtiéndose en parásitos intracelulares estrictos; infectan a células animales, vegetales, bacterias, hongos e incluso a otros virus; pueden reproducirse; responden a estímulos ambientales; adquieren mutaciones y causan enfermedades.[7,10,11] Sin embargo, estos entes no son autónomos; necesitan de su hospedero, pues no producen energía propia, ni pueden autorreplicarse fuera de la célula a la que infectan. Estas son dos de las razones por las que se discute si en realidad son seres vivos o simplemente, estructuras macromoleculares replicadoras.[12,13] La gran población de virus existentes, combinada con sus altas tasas de replicación y mutación, los posiciona como elementos esenciales para la evolución de la vida en nuestro planeta.[14] En este sentido, es importante hacer hincapié en que, en general, las tasas de mutación de los virus son elevadas (en los virus de ARN, dichas tasas son superiores a las observadas en virus de ADN). Este es un elemento fundamental para entender el surgimiento continuo de nuevas especies de virus y es un factor que debe considerarse para el desarrollo de vacunas.

¿Cómo surgieron los virus? Su origen ha sido controversial y todavía no existen respuestas concluyentes. Durante los últimos treinta años se han propuesto diversas hipótesis para explicar cómo aparecieron los primeros virus en nuestro planeta[8,14] y tres de ellas destacan por su factibilidad. La primera es conocida como la hipótesis del "virus temprano" y establece que los primeros virus derivaron de los replicones (segmentos o unidades de ácido nucleico que contienen los elementos necesarios para replicarse) ancestrales originados incluso antes del surgimiento de las primeras células. Por otro lado, la hipótesis de "la regresión" sostiene que los primeros virus fueron resultado de la degradación de células extremadamente primitivas que, ante la incapacidad de llevar a cabo su propia autonomía, se volvieron parásitos intracelulares obligados. Finalmente, la hipótesis de los "genes fugados" sugiere que ciertas secuencias codificantes (genes) de células bacterianas y eucariotas se separaron del resto del genoma, adquiriendo (cuasi) autonomía. Esta última hipótesis explicaría la similitud entre virus y genomas bacterianos, así como virus eucariotas y genomas eucariotas.

La cercanía biológica entre los virus y sus hospederos queda de manifiesto no solo a nivel del material genético, sino también a nivel de las proteínas que codifican. Esto quiere decir que el reconocimiento específico entre virus y células y la consecuente internalización están mediados por moléculas proteicas (receptores) presentes en la membrana plasmática celular, las cuales reconocen proteínas de la cápside viral. Esto hace que los virus infecten solo ciertos organismos y que una vez que ingresan en ellos, en el caso de organismos multicelulares, se dirijan a tejidos específicos. Por ejemplo, el virus de la polio afecta al sistema nervioso, mientras que los CoV afectan al sistema respiratorio. Esta propiedad se conoce como tropismo.[15,16]

Independientemente de si son seres vivos o no, los virus constituyen entidades moleculares de gran importancia biológica, no solo para entender procesos como el ensamblaje molecular y la evolución temprana en la Tierra, sino por su impacto en la salud de plantas (agricultura), de animales (veterinaria) y del ser humano (medicina).

Taxonomía viral

Las técnicas bioinformáticas han permitido llevar a cabo la secuenciación de los genomas de una gran cantidad de especies de seres vivos, lo que ha revolucionado diversos campos de la biología, incluida la taxonomía (ciencia que trata de los principios, métodos y fines de la clasificación para la ordenación jerarquizada y sistemática de grupos biológicos). En este sentido, la taxonomía de los virus no ha sido la excepción.[16] La taxonomía "universal" de virus —basada en estudios genómicos y moleculares— proporciona una clasificación respaldada por datos verificables y consenso de expertos[17,18,19] y constituye un marco para el estudio de las especies reconocidas y la caracterización de especies emergentes.[20]

El *International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) clasifica los virus con base en su estructura genómica y sus relaciones filogenéticas y a la fecha ha establecido 98 grupos de estudio internacionales[21] que cubren a los virus animales, bacterianos, arquea, fúngicos, protistas y vegetales.[17] Estos grupos de estudio cuantifican y dividen la variación de las proteínas replicantes más conservadas codificadas en el genoma viral, para identificar umbrales de distancias evolutivas por pares que demarcan grupos de virus en diferentes rangos, es decir, la reconstrucción filogenética de estos.[20]

Los estudios moleculares y estructurales (y, más recientemente, los genómicos) han demostrado una extraordinaria diversidad dentro del mundo de los virus. Al igual que los seres vivos, los virus se clasifican de manera taxonómica por reino, filo, clase, orden, familia, género y especie (Fig. 1).[22] Actualmente se han identificado más de 100 familias de virus, incluyendo aquellos de ADN de doble cadena (ds-DNA, como los adenovirus), de una cadena (ss-NA, como los parvovirus), ss-DNA-positivo (sentido 5´-3´), ss-DNA-negativo (antisentido 3´-5´) y ds-DNA-transcriptasa reversa (ds-DNA-RT, como los hepadnavirus). Entre los virus de ARN se encuentran ds-RNA (como los reovirus), ss-RNA(+) (como los picornavirus), ss-RNA(-) (como los ortomixovirus), los ss-RNA-RT (como los retrovirus) y los viroides (pequeñas cadenas circulares de ARN, carentes de proteínas y lípidos).[17]

El tamaño del genoma viral es muy variable, pudiendo ser de uno a cientos de kilobases. En cuanto a su morfología, existe también gran diversidad: icosaédrica, esférica, en forma de botella, baciliforme, ovoide, alantoidea, forma de barra, forma de limón, forma de gota, filamentosa, pleomorfa, etcétera. Existen virus con envoltura y aquellos que no la presentan. Sumado a todo lo anterior, se ha observado una gran diversidad en los organismos que sirven como hospederos virales, incluyendo algas, arquea, bacterias, hongos, invertebrados, plantas, protozoarios y vertebrados.[17]

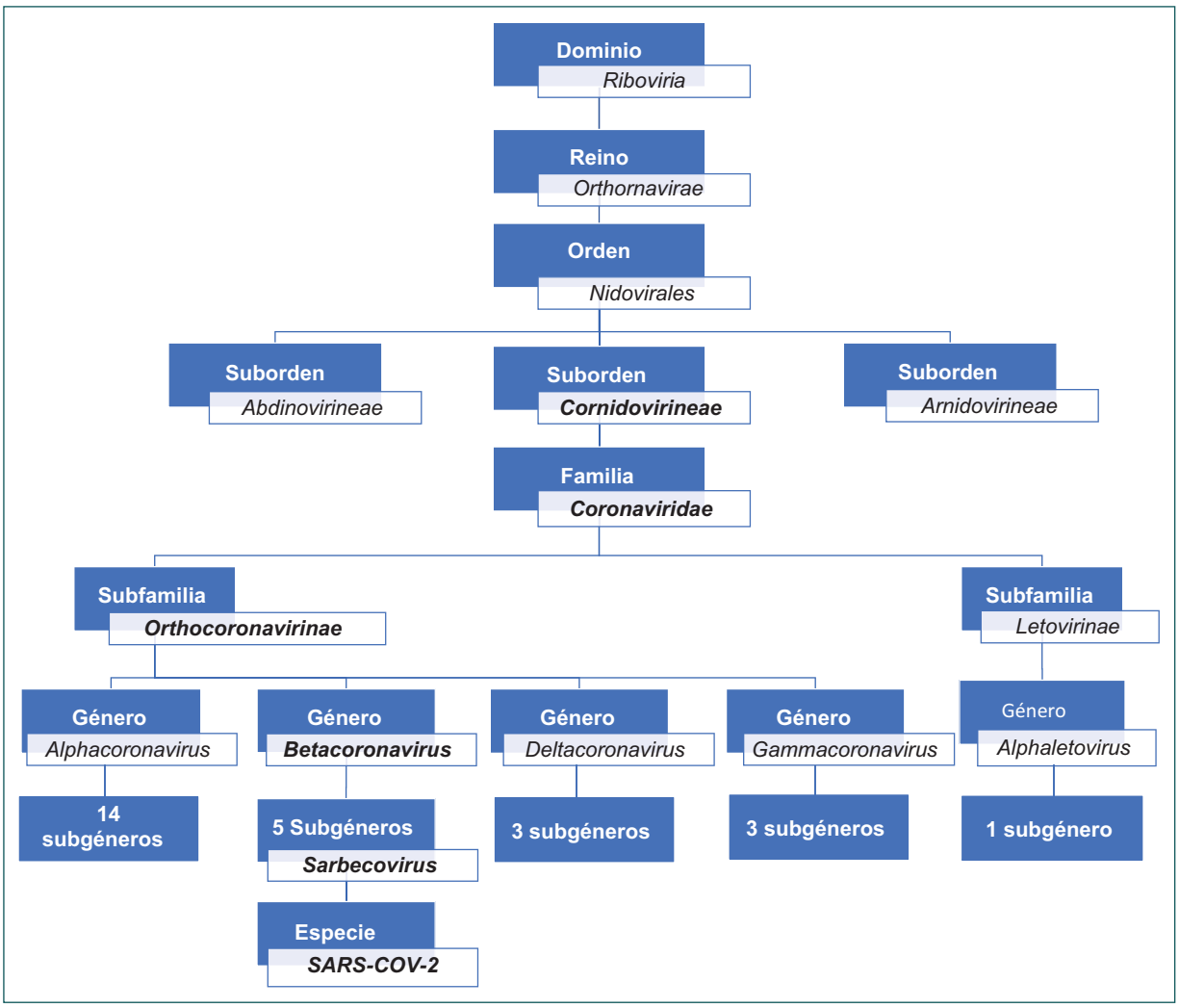


Figura 1. Ubicación taxonómica del SARS-CoV-2. La familia *Coronaviridae* posee dos subfamilias, cinco géneros, 26 subgéneros y 46 especies en total. El género *Betacoronavirus* contiene cinco subgéneros, en uno de ellos, *Sarbecovirus,* se encuentra la especie *Severe Acute Respiratory Syndrome-related coronavirus,* a la cual pertenece el SARS-CoV-2.

En el cuadro I se muestran las diferentes familias de virus que infectan a los vertebrados. En nuestro país, las infecciones virales humanas más frecuentes son las de vías respiratorias, según los reportes del Boletín Epidemiológico de la Secretaría de Salud.[23] Entre los virus causantes de estas, están los adenovirus (familia *Adenoviridae)*, metapneumovirus (familia *Pneumoviridae)*, virus parainfluenza (familia *Paramyxoviridae)*, virus influenza (familia *Orthomyxoviridae)*, orthopneumovirus o virus sincicial respiratorio (familia *Pneumoviridae)*, rinovirus/enterovirus (familia *Picornaviridae)* y los CoV (familia *Coronaviridae)*.

La familia de los CoV ha adquirido gran relevancia durante las últimas dos décadas por las epidemias y pandemias que han aquejado a la humanidad. La clasificación actual de los CoV reconoce 46 especies en 26 subgéneros, cinco géneros y dos subfamilias que pertenecen a la familia *Coronaviridae.*[24] Se trata de una familia de virus con envoltura, una cadena positiva (sentido 5´-3´) de ARN con morfología esférica que infecta a vertebrados.[17] El SARS-CoV-2, causante de la pandemia actual (COVID-19), es un CoV del reino *Riboviria,* orden *Nidovirales,* suborden *Cornidovirineae,* familia *Coronaviridae,* subfamilia *Orthocoronavirinae,* género *Betacoronavirus,* subgénero *Sarbecovirus,* especie *Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Grave* (Fig. 1).[20]

Estructura molecular del SARS-CoV-2

Los CoV son virus envueltos, es decir, presentan una membrana lipídica que forma partículas de entre 100-160 nm de diámetro. Su genoma consta de una sola

Cuadro I. Familias de virus que infectan a vertebrados

ADN			
Doble cadena		**Una cadena**	**Doble cadena-transcriptasa reversa**
*Adenoviridae** *Asfarviridae* *Alloherpesviridae* *Herpesviridae** *Iridoviridae* *Papillomaviridae** *Polyomaviridae** *Poxviridae**		*Anelloviridae* *Circoviridae* *Parvoviridae**	*Hepadnaviridae**
ARN			
Una cadena (–)			**Una cadena (+/–)**
Mononegavirales			*Arenaviridae** *Bunyaviridae**
*Filoviridae** *Bornaviridae* *Paramyxoviridae** *Rhabdoviridae** *Pneumoviridae**		*Deltavirus Orthomyxoviridae**	
Una cadena (+)		**Doble cadena**	**Una cadena-transcriptasa reversa**
Nidovirales			
Arteriviridae *Coronaviridae**	*Astroviridae** *Caliciviridae* *Flaviviridae** *Hepeviridae** *Nodaviridae* *Picornaviridae** *Togaviridae**	*Birnaviridae* *Picobirnaviridae* *Reoviridae**	*Metaviridae* *Retroviridae**

*Familias de infecciones virales humanas vigiladas por las autoridades sanitarias[23]
(–) cadena antisentido 3´-5´; (+/–) cadena sentido 5´-3´ con un segmento antisentido 3´-5; (+) cadena sentido 5´-3´. Los genomas virales de cadena sencilla de ARN se clasifican en sentido negativo o positivo dependiendo de si las secuencias del genoma coinciden o no con las secuencias de los ARN mensajeros. Tomado y modificado del Décimo Reporte del ICTV[17] y la lista maestra de especies 2018b.v2 del ICTV

cadena de ARN positiva, que les permite llevar a cabo la traducción de manera directa después de la infección, sin necesidad de ningún intermediario. La cadena de ARN contiene entre 27 y 32 kb; son los virus de ARN con los genomas más grandes pero esto representa un genoma 100 000 veces menor que el genoma humano. Los viriones son esféricos y su particular característica son las proyecciones en forma de espículas que emanan de la superficie, lo que les da una apariencia de corona solar y de ahí su nombre.[25] En general tienen de seis a 11 marcos de lectura abiertos (ORF, por sus siglas en inglés). El primer ORF representa aproximadamente 67% del genoma y codifica 16 proteínas no estructurales (nsp); los restantes ORF codifican proteínas accesorias y estructurales, que son especie-específicas e indispensables para la replicación viral.[25,26]

El número de proteínas accesorias puede variar dependiendo de la especie. Las proteínas estructurales principales son la glicoproteína de superficie, conocida como espícula o "Spike" (S), la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N). Las proteínas nsp7, nsp13 y E parecen ser las más conservadas y los genes S y orf8 son los más variables. En general los coronavirus usan peptidasas como receptores. Específicamente los SARS-CoV usan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor principal, aunque moléculas como CD26 y CD209L pueden actuar como receptores secundarios.[27,28]

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de alrededor de 28 800 bases. Al ser virus de ARN su tasa de mutación es muy alta; se estima que en promedio, ocurren 1-2 mutaciones por mes.[29] Contiene 14 ORF que codifican 27 proteínas (Fig. 2). El orf1ab y orf1a (localizados en 5´) codifican a las proteínas pp1ab y pp1a respectivamente; juntas comprenden 15 nsp: nsp1 a nsp10 y nsp12 a nsp16. En el extremo 3´ se encuentran las cuatro proteínas estructurales S, E, M y N y ocho proteínas

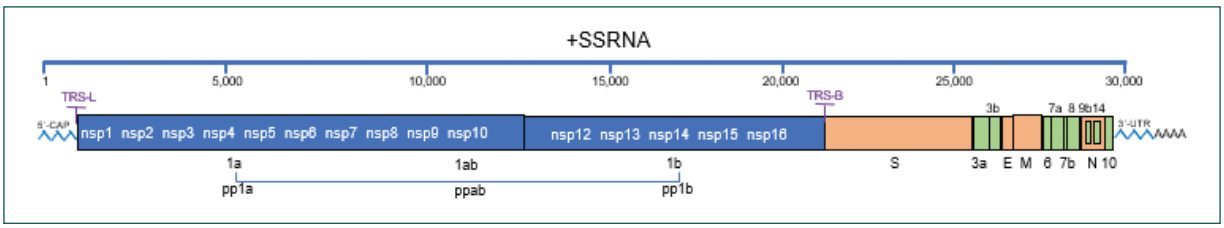


Figura 2. Estructura del genoma de SARS-CoV-2.
En color azul se representan los marcos de lectura abierta (ORF) y proteínas no estructurales; en color naranja se muestran las proteínas estructurales y en color verde, las proteínas accesorias.

accesorias 3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b y orf14. En los primeros aislados se identificaron diferencias respecto a SARS-CoV, por ejemplo, no posee la proteína 8a; la 8b es más grande (121 aminoácidos [aa] frente a 84 aa) y la 3b es más corta (22 aa frente a 154 aa); nsp3 y nsp2 tienen 102 y 61 sustituciones de aa, respectivamente, mientras que en las nsp7, nsp13, E, M, p6 y 8b no se encontraron sustituciones de aa.[30] De manera global, la diferencia con SARS-CoV es de 380 aa. Sin embargo, se requieren más estudios para conocer las implicaciones funcionales de dichas diferencias, así como de la variabilidad que va adquiriendo a través del tiempo y su relación patogénica. En el cuadro II se resumen las principales características de los marcos de lectura abiertos y las proteínas del SARS-CoV-2.

Una de las proteínas más caracterizadas de SARS-CoV-2 es la proteína S, la cual contiene 1273 aa y se ensambla en trímeros para su interacción con el receptor de la célula hospedera. Dicha interacción ocurre por medio del dominio de unión al receptor (RBD) con el dominio peptidasa (PD) de la ACE2.[30] La proteína S se divide en dos subdominios: S1, que contiene el RBD, y S2, que participa en la fusión de membranas celulares. La proteína S está más relacionada con el SARS-CoV de murciélago y contiene 27 sustituciones de aa; seis residuos en la región 357-528 dominio RBD, seis en el dominio 569-655 y cuatro en el C´-terminal de la subunidad S1 que se une al receptor.[30,31,32,33]

El RBD parece ser la región más variable del virus. Seis residuos de este dominio son críticos para la unión a ACE2 (L455, F486, Q493, S494, N501 y Y505), cinco de los cuales son distintos al SARS-CoV. Los estudios bioquímicos han mostrado alta afinidad del RBD a ACE2 de humanos, hurones, gatos y otras especies, aunque los análisis computacionales no predicen una interacción ideal. Esto último sugiere que la eficiencia de interacción se da en función de la selección natural y esto, a su vez, descarta el que SARS-CoV-2 haya surgido como un producto de la manipulación viral. En la unión S1-S2 existe un sitio de escisión polibásico por inserción de 12 nucleótidos que permite una escisión eficiente por furina y otras proteasas, lo que impacta en la infecciosidad viral y en la gama de hospederos. Tanto la inserción del sitio polibásico como la optimización del dominio RBD parecen ser características distintivas del nuevo CoV.[26] La región de la proteína S entre los residuos 330-500 es altamente conservada entre las distintas secuencias de SARS-CoV-2 y la región genómica que la codifica se encuentra enriquecida en cadena doble, lo que podría limitar su variabilidad.[34] Sin embargo, se han identificado mutaciones en esta región, como la V354F, cuyos estudios estructurales de acoplamiento ligando-receptor determinaron que podría tener mayor afinidad a la ACE2, lo cual supone una potencial capacidad de inducir una "superinfección".[35]

Finalmente, los estudios filogenéticos derivados de las primeras secuencias genómicas caracterizadas determinaron que el SARS-CoV-2 está más relacionado con el CoV de murciélago BatCov-RaTG13 (96% de identidad) que con el SARS-CoV humano (80% de identidad) y que los murciélagos son los hospederos naturales de SARS-CoV-2.[36] Además, es posible que exista un hospedero intermedio entre estos y los humanos.[31,36] El análisis de la estructura genómica y molecular de los aislados de SARS-CoV-2 de diversas regiones geográficas ayudará a conocer su variabilidad y relación patogénica, así como el diseño e identificación de fármacos que ayuden a controlar la infección.

Contagio, infección y mecanismos de acción

Hasta principios del presente milenio, se había considerado que las infecciones por CoV en seres humanos se enfocaban en las vías aéreas superiores. Así, se les ubicó como causantes de una proporción considerable de los cuadros gripales comunes que con

Cuadro II. Características de los marcos de lectura abiertos y las proteínas codificadas por SARSCoV2

ORF	Posición	Proteína	Residuos	Función
1a	266 13483	nsp1	181	Degradación de ARNm celular por interacción con la subunidad ribosomal 40s, inhibición de la señalización de IFN
		nsp2 homólogo p65	819	Modulación de la vía de señalización de supervivencia celular por interacción de PHb y PHB2
		nsp3 PL2-PRO	2764	Escisión N-terminal de la poliproteína replicasa. Junto con nsp4 participa en el ensamble de vesículas de doble membrana, las cuales son necesarias para la replicación viral. Bloqueo de la respuesta inmune innata por bloqueo de la fosforilación, dimerización y traslocación nuclear de IRF3. Promueve la expresión de citosinas
		nsp4	3264	Participa en la formación de vesículas de doble membrana
		nps5 3CL-PRO	3570	Proteinasa tipo 3C. Proteasa principal (M^{pro}), proteasa parecida a quimotripsina, escisión de polipéptidos, inhibición de señalización IFN
		nsp6	3860	Restricción de la formación del autofagosoma, formación de vesículas de doble membrana
		nsp7	3943	Forma un complejo hexadecamérico con nsp8.* Participa en la replicación viral al actuar como primasa. Cofactor con nsp8 y nsp12
		nsp8	4141	Primasa cofactor nsp7 y nsp12
		nsp9	4254	Participa en la replicación viral; actúa como proteína de unión a ARN de cadena sencilla
		nsp10 GFL	4392	Forma heterodímeros con nsp14 y nsp16 para estimular la actividad 3´-5´exorribonucleasa y O-metiltransferasa respectivamente
1b	13468 21,555	nsp12 RdRP	5325	ARN polimerasa dependiente de ARN
		nsp13	5926	ARN helicasa, 5´trifosfatasa
		nsp14	6453	Exorribonucleasa, N7-MTasa. Adiciona 5´cap al RNA viral; es importante para la edición del genoma viral*
		nsp15	6799	Endoribonucleasa, evasión de sensores de dsRNA
		nsp16	7096	2´-o-ribosa MTasa, evasión del reconocimiento MDA5, regulación negativa de la inmunidad innata
S	21563-25384	S	1273	Forma homotrímeros en la superficie viral y es la responsable del aspecto en espícula, así como de la unión a ACE2 mediante el dominio RBD para infectar a la célula hospedera. 150 kDa*
3a	25,393- 26,220	3a	275	Forma homotetrameros para formar canales de potasio. Modula la liberación del virus, regula la expresión de subunidades de fibrinógeno FGA, FGB y FGG. Regula a la baja al receptor de interferon tipo 1. Inducción de apoptosis vía caspasa 8/9
3b		3b	22	Activación de AP-1 vía ERK y JNK. Inducción de apoptosis vía caspasa 3
E	26,245- 26472	E	75	Facilita el ensamble y la liberación de los virus 8-12 KDa; es altamente divergente
M	26523- 27191	M	222	Ensamble del virión. Interactúa con las proteínas N y E. Proteína estructural más abundante 25-30 KDa con tres dominios transmembranales*
6	27202-27387	6	61	Factor de virulencia. Inhibe la síntesis de IFN y la traslocación de STAT1*

(Continúa)

Cuadro II. Características de los marcos de lectura abiertos y las proteínas codificadas por SARSCoV2 (*Continuación*)

ORF	Posición	Proteína	Residuos	Función
7a	27394-27759	7a	121	Proteína transmembranal tipo 1 involucrada en el ensamble viral, activa la liberación de citocinas proinflamatorias*
7b	27756-27887	7b	43	Proteína integral de membrana*
8	27894-28259	8	121	Modulación de la replicación viral, activación de caspasa-3*
N	28274-29533	N	419	Nucleoproteína que empaqueta el genoma viral, interactúa con la proteína M. Participa en la eficiencia de la transcripción de RNA viral subgenómico y en la replicación viral
14			73	No caracterizada, función desconocida
10	29,558-29674	10	38	

ORF y proteínas no estructurales (nsp; en color azul). ORF y proteínas estructurales (en color naranja). ORF y proteínas accesorias (en color verde). En las poliproteínas 1a y 1b se anota la posición subsecuente de aminoácidos, mientras que en las proteínas accesorias y estructurales se anota el tamaño total. Tomado de las referencias 27, 32 y 33

*Funciones descritas en general para los SARS-CoV. Cabe mencionar que de acuerdo con el autor y aislado, los ORF y proteínas presentan diferencias

frecuencia afectan en la infancia,[37,38,39] infecciones autolimitadas, sobre las que existe cierta evidencia que sugiere un efecto benéfico en el hospedero.[39] Los cuatro CoV causantes de estos cuadros comunes —229E (género alfa), NL63 (género alfa), OC43 (género beta) y HKU1 (género beta)— circulan ampliamente entre los humanos.[39,40,41] Sin embargo, a partir del 2002 este patrón ha cambiado y tres nuevos CoV (SARS-CoV, MERS-CoV y ahora el SARS-CoV-2) ya han causado tres epidemias de infecciones a vías aéreas inferiores y están asociados a fallas respiratorias graves.[42]

Los CoV responsables de estas epidemias tienen sus reservorios en otras especies animales, como el murciélago, y han "saltado" al humano a través del proceso de zoonosis, en el que especies domésticas pueden haber funcionado como intermediarias.[1] Estas migraciones parecen estar ligadas a procesos de urbanización específicos, con prácticas de cultivo de especies menores que han facilitado procesos de evolución acelerada de ciertos CoV.[41] Entre humanos, los CoV son transmitidos fundamentalmente mediante aerosoles respiratorios directos pero también por medio de fómites y a través de la ruta fecal oral, aunque esta última es la vía de contagio menos frecuente.

Una vez efectuada la inhalación, ingestión, inoculación o autoinoculación, los CoV infectan las células epiteliales de las mucosas respiratorias y digestivas. También se ha documentado, aunque de manera mucho menos frecuente, infección a tejido neural, endotelial, y linfoide.[43] Como ya se ha mencionado, la incorporación de los CoV a la célula hospedera se inicia cuando proteínas específicas de la envoltura (proteína S) entran en contacto con sus receptores, los cuales están presentes en la membrana celular; para SARS-CoV y SARS-CoV-2 se ha identificado la peptidasa ACE2 como la proteína receptora.[44,45] Para el caso del MERS-CoV, el receptor es la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4, por sus siglas en inglés).[46]

La entrada del SARS-CoV-2 a la célula receptora depende de la interacción del complejo S con dos proteínas celulares: ACE2 y la proteasa de serina TMPRSS2.[43] La ACE2 actúa como proteína de unión, mientras que TMPRSS2 facilita la entrada del virus a la célula. Una vez efectuada la unión entre ACE2 y la proteína S viral, específicamente el dominio S1 del complejo, la TMPRSS2 desencadena cambios conformacionales en todo el complejo S de proteínas, lo que activa el complejo S y facilita que el dominio S2 pueda iniciar la fusión entre la membrana celular y la viral.[41,43,45,47] Esta unión ha sido considerada determinante en la eficiencia para la infección y, así, la distribución de los receptores en los tejidos celulares correlaciona con la distribución de los cambios y daños generados por la infección.[48,49]

Una vez dentro de la célula, se efectúa la biosíntesis, fase en la que el genoma viral utiliza la maquinaria celular del hospedero para la replicación, la transcripción y la traducción, y de este modo se forman las copias de su material genético y de sus componentes proteicos. Los genomas recién producidos funcionan como moldes para nuevas rondas de transcripción, con lo cual dan lugar a la amplificación. Se integran entonces estos genomas con las proteínas producidas, en el proceso conocido como *ensamblaje,* y finalmente

estas nuevas partículas virales son liberadas al medio extracelular, en donde pueden repetir este ciclo en nuevas células hospederas.[41]

Si bien el tracto respiratorio, en particular el tejido pulmonar, es uno de los blancos principales del SARS-CoV-2, existen evidencias de que no es el único,[50] pues todos aquellos tejidos que sean ricos en la proteína ACE2 son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, como es el caso del tracto intestinal (más del 20% de pacientes infectados presentan diarrea). De hecho, partículas virales han sido detectadas en las heces fecales de sujetos infectados. Otros órganos que también se ven afectados en pacientes con COVID-19 incluyen hígado, corazón, riñones y cerebro. Si bien se ha detectado la presencia de SARS-CoV-2 en estos tejidos, es importante distinguir entre el daño causado directamente por el virus y el daño causado por reacciones inmunológicas del hospedero que, como veremos a continuación, pueden ser exacerbadas en este tipo de pacientes.[50] En el caso del hígado, la gran cantidad de medicamentos que son administrados a los pacientes con COVID-19 parece influir en el daño causado a este órgano.

Respuesta inmune ante infección por SARS-CoV-2

Para que una célula infectada por un virus inicie la respuesta inmune innata, es necesario que produzca interferón (IFN), una proteína perteneciente a la familia de las citocinas que favorece la maduración de las células presentadoras de antígenos y la producción de citocinas proinflamatorias por parte de neutrófilos y monocitos-macrófagos. Dichas citocinas inducen el reclutamiento y la secreción de anticuerpos por las células B y amplifican la función de los linfocitos T efectores, ambos componentes de la respuesta inmune adaptativa.[51]

Diversas moléculas virales pueden inducir la producción de IFN, como el ARN viral que activa los factores de transcripción (IRF3/NF-kB y RIG-I/MDA5) que regulan su expresión.[52] El IFN secretado induce la síntesis de proteínas con actividad antiviral, como enzimas, quimiocinas, proteínas involucradas en la presentación de antígenos, factores de transcripción, proteínas de choque térmico y proteínas apoptóticas.[53] Además, en el efecto del IFN se involucran vías intracelulares antivirales que pueden inhibir uno o varios puntos del ciclo de replicación de los virus (efecto acumulativo), como la penetración de los virus a las células del hospedero, la transcripción de su ARN mensajero, la replicación de su genoma, el ensamble y la liberación de los viriones, además de que pueden eliminar las células infectadas mediante el proceso de muerte celular programada o apoptosis.[54]

Lo que a la fecha sabemos de la respuesta inmune contra el virus SARS-CoV-2 (Fig. 3) se basa en los estudios de dos virus que tienen un porcentaje de identidad alto con él, el MERS-CoV y el SARS-CoV.[55] Con base en ello se ha propuesto que el SARS-CoV-2 se une a células alveolares tipo 2.[3] Posterior a esta interacción, el virus es endocitado en una partícula endosomal y puede ser reconocido debido a sus patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) en la forma de ARN genómico, o sus intermediarios, durante la replicación viral (dsRNA). Los PAMP son reconocidos por receptores endosomales de ARN, TLR3 y TLR7, y sensores citoplásmicos de ARN (RIG-I/MDA5). El reconocimiento de los PAMP inicia una cascada de activación de proteínas, como NF-kB e IRF3, factores de transcripción que inducen la expresión de IFN y otras citocinas proinflamatorias, lo cual constituye la respuesta inicial antiviral. Asimismo, el IFN se une a su receptor IFNAR y ello activa la vía JAK-STAT, en la que las cinasas JAK1 y TYK2 fosforilan las proteínas STAT1 y STAT2. STAT1 y 2 forman un complejo con IRF9 y en conjunto se translocan al núcleo para iniciar la transcripción de genes estimulados por IFN (ISG) al unirse a las secuencias promotoras ISRE.[56]

Estos mecanismos iniciales de respuesta inmune deberían ser suficientes para suprimir la replicación viral; sin embargo, se especula que así como el SARS-CoV utiliza estrategias para modular dicha respuesta, el SARS-CoV-2 puede interferir con el inicio de la respuesta inmune innata mediante la inhibición del reconocimiento de los PAMP, el bloqueo de la vía de señalización para producir IFN y la translocación de STAT1/2 (activados tras la interacción IFN/IFNAR), para evitar la producción de citocinas proinflamatorias.[57]

Una disminución de la respuesta inicial antiviral trae como consecuencia la replicación viral y el reclutamiento de neutrófilos y monocitos-macrófagos, así como la disminución de linfocitos, lo cual se ha observado en pacientes con COVID-19 que desarrollan la enfermedad de manera severa e incluso con consecuencias fatales.[57] La presencia de un número elevado de células de la respuesta inmune innata incrementa los niveles en plasma de citocinas como IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNFalfa, lo cual trae por consecuencia una "tormenta de citocinas" que se relaciona con la gravedad de la enfermedad.[58] Más aún, se ha postulado que en este microambiente proinflamatorio, linfocitos específicos Th1/Th17 podrían ser activados y contribuir a la

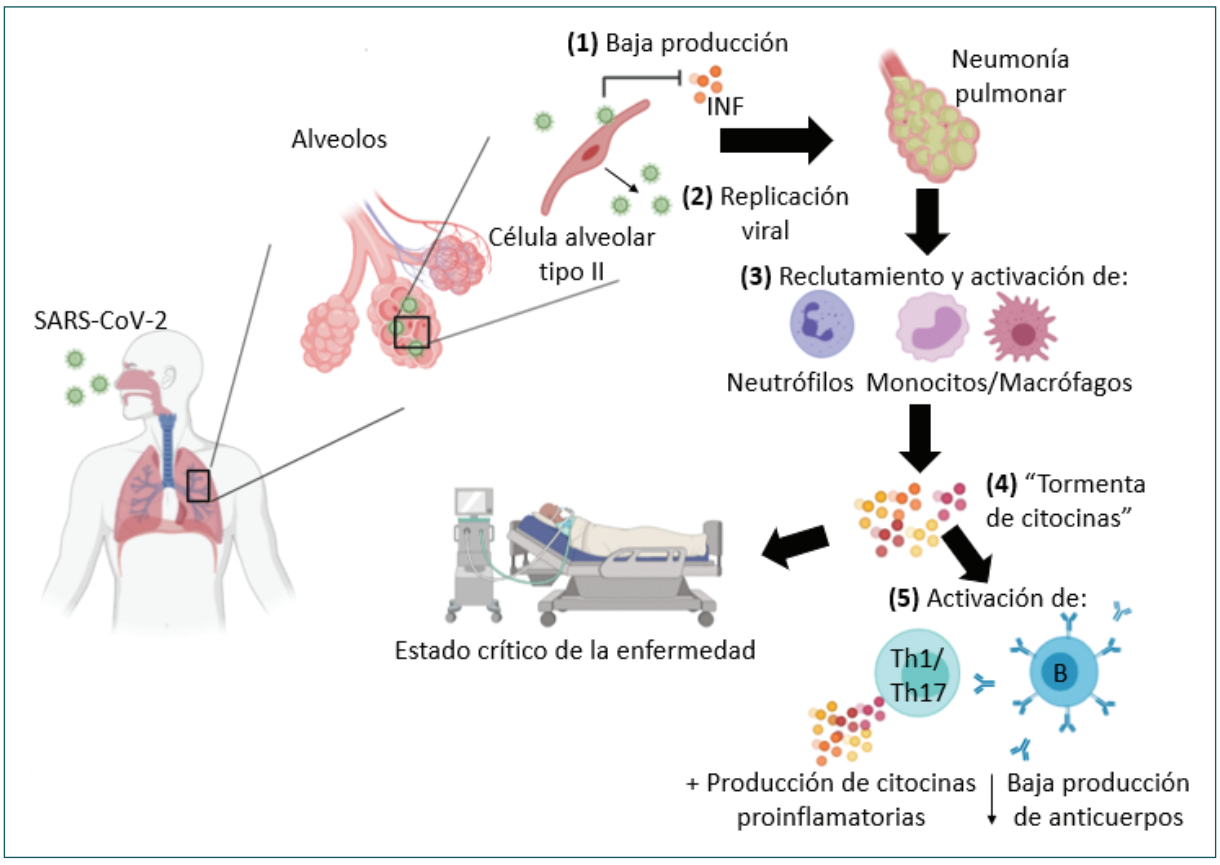


Figura 3. Mecanismos de respuesta inmune propuestos durante la infección por SARS-CoV-2. El SARS-CoV-2 se transmite por secreciones respiratorias e infecta las células alveolares tipo 2. Las etapas involucradas en la progresión de la infección incluyen una baja producción de INF **(1)**, que favorece la replicación viral **(2)** y un estado de neumonía que resulta en una condición proinflamatoria y en el reclutamiento y activación de neutrófilos y monocitos-macrófagos **(3)**. Estas células amplifican la respuesta inmune mediante la secreción de citocinas, fenómeno denominado "tormenta de citocinas" **(4)**. Finalmente se favorece una respuesta Th1/Th17 y una baja producción de anticuerpos antivirales **(5)**. Los pasos 4 y 5 se relacionan con un estado crítico en aquellos pacientes más susceptibles por su condición debido a enfermedades asociadas. Contenido adaptado de: Koonin[14].

amplificación de la respuesta inflamatoria,[59] aunque también se puede observar una respuesta disminuida de producción de anticuerpos específicos capaces de reconocer al virus, que podrían ayudar a su neutralización. No obstante, la presencia de citocinas antiinflamatorias Th2 (IL-4, IL-5, IL-10) puede favorecer la replicación viral.[60] Se considera que una respuesta inmune deficiente en la producción de IFN y, por lo tanto, la falta de control viral en etapas iniciales, es uno de los mecanismos responsables del desarrollo de estados críticos en aquellos pacientes con diabetes, hipertensión y enfermedades cardiovasculares.[61]

COVID-19: síntomas y tratamiento

En general, la propagación de los virus puede ser por medio de contacto directo, aerosoles (gotículas de saliva), fluidos corporales (sangre, semen), orina, heces, o bien, por superficies y objetos contaminados. Por esta razón, la higiene personal y mantener una distancia apropiada entre personas son formas de evitar el contagio. En el caso particular del SARS-CoV-2, se ha determinado que la propagación ocurre a través de gotículas de saliva (al hablar o toser), al estornudar, por el contacto directo entre individuos y a través de superficies contaminadas. En las personas infectadas por SARS-CoV-2, el periodo de incubación, es decir, el tiempo transcurrido desde que la persona es infectada por el virus hasta que manifiesta síntomas, es de cinco a seis días, aunque puede ser tan corto como dos días o tan largo como 14 días. La mayoría de las personas infectadas presenta síntomas leves, que son los típicos del resfriado común; incluso algunos pueden ser asintomáticos. Solo entre 15 y 25% de los sujetos

infectados presenta síntomas que ameriten hospitalización. La mayoría de los pacientes con COVID-19 que han sido hospitalizados presentan una enfermedad respiratoria severa, acompañada por fiebre, dolor de pecho, tos seca y mareo. Además de estos síntomas, algunos pacientes presentan fatiga, dolor muscular, diarrea, dolor de garganta, pérdida del olfato, dolor de cabeza y dolor abdominal.[62,63]

A la fecha, no existe un medicamento específico y eficaz para el tratamiento de COVID-19; tampoco existe una vacuna. Por lo tanto, el tratamiento de soporte (oxigenación, ventilación y el manejo de fluidos) es por ahora la mejor opción que se tiene para aquellos pacientes que requieren hospitalización.[64] También ha sido reportado el empleo de dosis bajas de corticoesteroides, antivirales (incluyendo oseltamivir, ganciclovir, lopinavir y ritonavir) e interferón.[65,66] Incluso en algunos hospitales de China se ha empezado a explorar el uso de la medicina tradicional china.[67]

Dado que en este tipo de pacientes el principal órgano afectado es el pulmón, el soporte respiratorio es prioritario.[68,69] Existen varios grados de soporte respiratorio, los cuales dependerán del grado de insuficiencia respiratoria. A su vez, esta es determinada con base en las manifestaciones clínicas y los estudios de gabinete.

Paciente con disnea moderada

La/el paciente puede deambular; su frecuencia respiratoria es de 32 a 40 y no hay datos de cianosis. Se recomienda oxígeno (4 L por minuto). Si el/la paciente no responde en una hora, debe ir al siguiente paso.

Paciente con disnea grave

El/la paciente no puede deambular; su frecuencia respiratoria es mayor de 40 y existen datos de cianosis. Se debe administrar oxígeno en forma directa. En estas circunstancias, existen varias opciones:

a) Oxígeno supletorio por medio de cánula nasal: esta modalidad tiene varios problemas: resequedad y posible daño en la mucosa nasal, así como aspersión de líquidos nasales que pueden infectar al personal de salud.
b) Uso de oxígeno por métodos no invasivos: uso de mascarilla nasal cerrada. Se recomienda cuando el paciente, además de los datos clínicos, tiene una saturación de oxígeno < 90%, pero sin datos de acidosis metabólica grave (pH = 7.25 - 7.35). Si en una hora el paciente no mejora, es necesario intubarlo.
c) Intubación: desafortunadamente, el 90% de los pacientes con insuficiencia respiratoria requiere este tipo de respiración asistida. El tiempo de duración es muy variable y puede ser de cinco a 15 días. Es importante tomar en cuenta las siguientes consideraciones: Se deben usar filtros antimicrobianos en el equipo, con el objetivo de disminuir el riesgo de infecciones bacterianas, así como medidas antisépticas diarias en el equipo. Idealmente, estos pacientes deben estar semisentados y se les debe cambiar de posición entre cada cuatro y seis horas, con el fin de evitar las úlceras de decúbito. Debe hacerse movilidad pasiva de los miembros inferiores, con el objeto de disminuir las posibilidades de tromboembolismo venoso, así como el síndrome de neuropatía posterior a choque. Los pacientes intubados generalmente están en un estado de agitación que dificulta el procedimiento; sin embargo, puede usarse algún tipo de sedación leve que sea administrada y monitoreada por un anestesiólogo.

Debido a la rapidez con que esta infección pasa de estado estable a muy grave, se recomienda que cualquier procedimiento mencionado se haga en un hospital debidamente preparado. Esto implica que debe contar con unidades de cuidados intensivos (UCI), con el personal médico, de enfermería y de apoyo (camilleros) bien capacitado, que además cuente con el equipo necesario para evitar la transmisión de la infección.

Tomando en consideración que se tienen identificados diversos factores pronósticos, no debe olvidarse que las comorbilidades continúan su curso natural y, por lo tanto, se les debe seguir controlando. La diabetes mellitus se debe monitorear diario, sobre todo en pacientes que hayan recibido corticoesteroides, como la metilprednisolona, en el tratamiento de la neumonía. La presión arterial debe seguir controlándose de acuerdo con las cifras diarias. Pacientes inmunosuprimidos, por enfermedad o trasplante, deben evaluarse conjuntamente con un médico especialista del área respectiva, sobre la conveniencia de seguir, reducir o suspender dicho tratamiento. Aunque se han informado muy pocos casos con neoplasia en tratamiento, el consenso es que el tratamiento se puede retardar, sin que se afecten las posibilidades de obtener una buena respuesta de la neoplasia.[70] Como es lógico, aún no se tienen pacientes con seguimientos largos después de la infección, por lo que se desconoce si quedan daños en algún órgano.

Terapias antivirales

El desarrollo de una terapia antiviral es un proceso que puede tomar alrededor de 10 a 15 años, lo que representa un problema cuando una población se enfrenta a enfermedades emergentes.[71] Este tipo de patologías no cuentan con una terapia específica, lo que lleva a emplear, a partir de experiencias previas, tratamientos ya utilizados para otras patologías y que pudieran ser efectivos para su pronto uso ante una emergencia.[72] En la actualidad, se proponen más de 20 tratamientos para palear la COVID-19,[73] los cuales van desde agentes ya conocidos, como las aminoquinolonas, hasta la trasferencia de inmunidad a través de la transfusión de plasma convaleciente.

Uno de los fármacos que ha sido recomendado por la OMS es la hidroxicloroquina, conocida por su uso en el combate del paludismo, pero que también ha demostrado tener eficacia en el tratamiento de otras enfermedades emergentes, como el Zika.[74] Este compuesto aumenta el pH de las vacuolas intracelulares, incluyendo los lisosomas, lo que bloquea la degradación proteica por hidrolasas; también perturba las modificaciones postraduccionales en el complejo de Golgi, lo que incluye la modificación de los patrones de glucosilación de los receptores que el virus emplea para infectar las células.[75] Recientemente, la administración de hidroxicloroquina en una pequeña cohorte de pacientes que padecían COVID-19 demostró reducir la carga viral y se tuvo registro de esto desde el día tres del tratamiento. En este mismo estudio se incluyó un grupo de pacientes a los que se les coadministró azitromicina, tratamiento que pronunció aún más la disminución de la carga viral.[76] Cabe destacar que no es aún conocido el mecanismo de acción por el cual este antibiótico podría surtir efecto ante la COVID-19.

Otros medicamentos ya empleados en el tratamiento del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) son el lopinavir y el ritonavir, mismos que solos o en combinación con el interferón beta-1b (IFN-beta-1b) han demostrado, en un modelo animal de infección que semeja al síndrome respiratorio de Oriente Medio, inducir una mejor resolución de la enfermedad.[77] El lopinavir es un inhibidor de la aspartato proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) que se combina con el ritonavir para incrementar su vida media a través de la inhibición de las enzimas del sistema citocromo P450.[78] Por su parte, al ser reconocido por su receptor, el IFN-beta-1b induce la producción de proteínas que bloquean la replicación viral, en parte debido a la inhibición de la traducción del ARN viral.[79] *In vitro,* el IFN-beta-1b ha demostrado tener mayor actividad antiviral contra el MERS-CoV que el lopinavir/ritonavir solos o en combinación. En un modelo de infección por MERS-CoV en ratones, se ha demostrado que lopinavir/ritonavir, en combinación con el IFN-beta-1b, reduce discretamente la carga viral, pero no mejora los signos de daño pulmonar agudo.[80] El primer ensayo que utilizó la combinación de lopinavir/ritonavir para la COVID-19 reportó que su administración no confirió ventaja alguna en la mejora clínica en comparación con pacientes con tratamiento estándar, incluyendo la mortalidad a 28 días.[78]

Originalmente creado para el tratamiento del Ébola, el remdesivir (GS-5734) es un análogo de la adenosina que requiere del anabolismo intracelular para generar un metabolito activo que interviene en la actividad de la ARN-polimerasa ARN viral-dependiente.[81] Este agente antiviral no resultó ser efectivo contra el Ébola; sin embargo, está probando ser eficaz contra otro tipo de infecciones virales, como las causadas por los CoV.[80,82] De hecho, el primer caso de la COVID-19 reportado en Estados Unidos fue un caso agudo al que se trató con remdesivir y el paciente mostró una notable mejoría al poco tiempo.[83] En la actualidad, este agente está siendo probado en cientos de pacientes para evaluar su efectividad ante la emergencia actual.[84] Otros análogos de la ribosa, como el EIDD-1931, han mostrado tener efecto antiviral *in vitro* contra distintos CoV, incluido el SARS-CoV-2, mientras que su homólogo, el EIDD-2801, específicamente diseñado para su administración oral, ha demostrado que inhibe la replicación viral en ratones, además de que mejora los signos de daño pulmonar agudo. Este efecto se asocia con la alta tasa de mutaciones que el virus adquiere en su intento de replicación.[85]

Otro agente que se está sumando a los candidatos para pruebas clínicas contra la COVID-19 es la ivermectina, un agente antiparasitario cuyo mecanismo de acción consiste en la inhibición de la interacción entre la proteína integrasa del VIH y la importina alfa/beta-1, responsable de la importación del VIH al núcleo y en consecuencia su replicación. Aunque su mecanismo de acción en otras enfermedades no ha sido demostrado, su eficacia ha sido comprobada contra la replicación viral en la fiebre del Nilo, el dengue[86] y la influenza. Los primeros ensayos *in vitro* para probar su efectividad contra la COVID-19 demuestran que el SARS-CoV-2 disminuyó drásticamente su tasa de replicación.[87]

La inmunización pasiva por la transferencia de plasma de sujetos que se han recuperado de

enfermedades respiratorias causadas por CoV ha sugerido también eficacia. Por ejemplo, por medio de un metaanálisis se ha propuesto que la transfusión de plasma de convalecientes derivados de sujetos que cursaron con influenza o con síndromes respiratorios causados por CoV redujo la mortalidad y no se reportaron efectos secundarios de consideración.[88] Recientemente, un estudio preliminar con cinco pacientes que padecían COVID-19 en su forma severa, fueron tratados con plasma de sujetos recuperados a la par con agentes antivirales y prednidsolona. Después de tres días, cuatro pacientes (80%) mostraron ausencia de fiebre y todos se recuperaron de manera paulatina.[89]

A pesar de estas prometedoras pero preliminares observaciones, este y todos los demás ensayos aquí citados requerirán de un mayor número de pacientes para corroborar o descartar la eficacia de estos agentes contra la COVID-19. De manera global, existen más de 600 ensayos clínicos registrados, de los cuales México participa con nueve hasta la fecha. Para profundizar en la información de todas las terapias que se están probando en la actualidad, y descubrir las nuevas propuestas de tratamiento que se están llevando a cabo, el lector siempre puede referirse al siguiente sitio web: www.clinicaltrials.gov.

Métodos de detección

La primera estrategia para diagnosticar la enfermedad generada por el virus SARS-CoV-2 fue confirmar la exposición o el contacto con pacientes previamente diagnosticados. Sin embargo, derivado de la rápida dispersión de la enfermedad, la Comisión Nacional de Salud de China formuló un programa de diagnóstico y tratamiento de la nueva neumonía por CoV. Este documento se sustentó en las recomendaciones emitidas previamente por la OMS para el SARS y el MERS y en él se consideró que la confirmación de neumonía viral por medio de tomografía computada era evidencia suficiente para el diagnóstico de la infección. Sin embargo, fue hasta el 17 de febrero de 2020 que la OMS aceptó este diagnóstico, siempre y cuando estuviera acompañado de la evaluación de la presencia del virus, por medio de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR), ya que esta representa una herramienta experimental de biología molecular altamente sensible y poderosa que permite analizar la presencia de secuencias de ARN con muy alta especificidad.[90] De manera general, la estrategia metodológica consta de los siguientes pasos (Fig. 4):

- Obtención de ARN total, en el que está incluido el ARN mensajero (ARNm), a partir de una muestra proveniente de un sujeto con sospecha de enfermedad COVID-19.
- Síntesis mediante transcripción reversa (RT) de una copia de ADN complementario (cDNA) de cadena sencilla, a través de la acción de una enzima retroviral transcriptasa reversa, misma que utiliza un juego de oligonucleótidos iniciadores (*primers*), que se alinean al ARN y comienzan la síntesis del cDNA, extendiéndose hacia el extremo 5' terminal. Este paso permite maximizar el número de genes que pueden ser evaluados a partir de la muestra inicial.
- Amplificación de una alícuota del cDNA obtenido en la RT por medio de la PCR, la cual se basa en procesos cíclicos de cambios de temperatura, en donde se permite la desnaturalización, alineación y elongación de secuencias específicas que son reconocidas por juegos de *primers,* previamente diseñados, para reconocer los genes de interés.[91,92] Considerando que para este caso el objetivo es determinar la presencia de genes de SARS-CoV-2 dentro de las células humanas, la secuencia del genoma viral ha sido usada para diseñar *primers* específicos, entre los que se encuentran proteínas estructurales del virus, que incluyen: glicoproteínas de espícula (S), de la envoltura (E), de la membrana (M) y nucleocapside (N), o bien, genes accesorios especie-específicos requeridos para la replicación viral, como ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), hemaglutinina-esterasa (HE) y marcos de lectura abierta (ORF1a y 1b). En este sentido, diferentes países han establecido el uso de diferentes juegos de *primers* y la OMS recomienda utilizar los genes *E* y después la confirmación con el gen *RdRp.*[93,94]
- Detección de los productos amplificados, al cuantificar en tiempo real los productos obtenidos en cada ciclo de amplificación, lo cual se logra al incorporar una molécula fluorescente que se asocia con el producto amplificado (PCR en tiempo real o Q-PCR). En algunos casos, la detección se podría hacer a través de la incorporación de colorantes intercalantes (o moléculas radioactivas), detectados mediante un analizador de imágenes en lo que se conoce como RT-PCR en punto final.[91,92]

Un aspecto importante en la detección de secuencias virales es el origen y el momento de la toma de muestra para el diagnóstico, ya que se ha descrito que después de cinco o seis días de haber presentado síntomas, los pacientes tienen altas cargas virales en el tracto respiratorio superior e inferior, de manera que

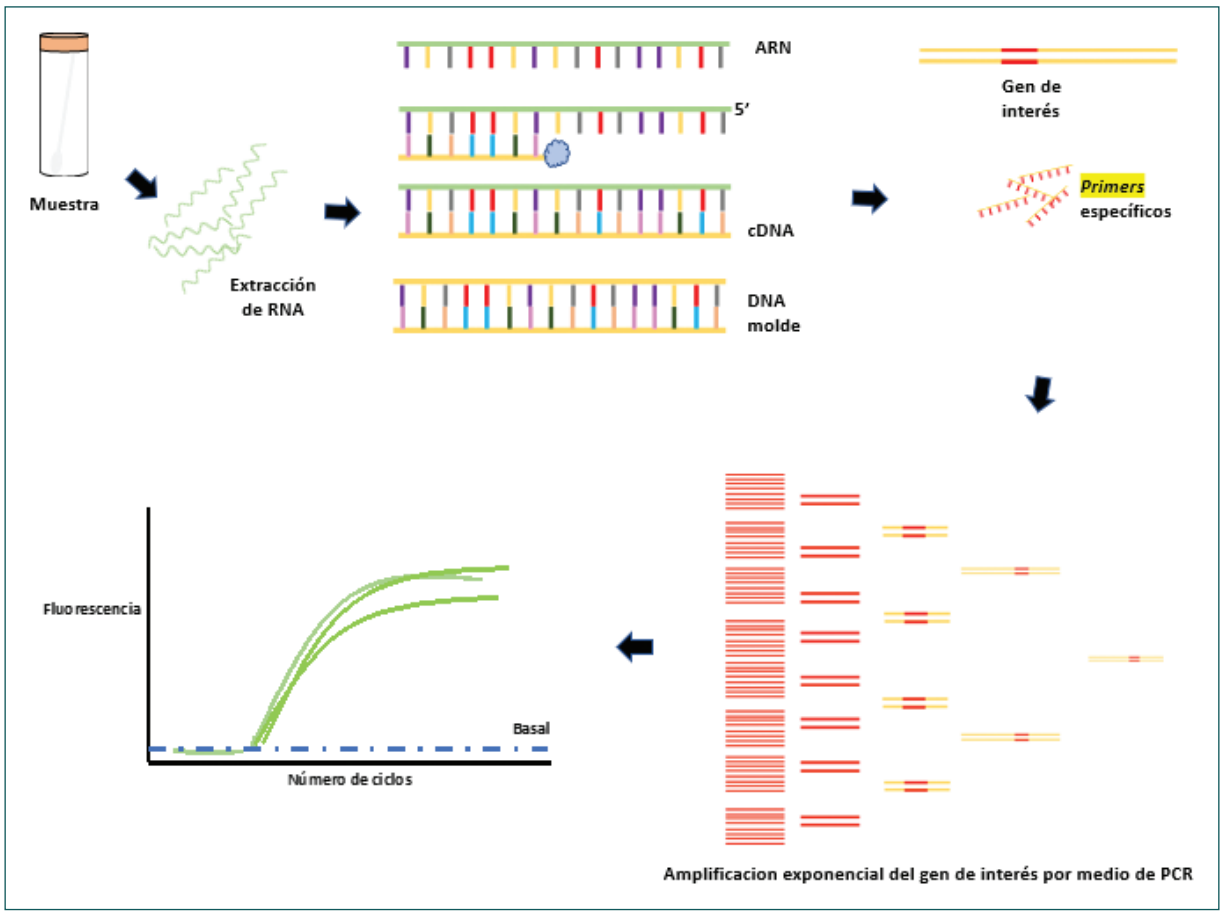


Figura 4. Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa.
A partir de una muestra de un sujeto con sospecha de enfermedad COVID-19, se obtiene ARN para proceder (mediante transcripción reversa) a la síntesis de un ADN complementario (cDNA), el cual servirá de molde para amplificar (utilizando *primers* específicos) las secuencias virales de interés, mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En el caso de la PCR en tiempo real, el gen de interés es amplificado junto con una señal fluorescente que permite distinguir si la muestra es positiva o negativa en relación con una línea basal.

al inicio de la enfermedad, un exudado nasofaríngeo u orofaríngeo es recomendable, mientras que en etapas avanzadas se sugiere obtener esputo del tracto respiratorio inferior o bien un lavado bronquioalveolar. Muestras provenientes de heces fecales pueden también ser utilizadas en el caso de pacientes con neumonía COVID-19[94] y a partir del 27 de enero de 2020 también se permite el uso de muestras sanguíneas para la detección del virus. En este sentido, es importante recalcar que debe tenerse especial atención en los pacientes sintomáticos atípicos, así como en sujetos asintomáticos, ya que al momento la clasificación de los pacientes basados en el riesgo necesita ser verificada.[95]

En relación con la bioseguridad, una vez que la muestra ha sido tomada, su procesamiento de lisis previo a la RT-PCR debe realizarse en un gabinete de bioseguridad clase II y una vez que el amortiguador de lisis (usualmente hecho a base de guanidina y detergentes) es añadido a la muestra, se puede considerar que el virus queda inactivo.[94]

Dos aspectos fundamentales para la validación de pruebas moleculares útiles para el diagnóstico de SARS-CoV-2 son: el límite de detección (el cual puede llegar a 10 equivalentes virales genómicos/µl) y que no haya reactividad cruzada con otros coronavirus. De acuerdo con la información publicada el 5 de junio por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) (https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/556189/Listado_de_pruebas_moleculares__tiles_para_el_diagn_stico_de_SARS-CoV-2.pdf), son 27 las pruebas que actualmente han sido validadas en

México, todas basadas en la RT-PCR. Entre ellas se encuentran las siguientes: *Berlin Test,* que es la prueba de referencia, todavía no disponible comercialmente; *Cobas SARS-CoV-2 qualitative* (Roche); *Detection kit for novel 2019 Coronavirus RNA (Daan Gene Co.); VIASURE SARS-CoV-2 (cerTest Biotec); TaqMAn 2019-nCov Assay kit (Applied Life Technologies Co.); DeCov19 kit, DeCoV19 kit triples* y *WoV19 kit (Genes Life* Sapi de CV). En cuanto al número de pruebas moleculares diagnósticas que debe realizarse en cada país, hay que recalcar que no existe un número definido, pues esto depende del modelo de vigilancia y el seguimiento que cada país adopta.

Es importante mencionar que a nivel internacional se han aprobado otras pruebas, incluso más rápidas que las mencionadas, como *real-time RT-PCR rapid test XpertSARS-CoV-2 (Cepheid)* y *Vivalytic COVID-19 (Randox),* las cuales realizan la detección en 45 minutos y 2.5 horas, respectivamente. Recientemente *Abbot* desarrolló *ID Now™ COVID-19,* la cual puede llevar a cabo la detección entre 5 y 13 minutos y está basada en la tecnología de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos, dirigida al gen *RdRp.* Cabe mencionar que varias de las nuevas pruebas desarrolladas tienen aprobación para diagnóstico solo durante la emergencia sanitaria, por lo que aun estarían sujetas a validaciones futuras.

Si bien es cierto que actualmente el diagnóstico de la enfermedad causada por coronavirus se basa en la detección por RT-PCR, también han sido planteadas otras estrategias para detectar la presencia viral. Una de ellas es la secuenciación del genoma viral completo, en la que se analiza el nivel de homogeneidad de la muestra problema con la secuencia del nuevo coronavirus. Esta prueba, además de aportar información diagnóstica, también genera importantes datos sobre la epidemiologia molecular del virus.[95] Otra estrategia diagnóstica se basa en el desarrollo de inmunoensayos para la detección rápida de anticuerpos específicos, IgM o IgG, contra SARS-CoV-2 en el suero de pacientes. Aunque estos ensayos pueden proveer una ventaja en el tiempo de diagnóstico y en el costo de la detección, tienen una sensibilidad significativamente inferior a la detección por RT-PCR.[94] De acuerdo con las recomendaciones internacionales, una prueba diagnóstica debe tener una sensibilidad > 80% y la sensibilidad de los inmunoensayos está por debajo. De hecho, se han reportado varios casos en España, Italia y República Checa, en donde este tipo de pruebas arrojaron fallos analíticos importantes, debido a la imposibilidad de detectar anticuerpos en los primeros 5-11 días de la infección.

Hacia el desarrollo de vacunas

Las vacunas son preparaciones desarrolladas para generar inmunidad contra enfermedades determinadas.[96] Dicha inmunidad (denominada *inmunidad adquirida)* consiste en la generación de anticuerpos por parte del organismo vacunado contra el agente infeccioso (por ejemplo, una bacteria o un virus). Por lo general, las vacunas se producen a partir de formas muertas o debilitadas del agente infeccioso o bien a partir de uno de sus productos (por ejemplo, una toxina) o de una de las proteínas de su superficie (de la cápside, en el caso de virus).[96] A lo largo de los últimos 220 años se han desarrollado de manera exitosa vacunas para más de 30 enfermedades infecciosas que en otros tiempos causaban miles o millones de muertes.

Durante la pandemia del virus de la influenza AH1N1 en 2009, los productores de vacunas cambiaron rápidamente sus estrategias de producción de vacunas trivalentes contra el virus de la influenza estacional, a vacunas monovalentes pandémicas. Aunque esto solo implicó un cambio de cepas y procesos establecidos y aprobados para la liberación y distribución de la vacuna, pasaron seis meses para que la vacuna estuviera disponible y esta también llegó tarde para afrontar la segunda ola de la pandemia, que tuvo lugar en Estados Unidos en otoño de 2009.[97] En esta ocasión, ante la pandemia de COVID-19, nos enfrentamos a un extraordinario desafío ante un virus que acaba de emerger y que es capaz de infectar a los humanos. La respuesta es muy complicada porque en la actualidad no existen vacunas contra CoV.

La tecnología de vacunas ha evolucionado significativamente en la última década, incluido el desarrollo de varios candidatos de vacunas de ARN y ADN, y de vacunas con vectores (por ejemplo, *Ervebo,* una vacuna contra el virus Ébola, con vector a base del virus de la estomatitis vesicular [VSV], el cual ya cuenta con licencia en la Unión Europea), vacunas de proteínas recombinantes (por ejemplo, *Flublok,* una vacuna contra el virus de la influenza, hecha en células de insectos, con licencia en los Estados Unidos) y vacunas basadas en cultivos celulares (por ejemplo, *Flucelvax* y una vacuna contra el virus de la influenza, hecha en células de mamíferos).[98]

El virus SARS-CoV-2 se identificó en un tiempo récord y su secuencia genómica la puso a

disponibilidad el grupo de investigadores de China,[99] lo que permitió conocer la alta identidad que guarda con SARS-CoV y MERS-CoV. Además, por estudios sobre SARS-CoV y las vacunas relacionadas con MERS-CoV, se sabe que la proteína S de la superficie de SARS-CoV-2 es un blanco idóneo para una vacuna.[100] La estructura de la proteína S del SARS-CoV-2 se resolvió a alta resolución en un tiempo extraordinariamente corto, lo que ha generado grandes expectativas para el desarrollo de la vacuna.[101] En SARS-CoV y SARS-CoV-2, esta proteína interactúa con el receptor ACE2, y los anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína de SARS-CoV han sido capaces de inhibir la entrada de SARS-CoV-2 a las células blanco.[102] Por lo tanto, se cuenta con un antígeno que puede ser potencialmente incorporado en distintas plataformas para el desarrollo de vacunas, ya sea a base de ARN, ADN, vectores virales, o como vacunas subunitarias, empleando las proteínas recombinantes, o bien utilizando el virus de forma atenuada o inactiva (Cuadro III).[98] Por otro lado, se tiene disponible un total de 188 patentes de vacunas registradas contra SARS y MERS, cuya inmunogenicidad ha sido probada en varios modelos experimentales,[103] lo cual podría representar un apoyo importante para el diseño de vacunas antiSARS-CoV-2. Es importante mencionar que aunque la mayoría de estas vacunas ha reducido la carga viral y mostrado una mayor supervivencia y menor morbilidad en los animales vacunados, respecto a los no vacunados,[103,104] se debe asegurar que las vacunas para SARS-CoV-2 sean suficientemente seguras y mantengan títulos de anticuerpos capaces de neutralizar el virus durante un largo plazo, con la finalidad de evitar reinfecciones,[105] e incluso brindar suficiente protección a personas mayores de 60 años, toda vez que el SARS-CoV-2 causa los efectos patológicos más drásticos y la mayor tasa de mortalidad en estas personas.[106]

Mientras tanto, ensayos clínicos de fase I con voluntarios se han iniciado con una vacuna basada en ARNm que codifica para la proteína S de SARS-CoV-2 (clinicaltrials.gov: NCT04283461);[103] y otra basada en vectores no replicantes que contiene la proteína S de SARS-CoV-2 *(CanSino Biologics* [ChiCTR20000 30906]) para ser aplicada en la población de China en abril del presente año (Cuadro III).[107] Sin embargo, se necesitan muchos pasos adicionales antes de que estas vacunas puedan usarse en la población mundial y este proceso puede llevar alrededor de 12-18 meses. Por lo tanto, el paradigma de la pandemia requiere que se realicen múltiples actividades, con riesgo financiero para los desarrolladores y fabricantes, sin saber si el candidato a la vacuna será seguro y efectivo, incluida la ampliación de fabricación muy temprana a escala comercial antes del establecimiento de fases clínicas II y III.

La pandemia de COVID-19: datos y reflexiones

En diciembre de 2019, en Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China, se detectaron los primeros casos de pacientes con COVID-19. Esos primeros contagios estuvieron asociados al mercado de pescados y mariscos de dicha ciudad; sin embargo, no se tiene clara la ruta de contagio del primer individuo infectado.[93] La enfermedad comenzó a propagarse con gran rapidez, de tal suerte que en unas cuantas semanas, prácticamente toda China estaba "contagiada". A finales de enero de 2020, se detectaron personas infectadas en diversos países europeos, en Irán y en los Estados Unidos de América. La COVID-19 no tardó en extenderse hacia el resto de Europa, Asía, Oceanía, América Latina y África. El crecimiento en el número de personas infectadas ha sido excepcional.

Se estima que el primer caso de infección ocurrió entre el 6 y el 8 de diciembre de 2019 (en Wuhan, China; el paciente fue hospitalizado el 12 de diciembre); para el 22 de enero de 2020, el número de casos registrados por la OMS a nivel mundial era de 580; para el 30 de enero era de 9823; para el 29 de febrero era de 86 604; para el 30 de marzo era de 786 006, y al momento de escribir este artículo (26 de mayo de 2020), más de 5.4 millones de personas, en cerca de 200 países, habían sido confirmadas como infectadas. En cuanto al número de fallecimientos, el panorama es igualmente alarmante: 17 fallecidos para el 22 de enero; 213 para el 30 de enero; 2977 para el 29 de febrero; 37 783 para el 30 de marzo, y para el 26 de mayo la cifra sobrepasa los 340 000 fallecimientos.

La COVID-19 no será la última pandemia que enfrentemos. La pregunta es si estaremos mejor preparados para las próximas. En 2009, la Agencia Estadounidense para el Desarrollo Internacional (USAID) inició el proyecto piloto *PREDICT,* el cual forma parte del Proyecto de Amenazas Pandémicas Emergentes (EPT) a escala global.[108] Dicho proyecto tuvo como objetivo evaluar la posibilidad de mitigar las amenazas de pandemias, a partir del descubrimiento de nuevos virus en reservorios de vida silvestre, así como la caracterización de los factores ecológicos, sociales y económicos que

Cuadro III. Plataformas y tecnologías enfocadas a la producción de vacunas contra SARSCoV2

Plataforma	Blanco antigénico	Vacunas licenciadas para humanos	Ventajas	Desventajas	Vacunas contra SARSCoV2 en fase clínica I
ARNm	Proteína S	No	Fácil de diseñar; alto grado de adaptabilidad; inducen respuestas inmunes fuertes	Altamente inestables en condiciones fisiológicas	Moderna/NIAID (NCT04283461)
ADN	Proteína S	No	Fácil de diseñar; alta seguridad; títulos altos de anticuerpos neutralizantes	Baja respuesta inmune en humanos; repetidas dosis causan toxicidad	
Proteínas recombinantes	Proteína S	Sí, para baculovirus (influenza, VPH) y expresión en levaduras (VHB, VPH)	Alta seguridad; producción consistente; inducen respuestas inmunes celulares y humorales; títulos altos de anticuerpos neutralizantes	Alto costo; menor inmunogenicidad; requiere de dosis repetidas y de adyuvantes	
Vectores virales	Proteína S	Sí, para VSV (*Ervebo*), pero no para otros vectores virales	Seguras; inducen respuestas inmunes celulares y humorales	La inmunidad contra el vector podría afectar negativamente la efectividad de la vacuna	*CanSino Biologics* (ChiCTR20000 30906)
Virus atenuados	Virión entero	Sí	Desarrollo rápido; inducen respuestas inmunes fuertes	Posible reversión fenotípica o genotípica; pueden generar alguna enfermedad	
Virus inactivados	Virión entero	Sí	Fácil de preparar; seguras; títulos altos de anticuerpos neutralizantes	Potencial inapropiado para individuos inmunosuprimidos	

VPH: virus de papiloma humano; VHB: virus de hepatitis B; VSV: virus de estomatitis vesicular

promueven su capacidad de propagación, a fin de mitigar su potencial amenaza en la población.

Este proyecto fue iniciado en respuesta a la crisis de gripe aviar H5N1 de 2005 y originalmente fue planeado para 10 años, con una inversión de 170 millones de dólares (15-20 millones anuales).[108] Se trabajó en más de 30 países de África, Asia y América Latina y se impulsó el desarrollo de capacidades para identificar enfermedades zoonóticas (aquellas que se transmiten de animales a humanos) en más de 60 laboratorios y se capacitó a más de 6800 personas. Se colectaron muestras de más de 164 000 animales y humanos. Mediante las técnicas de PCR y de secuenciación masiva de nueva generación, se descubrieron 949 nuevos tipos de virus y se confirmó la presencia de 217 ya conocidos, entre los que se encontraron virus zoonóticos, tales como CoV parecidos a MERS y SARS.[109] La fase piloto del proyecto terminó en 2019 y en octubre de ese año se hizo la petición de que este proyecto se extendiera por 10 años más. Desafortunadamente, la respuesta del gobierno del presidente Trump fue negativa.[110]

Con base en experiencias previas, a partir de los brotes de SARS, Ébola y Zika, en 2018 nació el Proyecto del Viroma Global (GVP) con el objetivo de identificar y caracterizar las amenazas virales desconocidas en nuestro planeta, así como para dar respuestas y generar intervenciones oportunas de salud pública ante brotes pandémicos futuros. Los expertos estiman que existen alrededor de 1.67 millones de especies virales aún por descubrir, cuyos hospederos principales son mamíferos y aves. De estos, se estima que entre 631 000 y 827 000 tienen la capacidad para infectar a humanos.[111] En

apoyo de lo anterior, se ha demostrado una gran diversidad de SARS-CoV en murciélagos, por lo que se espera identificar nuevas variantes virales debido a su estrecha coexistencia y eventos de recombinación.[112]

Las experiencias vividas durante las últimas dos décadas nos han enseñado que la investigación sobre virus zoonóticos debe ser una prioridad. Parte de nuestras limitaciones para el control de enfermedades emergentes, en este caso por virus, se debe a nuestro conocimiento sobre la diversidad y ecología de estos. Por lo tanto, se requiere financiamiento a corto, mediano y largo plazo para la generación de conocimiento que vaya desde la biología molecular de estos patógenos, su diversidad y ecología, hasta la implementación de políticas de salud pública encaminadas a informar, a educar y a proteger a la población.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-92.
2. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. Int J Biol Sci. 2020;16(10):1686-97.
3. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. Nat Rev Microbiol. 2016;14(8):523-34.
4. Ciotti M, Angeletti S, Minieri M, Giovannetti M, Benvenuto D, Pascarella S, et al. COVID-19 outbreak: an overview. Chemotherapy. 2020. doi: 10.1159/000507423
5. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33.
6. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCov and naming it SARS-CoV-2. Nat Microbiol. 2020;5(4):536-44.
7. Raoult D, Forterre P. Redefining viruses: lessons from mimivirus. Nat Rev Microbiol. 2008;6(4):315-9.
8. Krupovic M, Dolja VV, Koonin EV. Origin of viruses: Primordial replicators recruiting capsides from hosts. Nat Rev Microbiol. 2019;17(7):449-58.
9. Rossmann MG. Structure of viruses: a short history. Q Rev Biophys. 2013;46(2):133-80.
10. La Scola B, Desnues C, Pagnier I, Robert C, Barrassi L, Fournous G, et al. The virophage as a unique parasite of the giant mimivirus. Nature. 2008;455(7209):100-4.
11. Carter J, Saunders V. Virology: Principles and Applications. 2nd Edition. UK: Wiley; 2007.
12. Koonin EV. The origins of cellular life. Antonie van Leeuwenhoek. 2014;106:27-41.
13. Koonin EV, Dolja VV. A virocentric perspective on the evolution of life. Curr Op Virol. 2013;3(5):546-57.
14. Koonin EV. Viruses and mobile elements as drivers of evolutionary transitions. Philos Trans R Soc Biol Sci. 2016;371:20150442.
15. Mosier DE. How HIV changes its tropism: evolution and adaptation? Curr Opin HIV AIDS. 2009;4(2):125-30.
16. Begum F, Das S, Mukherjee D, Mal S, Ray U. Insight into the tropism of Dengue virus in humans. Viruses. 2019;11(12):1136.
17. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). The online (10th) Report of the ICTV. Disponible en https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/introduction/w/introduction-to-the-ictv-online-report/418/virus-properties [Consultado el 8 de abril de 2020].
18. Simmonds P, Aiewsakun P. Virus classification – where do you draw the line? Arch Virol. 2018;163(8):2037-46.
19. Koonin EV, Dolja VV, Krupovic M, Varsani A, Wolf YI, Yutin N, et al. Global organization and proposed megataxonomy of the virus world. Microbiol Mol Biol Rev. 2020;84(2):e00061-19.
20. Carroll D, Daszak P, Wolfe ND, Gao GF, Morel CM, Morzaria, S, et al. The Global Virome Project. Science. 2018;359(6378):872-4. doi:10.1126/science.aap7463
21. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). The ICTV Report on Virus Classification and Taxon Nomenclature. Disponible en https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/introduction/[Consultado el 8 de abril de 2020].
22. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). ICTV Taxonomy. Disponible en https://talk.ictvonline.org/taxonomy/w/ictv-taxonomy [Consultado el 8 de abril de 2020].
23. Secretaría de Salud. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Boletín Epidemiológico. Número 13. Volumen 37. Semana 13. México: Secretaría de Salud: del 22 al 28 de marzo del 2020. pp. 8 y 23. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/545372/sem13.pdf [Consultado el 8 de abril de 2020].
24. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). ICTV 9th Report (2011). Disponible en https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/positive-sense-rna-viruses-2011/w/posrna_viruses/222/coronaviridae [Consultado el 8 de abril de 2020].

25. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. Adv Virus Res. 2006;66:193-292.
26. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med. 2020;2-4.
27. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Methods Mol Biol. 2015;1282:1-23.
28. Vankadari N, Wilce JA. Emerging WuHan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. Emerging Microbes Infect. 2020;9(1):601-4.
29. Kupferschmidt K. Genome analyses help track coronavirus' moves. Science. 2020;367(6483):1176-7.
30. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. Cell Host Microbe. 2020;27(3):325-8.
31. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-74.
32. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. J Med Virol. 2020;92:418-23.
33. Wang C, Liu Z, Chen Z, Huang X, Xu M, He T, et al. The establishment of reference sequence for SARS-CoV-2 and variation analysis. J Med Virol. 2020; [published online ahead of print, 2020 Mar [13].
34. Vandelli A, Monti M, Milanetti E, Ponti RD, Tartaglia GG. Structural analysis of SARS-CoV-2 and prediction of the human interactome. bioRxiv. 2020;2:2020.03.28.013789
35. Shu C, Huang X, Brosius J, Deng C. Exploring potential super infection in SARS-CoV2 by genome-wide analysis and receptor–ligand docking. Preprints. 2020;2020030310
36. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579(7798):270-3.
37. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections—More Than Just the Common Cold. JAMA. 2020;323(8):707-8.
38. Van der hoek L. Human coronaviruses: What do they cause? Antiviral therapy. 2007;12:651-8.
39. Hua X, Vijay R, Channappanavar R, Athmer J, Meyerholz DK, Pagedar N, et al. Nasal priming by a murine coronavirus provides protective immunity against lethal heterologous virus pneumonia. JCI Insight. 2018;3(11):99025.
40. Lim YX, Ng YL, Tam JP, Liu DX. Human Coronaviruses: A Review of Virus-Host Interactions. Diseases. 2016;4(3):3390.
41. Hui D, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. Infect Dis Clin North Am. 2019;33:869-89.
42. Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. Am J Pathol. 2007;170(4):1136-47.
43. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020;181:271-80.
44. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. Nature. 2003;426(6965):450-4.
45. Li F. Structure, function and evolution of coronavirus spike proteins. Annu Rev Virol. 2016;3(1):237-61.
46. Van Doremalen N, Miazgowicz KL, Milne-Price S, Bushmaker T, Robertson S, Scott D, et al. Host species restriction of Middle East respiratory syndrome coronavirus through its receptor, dipeptidyl peptidase 4. J Virol. 2014;88(16):9220-32.
47. Tortorici MA, Veesler D. Structural insights into coronavirus entry. Adv Virus Res. 2019;105:93-116.
48. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. J Pathol. 2004;203(2):631-7.
49. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. J Pathol. 2004;203(2):622-30.
50. Wadman M, Couzin-Frankel J, Kaiser J, Matacic C. How does coronavirus kill? Clinicians trace a ferocious rampage through the body, from brain to toes. Science Magazine. 04 17 2020. Disponible en https://www.sciencemag.org/news/2020/04/how-does-coronavirus-kill-clinicians-trace-ferocious-rampage-through-body-brain-toes
51. Proietti E, Bracci L, Puzelli S, Di Pucchio T, Sestili P, De Vincenzi E, et al. Type I IFN as a natural adjuvant for a protective immune response: lessons from the influenza vaccine model. J Immunol. 2002;169(1):375-83.
52. Wilkins C, Gale M. Recognition of viruses by cytoplasmic sensors. Curr Opin Immunol. 2010;22(1):41-7.
53. Goodbourn S, Didcock L, Randall RE. Interferons: cell signalling, immune modulation, antiviral responses and virus countermeasures. J Gen Virol. 2000;81(10):2341-64.
54. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-74.
55. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. J Virol. 2020;94(7):e00127-20.
56. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. Adv Virus Res. 2016;96:219-43.
57. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Semin Immunopathol. 2017;39(5):529-39.
58. Li CK, Wu H, Yan H, Ma S, Wang L, Zhang M, et al. T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. J Immunol. 2008;181(8):5490-500.
59. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. J Med Virol. 2020;92(4):424-32.

60. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506.
61. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. Asian Pac J Allergy Immunol. 2020;38:1-9.
62. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061.
63. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13.
64. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. Crit Care. 2020;24:91.
65. Liu Y, Li J, Feng Y. Critical care response to a hospital outbreak of the 2019 nCoV infection in Shenzhen, China. Crit Care. 2020;24:56.
66. Lai CC, Shi TP, Ko WC, Tang HJ, HsueH PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. Int J Antimicrob Agents. 2020; 105924.
67. Luo H, Tang Q-L, Shang Y-X, Liang S-B, Yang M, Robinson N, et al. Can Chinese medicine be used for prevention of coronavirus disease 2019 (COVID-19)? A review of historical classics, research evidence and current prevention programs. Chin J Integr Med. 2020;26(4):243-50.
68. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS Cov2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical college Hospital (V2.0). Emerg Microb Infect. 2020;9:582-7.
69. Lazzeri M, Lanza A, Bellini R, Bellofiore A, Cecchetto S, Colombo A, et al. Respiratory physiotherapy in patients with COVID-19 infection in acute setting: a position paper of the Italian Association of Respiratory Physiotherapists. Monaldi Arch Dis Chest. 2020;90(1):1285.
70. Shakar A, Saini D, Roy S, Mosavi Jarrahi A, Chakraborty A, Bharti SJ, et al. Cancer care delivery challenges amidst coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak: Specific precautions for cancer patients and cancer care providers to prevent spread. Asian Pac J Cancer Prev. 2020;21(3):569-73.
71. Everts M, Cihlar T, Bostwick JR, Whitley RJ. Accelerating Drug Development: Antiviral Therapies for Emerging Viruses as a Model. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2017;57:155-69.
72. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res. 2020;7(1):11.
73. Rosa SGV, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. Rev Panam Salud Pública. 2020;44:e40.
74. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines against coronavirus disease 2019 (COVID-19): chloroquine or hydroxychloroquine. Int J Antimicrob Agents. 2020:105945
75. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020:105938
76. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020:105949
77. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-beta1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. J Infect Dis. 2015;212(12):1904-13.
78. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020.
79. Raniga K, Liang C. Interferons: Reprogramming the Metabolic Network against Viral Infection. Viruses. 2018;10(1).
80. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):222.
81. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, et al. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. Nature. 2016;531(7594):381-5.
82. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med. 2017;9(396): eaal3653.
83. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. N Engl J Med. 2020;382(10):929-36.
84. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. Science. 2020;367(6485):1412-3.
85. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al. An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. Sci Transl Med. 2020.
86. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin alpha/beta-mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. Biochem J. 2012;443(3):851-6.
87. Wagstaff KM, Rawlinson SM, Hearps AC, Jans DA. An AlphaScreen(R)-based assay for high-throughput screening for specific inhibitors of nuclear import. J Biomol Screen. 2011;16(2):192-200.
88. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis. 2015;211(1):80-90.
89. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. JAMA. 2020.

90. Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. Radiology 2020; Epub ahead of print. doi: 10.1148/radiol.2020200490
91. Freeman WM, Walker SJ and Vrana KE. Quantitative RT-PCR: Pitfalls and Potential. Biotechniques 1999;26(1):112-25.
92. Kang S, Peng W, Zhu Y, Lu S, Zhou M, Lin W, et al. Recent Progress in understanding 2019 Novel Coronavirus associated with Human Respiratory Disease: Detection, Mechanisms and Treatment. Int J Antimicrob Agents 2020. Epub ahead or print. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105950
93. Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myounget J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID 2019). J Microbiol Biotechnol. 2020;30(3):313-24.
94. Tang YW, Schimitz JE, Persing DH, Stratton CW. The Laboratory Diagnosis of COVID-19 Infection: Current Issues and Challenges. J Clin Microbiol 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1128/JCM.00512-20
95. Wang YY, Jin YH, Ren XQ, Li YR, Zhang XC, Zeng XT, et al. Updating the diagnostic criteria of COVID-19 "suspected case" and "confirmed case" is necessary. Mil Med Res. 2020;7(1):17-9.
96. Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. Ann Med. 2018;50(2):110-20.
97. Krammer F, Palese P. Advances in the development of influenza virus vaccines. Nat Rev Drug Discov. 2015;14(3):167-82.
98. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. Immunity. 2020;52(20):1-7.
99. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9.
100. Wang N, Shang J, Jiang S, Du L. Subunit Vaccines Against Emerging Pathogenic Human Coronaviruses. Front Microbiol. 2020;11(298):1-19.
101. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Crystal structure of the 2019-nCoV spike receptor- binding domain bound with the ACE2 receptor. bioRxiv 2020: https://doi. org/10.1101/2020.02.19.956235.
102. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. Cell. 2020;180:1-12.
103. Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner LV, Watkins SP, Carter LJ, et al. Research and development on therapeutic agents and vaccines for COVID-19 and related human coronavirus diseases. ACS Cent Sci. 2020;6(3):315-31.
104. Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV2 pneumonia calls for viral vaccines. NPJ Vaccines. 2020;5(18):1-3.
105. Lan L, Xu D, Ye G, Xia C, Wang S, Li Y, et al. Positive RTPCR Test Results in Patients Recovered From COVID-19. JAMA 2020. Disponible en https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762452
106. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. Lancet Infect Dis. 2020; doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7.
107. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. N Engl J Med. 2020; doi: 10.1056/NEJMp2005630.
108. United States Agency for International Development. Emerging Pandemic Threats [Internet]. USAID: Last updated: May 24, 2016. Disponible en https://www.usaid.gov/news-information/fact-sheets/emerging-pandemic-threats-program [Consultado el 10 de abril de 2020].
109. UC Davis Veterinary Medicine. What We've Found [Internet]. Disponible en https://ohi.sf.ucdavis.edu/what-we-ve-found [Consultado el 10 de abril de 2020].
110. McNiel Jr DG. Scientists Were Hunting for the Next Ebola. Now the U.S. Has Cut Off Their Funding. The New York Times [Internet]. 2019. Disponible en https://www.nytimes.com/2019/10/25/health/predict-usaid-viruses.html
111. Carroll D, Daszak P, Wolfe ND, Gao GF, Morel CM, Morzaria S, et al. The Global Virome Project. Science. 2018;359(6378):872-4.
112. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. Virus Evol. 2017;3(1):1-15.

Cómo citar este artículo:

Piña-Sánchez P, Monroy-García A, Montesinos JJ, Gutiérrez-de la Barrera M, Vadillo-Rosado EM, Chávez-González MA *et al*. Biología del SARS CoV 2: hacia el entendimiento y tratamiento de COVID 19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S194-214.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Transmisión vertical del SARS-CoV-2. Impacto en el sistema nervioso

Vertical transmission of SARS-CoV-2. Impact on the nervous system

*Lilia María Morales-Chacón**

Resumen

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de COVID-19, las infecciones por SARS-CoV-2 han tenido un profundo impacto en la salud pública. En este escenario se afectará a un número creciente de mujeres embarazadas; asimismo, los fetos y los recién nacidos podrían ser especialmente vulnerables a las consecuencias dañinas de la infección adquirida de manera congénita o perinatal. En este trabajo se revisan las evidencias disponibles sobre la potencial transmisión vertical intrauterina de la infección por SARS-CoV-2, tras una revisión exhaustiva de las publicaciones indexadas hasta abril de 2020 en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (PubMed/Medline). Partiendo de las analogías con infecciones TORCH (Toxoplasma gondii, virus de la rubéola, citomegalovirus y virus del herpes) y otros coronavirus, se ofrece una mirada reflexiva sobre los efectos potenciales en el sistema nervioso central (SNC). Las lecciones aprendidas sobre los efectos en el SNC de otras epidemias por virus TORCH, como la del virus Zika en Brasil, y la analogía con los hallazgos en modelos animales, plantean el riesgo de infecciones congénitas y adquiridas perinatalmente, las cuales están relacionadas con el SARS-CoV-2. Se desconocen hoy las consecuencias de la infección por el SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo, y persisten muchas interrogantes sobre su impacto potencial en el SNC.

Palabras clave: *Sistema Nervioso; Infecciones por Coronavirus; Transmisión Vertical de Enfermedad Infecciosa; Embarazo*

Abstract

Since the World Health Organization (WHO) announced the COVID-19 pandemic, SARS-CoV-2 infections have had a profound impact on public health. In this scenario an increasing number of women will be affected; equally, fetuses and newborns could be particularly vulnerable to the harmful effects of congenital or perinatally-acquired infections. In this study it is reviewed the available evidence on the potential intrauterine vertical SARS-CoV-2 transmission, after an exhaustive review of publications indexed until April 2020 in the United States' National Library of Medicine (PubMed/Medline). Starting from the analogies made with TORCH infections (Toxoplasma gondii, rubella virus, cytomegalovirus, and herpes virus), and other coronaviruses, it is provided a pensive look about the potential impact of SARS-CoV-2 on the central nervous system (CNS). Lessons learned from the effects on CNS of other epidemics from TORCH viruses, as Zika virus in Brazil, and the analogy with the findings in animal models, pose the risk of congenital and perinatally-acquired infections, which are related to SARS-CoV-2. The effects of SARS-CoV-2 infection in the first trimester of pregnancy are unknown, and there are still many questions about its potential impact on CNS.

Keywords: *Nervous System; Coronavirus Infections; Infectious Disease Transmission, Vertical; Pregnancy*

Centro Internacional de Restauración Neurológica, Subdirección de Medios Diagnósticos, Departamento de Neurofisiología Clínica. La Habana, Cuba

Correspondencia:
*Lilia María Morales Chacón
E-mail: lilia.morales@infomed.sld.cu

Fecha de recepción: 21/05/2020
Fecha de aceptación: 09/07/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000132

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S215-223
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

La pandemia actual de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2), se ha sumado a la aparición en la última década de un grupo de epidemias ocasionadas por nuevas variantes de la influenza, del virus del Ébola en África, enterovirus, la aparición del virus Zika en Brasil y las Américas, chikunguña y nuevos coronavirus en regiones del mundo que nunca habían sido afectadas por estos virus. La ocurrencia de infección congénita a partir de la transmisión vertical que ocasiona daño en el desarrollo cerebral se encuentra documentada para virus como la rubeola, herpes virus, citomegalovirus y, en los últimos años, para el virus del Zika.[1]

La nueva enfermedad COVID-19 se extendió rápidamente por China y hasta la fecha (mayo de 2020) se han identificado más de tres millones de casos confirmados en 184 países. De estos, en las Américas se acumulan más de un millón, lo que representa, aproximadamente, el 42% del total de los casos reportados. Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia de COVID-19, las infecciones por SARS-CoV-2 han tenido un profundo impacto en la salud pública. En Cuba, a casi dos meses del primer caso confirmado, existen 1649 personas con la enfermedad y de estos cerca del 50% muestra ya recuperación (comunicación del Ministerio de Salud Pública de Cuba).

En este escenario, indiscutiblemente se afectará a un número creciente de mujeres embarazadas y cada vez se describen más infecciones durante el embarazo; sin embargo, la frecuencia y la gravedad de estas en el recién nacido no quedan aún definidas. El riesgo de transmisión vertical en epidemias anteriores por coronavirus similares como el SARS-CoV y el coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV, del inglés *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus)* ha sido demostrado. Recientemente se ha valorado si el SARS-CoV-2 debiera incluirse en el grupo de infecciones TORCH (del inglés *toxoplasmosis* [To], *rubella* [R], *cytomegalovirus* [C], *herpes simplex* [H]).[2] En tanto, las evidencias sobre la transmisión vertical intrauterina de la infección por SARS-CoV-2 carecen de consenso y el efecto potencial en el sistema nervioso no se ha abordado.[3]

Por lo tanto, la posibilidad de transmisión vertical del coronavirus SARS-CoV-2 suscita preocupación para sistemas de salud como el de Cuba, que con cobertura nacional y acceso gratuito cuenta con un programa de atención materno-infantil que constituye una prioridad para el Ministerio de Salud Pública. El objetivo de esta revisión, tras una revisión exhaustiva de las publicaciones indexadas en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (PubMed/Medline) hasta abril del 2020, es abordar la polémica existente en torno a la posibilidad de transmisión vertical del SARS-CoV-2. Partiendo de las analogías con infecciones TORCH y otros coronavirus, se busca ofrecer una mirada reflexiva hacia los potenciales efectos del SARS-CoV-2 en el sistema nervioso central (SNC).

Infecciones congénitas producidas por virus

El acrónimo *TORCH* (cuyo significado ya aclaramos unas líneas arriba), acuñado por primera vez por Visintine,[4] se definió inicialmente para las infecciones que se encuentran comúnmente en el recién nacido y se adquieren a partir de la madre. Todas tienen presentaciones clínicas similares, que incluyen principalmente erupción y anomalías oculares.

En las últimas cuatro décadas, las variantes de este acrónimo han evolucionado y se ha ampliado la definición a un conjunto heterogéneo de infecciones que pueden causar enfermedad neonatal después de la adquisición transplacentaria o por rutas perinatales.[5,6,7]

Introduciremos algunas consideraciones en relación con los virus TORCH para poner en contexto algunas similitudes que permitan extrapolar los potenciales efectos en el SNC de las infecciones congénitas por el SARS-CoV-2.

Las infecciones congénitas se deben a agentes patógenos que pueden atravesar la placenta y dañar al feto en el útero o transmitirse durante el periodo perinatal, lo cual resulta en una infección neonatal. Estas infecciones tienen más probabilidades de dañar el cerebro cuando ocurren temprano en el embarazo. Las infecciones intrauterinas y perinatales son causas importantes de mortalidad fetal y neonatal, y contribuyen de manera importante a la morbilidad infantil. Abarcan del 2 al 3% de todas las anomalías congénitas y aunque son mucho menos frecuentes que las infecciones bacterianas, las infecciones virales congénitas y perinatales pueden conducir a discapacidades importantes en la infancia.[8]

Estas infecciones deben sospecharse, incluso cuando no se confirme el diagnóstico de infecciones intrauterinas en los resultados de laboratorio maternos, en recién nacidos con características clínicas como hidropesía fetal, microcefalia, crisis epilépticas, catarata, pérdida auditiva, enfermedad cardiaca congénita, hepatoesplenomegalia, ictericia, o erupción cutánea.[5]

Describiremos a continuación los principales efectos en el SNC de algunas de las infecciones congénitas.

Citomegalovirus congénito

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN (ácido desoxirribonucleico) que es miembro de la familia de los herpes virus. Puede ser trasmitido por vía transplacentaria, lo cual resulta en una infección congénita, con una tasa de transmisión del 32.3%.[9] La infección por CMV es una de las más comunes y graves infecciones congénitas. La incidencia varía entre 0.3 y 0.7%, y presenta una alta prevalencia en países en desarrollo.[1]

El riesgo de transmisión vertical es mayor cuando la infección materna ocurre en el tercer trimestre del embarazo, en tanto que las secuelas en el SNC se observan predominantemente cuando esta ocurre en el primer trimestre.[9] Las afectaciones en el SNC son mayores cuando la infección congénita es el resultado de una infección materna primaria en el primer trimestre que si ocurre en una etapa posterior del embarazo.[5]

Las secuelas más significativas incluyen pérdida de audición, defectos cognitivos, crisis epilépticas e incluso muerte en aproximadamente el 0.5% de los casos.[10] En los recién nacidos sintomáticos las secuelas permanentes son más frecuentes, mientras que del 10 al 15% de los asintomáticos al nacer tienen trastornos en el desarrollo que incluyen pérdida auditiva neurosensorial, microcefalia, defecto motor, retraso mental, coriorretinitis y anomalías dentales, que generalmente aparecen antes de los dos años de edad.[11] Por ejemplo, aunque casi el 50% de los neonatos sintomáticos desarrollan hipoacusia neurosensorial, solo la presenta el 7% de los asintomáticos. En aproximadamente el 50% de los pacientes sin síntomas se observa microcefalia y aproximadamente el 10% de los neonatos sintomáticos desarrollan crisis epilépticas.[9]

El ultrasonido fetal y las imágenes de resonancia magnética (IRM) complementan el diagnóstico. En las IRM se observa fundamentalmente hipoplasia cerebelar y trastornos de la migración como la polimicrogiria, y se ha descrito un sistema para la clasificación de las IRM prenatales.[12]

Virus del herpes

El virus del herpes simple (HSV, del inglés *herpes simplex virus)* neonatal tipo 1 y el HSV-2 pertenecen a la subfamilia del virus del herpes alfa, que se circunscribe dentro de la familia *Herpesviridae.* La infección por HSV puede ocurrir debido a la exposición a este durante el trabajo de parto en una mujer con infección genital por HSV. También es posible una infección ascendente después de la ruptura de las membranas. La infección en la madre suele ser asintomática. Se puede presentar también infección posnatal por el contacto con una lesión cutánea por herpes en la madre o en otro cuidador.[13]

En aproximadamente la mitad de los niños se observan infecciones de la piel, la boca y los ojos (SEM, del inglés *skin, eye and mouth)*, y en la otra mitad se diseminan o se restringen al SNC. Los síntomas relacionados con las infecciones SEM se diagnostican generalmente al final de la segunda semana. Se suelen presentar dificultades de alimentación, letargo, irritabilidad, fontanela tensa, crisis epilépticas e incluso coma. La progresión al SNC o la enfermedad diseminada puede aparecer cuando no se trata una infección SEM. Es importante conocer que las lesiones cutáneas no están presentes en un tercio de los bebés con encefalitis por HSV.

Las neuroimágenes muestran anomalías de la sustancia blanca y de los núcleos grises de la base. Se describen tres patrones de anomalías en las IRM, a saber: a) en la distribución de la zona limítrofe, b) en los tractos corticoespinales y c) en los lóbulos frontal/temporal.[9]

Virus Zika

El virus Zika (ZIKV, del inglés *Zika virus)* es un arbovirus considerado un nuevo miembro de TORCH que conduce a una infección congénita a través de la transmisión vertical y afecta el desarrollo cerebral al interrumpir la sinaptogénesis.[14] Existen muchas similitudes con respecto a las lesiones cerebrales para el síndrome congénito de Zika y la infección congénita por CMV. Las infecciones virales adquiridas perinatalmente tienden a dañar la sustancia blanca y es más probable la evolución quística en el recién nacido prematuro en comparación con el recién nacido a término.[15]

A partir de que en el año 2015 en Brasil comenzó a presentarse un incremento en el número de recién nacidos con microcefalia que eran producto de madres con antecedentes de enfermedad febril y erupción cutánea inespecífica durante el embarazo, la microcefalia se convirtió en un problema de salud pública en ese país. Pocos meses después, se describió la relación causal entre la microcefalia congénita y el virus del Zika.[5]

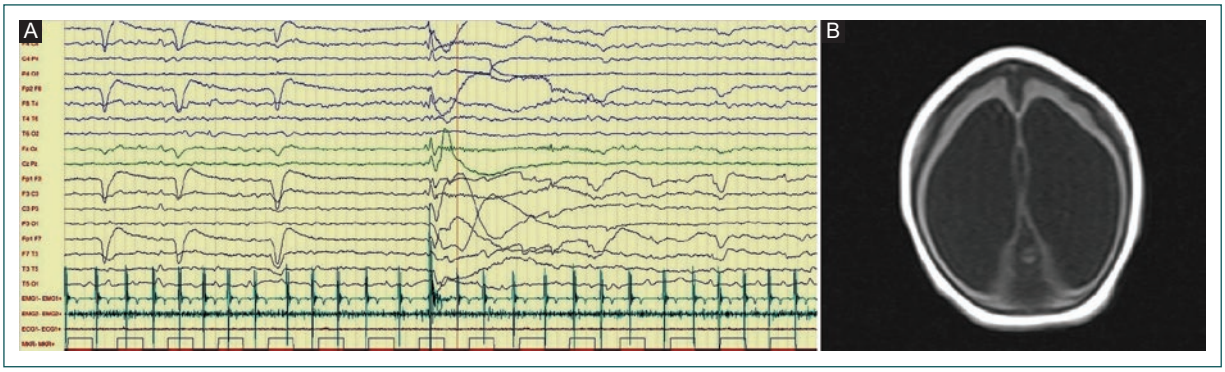


Figura 1. Patrón electroencefalográfico e imagenológico en pacientes con síndrome de Zika congénito. **A:** se muestra segmento del electroencefalograma en el que se precisa patrón ictal electroencefalográfico en una crisis generalizada epiléptica en preescolar con síndrome de Zika congénito. **B:** corte axial de imagen de resonancia magnética cerebral en el que se reporta dilatación de los ventrículos, agenesia del cuerpo calloso, atrofia de sustancia gris y blanca, y afinamiento de la corteza.
Fuente: Programa de evaluación y tratamiento de las epilepsias farmacorresistentes del Centro Internacional de Restauración Neurológica. La Habana, Cuba.

El ZIKV sigue siendo endémico y ha mostrado implicaciones perinatales importantes. Se conoce que en casos de una infección materna ocasionada por el ZIKV aproximadamente una cuarta parte de los fetos se infectarán congénitamente, de los cuales un tercio presentarán complicaciones graves al nacer o pérdida fetal. El ZIKV parece apuntar a las células progenitoras neurales humanas, lo que causa un aumento de la muerte celular y la desregulación del ciclo celular, que interrumpe el desarrollo y la migración neuronal. Estudios de laboratorio demuestran que el virus Zika atraviesa la placenta y se replica en las células cerebrales humanas. Como consecuencia de esto, la evolución natural del recién nacido y los hitos del desarrollo resultan comprometidos. Se plantea que el riesgo de anomalías cerebrales congénitas puede ser 50 veces mayor en madres que presentaron infección por el virus del Zika en el embarazo en comparación con aquellas que no lo padecieron.[16]

La expresión clínica de la infección congénita por el ZIKV incluye múltiples manifestaciones, a saber: dismorfias, anomalías ortopédicas, lesiones oftalmológicas y auditivas, microcefalia e hidrocefalia. Además, se presenta asociada a desproporción craneofacial, irritabilidad, hipertonía, hemiparesia, movimientos extrapiramidales, disfagia, defectos coriorretinianos, epilepsia, así como a mala diferenciación de la corteza.[17] El síndrome de Zika congénito, definido por calcificación intracranial, disminución del volumen cerebral y microcefalia al nacimiento o ulteriormente, puede tener manifestaciones clínicas y radiológicas similares a otras infecciones congénitas del grupo TORCH. Se reconoce que la carga de este síndrome podría ser menor que la descrita inicialmente en América del Sur y no diferir de otras infecciones congénitas.[17,18]

Las neuroimágenes demuestran alteraciones en el desarrollo de la corteza cerebral, predominando diversos grados de lisencefalia (paquigiria/agiria). Radiográficamente, también se ha descrito una disminución del volumen cerebral, así como calcificaciones intracerebrales, malformación cortical difusa, atrofia, ventriculomegalia, borramiento de la sustancia blanca o hipoplasia cerebelosa y del tronco encefálico.[19]

En el 2019 ingresaron a la Unidad de Telemetría Video EEG del Centro Internacional de Restauración Neurológica de Cuba 37 niños procedentes de Venezuela nacidos en el 2016, esto con el objetivo de evaluar y diagnosticar las crisis y las epilepsias que padecían. El 27% (10 de 37) presentaron síndrome de Zika congénito. Todos los pacientes evaluados con este síndrome presentaron microcefalia y crisis epilépticas focales o generalizadas. En las neuroimágenes estructurales predominó la presencia de calcificaciones, ventriculomegalia y alteraciones del desarrollo cortical (Figs. 1A-B).

Coronavirus SARS y MERS

Antes de la pandemia actual ocasionada por el SARS-CoV-2, la evaluación de la transmisión materno-fetal de los coronavirus ha sido muy escasa en la literatura. En un estudio piloto prospectivo se analizó

la transmisión vertical en 159 muestras de madre y recién nacido, y se detectó coronavirus en siete de los recién nacidos, los autores concluyeron la posibilidad de transmisión vertical. Durante la epidemia del SARS-CoV de 2003, la infección durante el embarazo se asoció con enfermedad materna grave, mortalidad materna y riesgo de aborto espontáneo. Más de 100 mujeres embarazadas se identificaron durante el brote de SARS, y aun cuando actualmente se revisan los resultados de esos embarazos, se ha reportado retardo del crecimiento intrauterino.[20]

En una investigación en la que se analizaron placentas de embarazos complicados por infección materna por SARS-CoV, las anomalías más graves observadas incluyeron vasculopatía trombótica fetal extensa y áreas de vellosidades coriónicas avasculares.[21] Estos hallazgos se interpretaron debido a una mala perfusión vascular fetal; sin embargo, no se confirmó el ARN (ácido ribonucleico) para el SARS-CoV, ni los efectos citopáticos virales en esta serie de casos.

Los resultados de investigaciones realizadas en fetos y neonatos en el contexto de infección por MERS-CoV son limitados. Solo se han reportado 13 casos de infección por MERS-CoV en mujeres embarazadas, con una tasa de mortalidad fetal reportada del 27%.[20] En la mayoría de estos casos, no se realizó evaluación virológica del feto/lactante. La única evidencia de MERS en el embarazo descrita fuera de Medio Oriente corresponde a un caso reportado en Corea del Sur, donde el recién nacido fue sano, y aunque no se realizó prueba de ARN viral se informó que la sangre del bebé no contenía ningún anticuerpo IgG, IgM o IgA contra MERS-CoV. Rasmussen *et al.*[22] informaron sobre una paciente trabajadora sanitaria de Arabia Saudita que se recuperó. Sobre los resultados de este embarazo, no existen aún reportes.

Evidencias en animales de CoV SARS y MERS

Se han descrito modelos animales para coronavirus SARS y MERS; sin embargo, la transmisión congénita o perinatal ha recibido poca atención. En un experimento en el que se usó una cepa virulenta del coronavirus murino (M-CoV) en un modelo de embarazo, se demostró infección de la placenta y el feto en ratones.[23,24] Por otro lado un arterivirus porcino relacionado con los coronavirus se ha asociado con la muerte fetal temprana en cerdos.[25] En otro estudio en el que se analizaron gatos con infección por coronavirus durante el embarazo, se reportó peritonitis infecciosa en el periodo de recién nacido y los gatitos se convirtieron en portadores del virus.[26]

Hasta la fecha, la morbilidad y la mortalidad descritas para las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV durante el embarazo no parecen ser tan graves para SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2

La información disponible sugiere que la infección por SARS-CoV-2 fue originariamente zoonótica, pero la transmisión actual es de persona a persona por gotas respiratorias después de un contacto cercano con una persona infectada (< 2 m) o inoculación del virus en ojos, nariz o boca a causa de un contacto directo con superficies contaminadas por secreciones infectadas. La transmisión también se puede producir por medio de heces fecales contaminadas, pero la propagación por esta vía es mucho menos relevante.[27]

Como hemos presentado, las evidencias de epidemias por coronavirus similares como el SARS-CoV y el MERS-CoV no han demostrado riesgo de transmisión vertical. Sin embargo, partiendo de las lecciones aprendidas sobre los efectos en el SNC de las infecciones virales congénitas y la analogía con los hallazgos en modelos animales de enfermedad por coronavirus, resulta plausible continuar investigando la posibilidad de transmisión congénita de SARS-CoV-2 en humanos.

La demostración de infección congénita a partir de la transmisión vertical intrauterina por SARS-CoV-2 es muy controversial. Hasta la fecha, la mayoría de las revisiones no ofrecen evidencia concluyente de transmisión transplacentaria por SARS-CoV-2.[22] Una revisión reciente, en la que se incluyó información clínica, de laboratorio y datos virológicos, reveló que, a diferencia de las mujeres embarazadas con infecciones causadas por coronavirus SARS y MERS, en las 38 mujeres embarazadas con COVID-19 no hubo muerte materna. Se describieron signos y síntomas de enfermedad en algunos recién nacidos productos de madres infectadas por SARS-CoV-2, los cuales incluyeron dificultad para respirar, fiebre, trombocitopenia, pruebas de función hepática anormal, taquicardia, vómitos y neumotórax.[28] Un bebé nacido prematuramente a una edad estimada de 34 semanas falleció debido a choque refractario, falla multiorgánica y coagulación intravascular diseminada. A pesar de la evidencia de enfermedad en algunos recién nacidos, no hubo evidencia virológica de infección en los recién nacidos y no se confirmó la transmisión intrauterina de SARS-CoV-2. Asimismo, un

estudio que evaluó los resultados de 55 mujeres embarazadas enfermas de COVID-19 y 46 recién nacidos, no ofreció evidencia definitiva de transmisión vertical.[29]

Sin embargo, y en contraste con estas observaciones, reportes de series de casos más recientes generaron preocupación por la posibilidad de transmisión vertical del SARS-CoV-2. En un estudio realizado en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan, en China, seis mujeres con enfermedad leve de COVID-19 dieron nacimiento por medio de una cesárea y con medidas estrictas para el control de infecciones, las cuales incluyeron aislamiento de sus bebés inmediatamente después del parto. Aunque asintomáticos, dos de esos seis bebés tenían anticuerpos IgM contra el SARS-CoV-2 y todos fueron negativos en pruebas posteriores seriadas de ARN viral.[30] En un segundo informe del hospital de Wuhan, Zeng *et al.* identificaron tres recién nacidos con COVID-19 en una evaluación de 33 recién nacidos de madres con COVID-19; en todos se constató neumonía neonatal y síndrome de dificultad respiratoria confirmada en radiografía de tórax. Se precisó infección neonatal por SARS-CoV-2 con base en resultados positivos de PCR-qRT (prueba en tiempo real de la reacción en cadena de la polimerasa), obtenida de los hisopos nasofaríngeos y anales en dos pruebas realizadas a los dos y a los cuatro días del nacimiento. Sin embargo, los tres niños fueron negativos para el ARN del SARS-CoV-2 a los días seis y siete de nacidos.[31]

En otro orden de ideas, en un estudio se ha confirmado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés *angiotensin converting enzyme 2)* constituye el receptor de superficie de las células sensibles para el SARS-CoV-2, y desempeña un papel esencial en la infección y transmisión humana. Ese estudio reveló que la ACE2 se expresa en tipos celulares específicos de la interfaz materno-fetal y en los órganos fetales.[32] Un estudio publicado por Zhao *et al.* sugiere que existe la posibilidad de que el SARS-CoV-2 se propague transplacentariamente por medio de la ACE2, pues demuestra la expresión en placentas humanas de esta enzima.[33] Por otro lado, el daño de la barrera placentaria causado por hipoxemia materna severa en mujeres enfermas de COVID-19 también podría constituir una forma potencial a través de la cual el SARS-CoV-2 causaría infección intrauterina por transmisión vertical.

La evidencia práctica más convincente de este tipo de transmisión es hoy casi inviable técnicamente y resultaría de la confirmación de la replicación del SARS-CoV-2 en los tejidos pulmonares fetales. En tanto que el enfoque práctico para investigar la existencia de infección viral intrauterina es confirmar la presencia del virus en la placenta, el líquido amniótico, la sangre del cordón umbilical y las muestras de torunda faríngea neonatal.

Otras rutas no maternas de transmisión perinatal en estos casos no deben descartarse y podrían incluir la transmisión por aerosoles y gotas en la sala de partos o la transmisión en el canal de parto. La transmisión posnatal por medio de la lactancia materna también debe considerarse, pero existe información alentadora que sugiere la ausencia de transmisión por esta vía.[34]

Tanto la transmisión intraparto durante el parto vaginal como la adquisición posnatal por medio de la leche materna están bien descritas para la infección por CMV. Estos modos de transmisión complican el análisis para definir si un bebé sometido a evaluación para CMV congénito puede haber adquirido infección en el útero frente a una adquisición posparto. Los estudios realizados hasta la fecha nos dejan con la incertidumbre sobre si el SARS-CoV-2 puede ser adquirido de manera intrauterina.

Los resultados publicados hasta hoy abren interrogantes que todavía no tienen respuesta. La mayoría de los casos en los estudios descritos han manifestado síntomas de leves a moderados y todos, por supuesto (debido a la fecha de inicio de la pandemia que, al momento de la elaboración de este estudio no superaba los cinco meses), ocurrieron durante el tercer trimestre del embarazo; por lo tanto, el intervalo de tiempo desde la manifestación clínica de la infección por SARS-CoV-2 hasta el parto ha sido muy corto. Dado que la barrera placentaria puede retrasar temporalmente la transferencia del virus de la madre al feto, como se observa en la infección por CMV, no está dilucidado si podría existir un riesgo de transmisión vertical cuando la infección por SARS-CoV-2 ocurre en el primer o segundo trimestre, o cuando exista un intervalo largo de tiempo entre las manifestaciones clínicas y el parto.

De las analogías con los efectos en el sistema nervioso central de otras epidemias por virus TORCH, y extrapolando los hallazgos en modelos animales, podríamos esperar consecuencias similares de la infección por SARS-CoV-2 en el sistema nervioso (cuadro I).

Aunque se necesita más información, podríamos afirmar que el virus SARS-CoV-2 puede transmitirse en algunos casos de la madre al feto y podría a futuro incluirse en la lista de infecciones por virus TORCH. Tanto la evidencia proporcionada por estudios en

Cuadro I. Principales secuelas en el sistema nervioso central ocasionadas por virus TORCH, las cuales son potencialmente extrapolables a la infección por SARS-CoV-2

	Secuelas más significativas
Signos clínicos	Coriorretinitis Cataratas Hipoacusia neurosensorial Microcefalia Crisis epilépticas Trastornos en el desarrollo Hipertonía Hemiparesia Movimientos extrapiramidales Disfagia
Hallazgos en las neuroimágenes	Trastornos del desarrollo cortical, como lisencefalia (paquigiria/agiria) Disminución del volumen cerebral, como hidrocefalia y ventriculomegalia Calcificaciones intracraneales (periventriculares, tallo cerebral, cerebelo) Hipoplasia o ausencia del cuerpo calloso Hipoplasia cerebelosa/del tallo cerebral Retraso en la mielinización

modelos animales, como los reportes en embarazadas y recién nacidos con enfermedad de COVID-19 ofrecen evidencia de transmisión vertical. Asimismo, la demostración de que el SARS-CoV-2 produce ARNemia, sugiere también plausibilidad biológica de la transmisión transplacentaria.

En resumen, los datos publicados a la fecha de esta revisión (a solo tres meses de iniciada la pandemia) plantean varias consideraciones: a) el virus SARS-CoV-2 puede transmitirse al feto en el útero, pero la frecuencia y la gravedad de las infecciones adquiridas por esta ruta no están definidas completamente, y no ofrecen evidencia concluyente de la transmisión intrauterina de SARS-CoV-2 de mujeres embarazadas infectadas a sus fetos; b) la transmisión vertical de la infección materna por el SARS-CoV-2 durante el tercer trimestre parece no ocurrir o solo acontece muy raramente; c) no se conocen las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo.

Existen entonces desafíos que demandan el desarrollo de futuras investigaciones que aborden áreas esenciales en relación con la transmisión vertical del SARS-CoV-2, los cuales citamos a continuación:

1. Evaluar el riesgo de efectos adversos fetales en mujeres embarazadas con COVID-19 adquirida durante el primer y segundo trimestre.
2. Desarrollar y perfeccionar las estrategias para diferenciar las vías posibles de transmisión potencial en el periodo neonatal: transplacentaria frente a intraparto frente a posparto.
3. Establecer protocolos para el control y el seguimiento a las mujeres embarazadas sospechosas antes y después del parto. Deben estandarizarse aspectos técnicos y metodológicos para la realización de pruebas seriadas confiables (ARN del SARS-CoV-2 y serológicas complementarias) para definir la transmisión vertical del SARS-CoV-2.
4. Estudiar biomarcadores maternos y neonatales (posiblemente IL-6) que se correlacionen con la transmisión materno-fetal. El análisis de placentas de mujeres positivas a COVID-19 para marcadores virológicos e histológicos de infección debe ser un área de alta prioridad para la investigación.
5. Considerar a la embarazada como prioridad para el tratamiento con candidatos vacunales e inmunoterapias. En este contexto, los esfuerzos que se han considerado para bloquear la transmisión del CMV durante el embarazo pueden ser muy instructivos.
6. Desarrollar de manera imperiosa una vacuna eficaz para la COVID-19, la cual debe proteger no solo la salud materna durante el embarazo y el parto, sino también minimizar el riesgo de infección fetal y neonatal al inducir anticuerpos transplacentarios que puedan ayudar a prevenir la infección por otras exposiciones familiares y comunitarias, y reducir el riesgo de transmisión posnatal de madre a hijo en el periodo neonatal.

Conclusiones

Las lecciones aprendidas sobre los efectos en el SNC de otras epidemias por virus TORCH, como la del virus Zika en Brasil, y la analogía con los hallazgos en modelos animales plantean el riesgo de infecciones congénitas y adquiridas perinatalmente, las cuales están relacionadas con el SARS-CoV-2. A la fecha de elaboración de este estudio, todavía no se precisan las consecuencias en el SNC de la infección por SARS-CoV-2 en el primer trimestre del embarazo. Investigaciones futuras que permitan abordar el panorama de toda la gestación ayudarán a dilucidar estas interrogantes. Resulta trascendente identificar servicios y programas de salud prioritarios con un enfoque interdisciplinario, los cuales incluyan la vigilancia

virológica de las mujeres embarazadas, así como las intervenciones terapéuticas para prevenir la transmisión en el periodo neonatal.

Conflicto de intereses

La autora ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Bale JF, Jr. Congenital cytomegalovirus infection. Handb Clin Neurol. 2014;123:319-26. doi: 10.1016/B978-0-444-53488-0.00015-8.
2. Muldoon KM, Fowler KB, Pesch MH, Schleiss MR. SARS-CoV-2: Is it the newest spark in the TORCH? J Clin Virol. 2020;127:104372. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104372.:104372
3. Chen D, Yang H, Cao Y, Cheng W, Duan T, Fan C, et al. Expert consensus for managing pregnant women and neonates born to mothers with suspected or confirmed novel coronavirus (COVID-19) infection. Int J Gynaecol Obstet. 2020;149(2):130-6.
4. Visintine AM, Gerber P, Nahmias AJ. Leukocyte transforming agent (Epstein-Barr virus) in newborn infants and older individuals. J Pediatr. 1976;89(4):571-5.
5. Leung KKY, Hon KL, Yeung A, Leung AKC, Man E. Congenital infections in Hong Kong: an overview of TORCH. Hong Kong Med J. 2020;26(2):127-38.
6. Tahotna A, Brucknerova J, Brucknerova I. Zika virus infection from a newborn point of view. TORCH or TORZiCH? Interdiscip Toxicol. 2018;11(4):241-6.
7. Shet A. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. Indian J Pediatr. 2011;78(1):88-95.
8. Del Pizzo J. Focus on diagnosis: congenital infections (TORCH). Pediatr Rev. 2011;32(12):537-42.
9. De Vries LS. Viral Infections and the Neonatal Brain. Semin Pediatr Neurol. 2019;32:100769. doi: 10.1016/j.spen.2019.08.005
10. Chimelli L, Avvad-Portari E. Congenital Zika virus infection: a neuropathological review. Childs Nerv Syst. 2018;34(1):95-9.
11. Fabris C, Mombro M, Lio C. [Congenital infections caused by TORCH agents]. [Article in Italian] Pediatr Med Chir. 1986;8(4):443-52.
12. Cannie MM, Devlieger R, Leyder M, Claus F, Leus A, de Catte L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: contribution and best timing of prenatal MR imaging. Eur Radiol. 2016;26(10):3760-9.
13. Boppana SB, Britt WJ, Fowler K, Hutto SC, James SH, Kimberlin DW, et al. Pathogenesis of Non-Zika Congenital Viral Infections. J Infect Dis. 2017;216(suppl_10):S912 8.
14. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus - reigniting the TORCH. Nat Rev Microbiol. 2016;14(11):707-15.
15. Bryson Y. Zika virus congenital syndrome, the new Z in TORCHZ? Prospects for diagnosis prevention and treatment. Curr Opin Pediatr. 2017;29(1):94-6.
16. Adachi K, Nielsen-Saines K. Zika clinical updates: implications for pediatrics. Curr Opin Pediatr. 2018;30(1):105-16.
17. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Honein MA, Petersen LR. Zika Virus and Birth Defects--Reviewing the Evidence for Causality. N Engl J Med. 2016;374(20):1981-7.
18. Wood H. High risk of epilepsy in children with Zika-related microcephaly. Nat Rev Neurol. 2020;16(4):184-0337.
19. Van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Junior HV, Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(47):1343-8.
20. Maxwell C, McGeer A, Tai KFY, Sermer M. Management guidelines for obstetric patients and neonates born to mothers with suspected or probable severe acute respiratory syndrome (SARS). J Obstet Gynaecol Can. 2009;31(4):358-64.
21. Ng WF, Wong SF, Lam A, Mak YF, Yao H, Lee KC, et al. The placentas of patients with severe acute respiratory syndrome: a pathophysiological evaluation. Pathology. 2006;38(3):210-8.
22. Rasmussen SA, Smulian JC, Lednicky JA, Wen TS, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: what obstetricians need to know. Am J Obstet Gynecol. 2020;(20):10.
23. Katami K, Taguchi F, Nakayama M, Goto N, Fujiwara K. Vertical transmission of mouse hepatitis virus infection in mice. Jpn J Exp Med. 1978;48(6):481-90.
24. Barthold SW, Beck DS, Smith AL. Mouse hepatitis virus and host determinants of vertical transmission and maternally-derived passive immunity in mice. Arch Virol. 1988;100(3-4):171-83.
25. Barthold SW, Smith AL. Virus strain specificity of challenge immunity to coronavirus. Arch Virol. 1989;104(3-4):187-96.
26. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS CoV 2 From an Infected Mother to Her Newborn. JAMA. 2020;2763853.
27. Amanat F, Krammer F. SARS CoV 2 Vaccines: Status Report. Immunity. 2020;52(4):583-9.

28. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. 2020;9(1):51-60.
29. Dashraath P, Wong JLJ, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic and Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2020;222(6):521-531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021
30. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in Infants Born to Mothers With COVID-19 Pneumonia. JAMA. 2020;323(18):1848-9. doi: 10.1001/jama.2020.4861
31. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020;174(7):722-725. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
32. Li M, Chen L, Zhang J, Xiong C, Li X. The SARS-CoV-2 receptor ACE2 expression of maternal-fetal interface and fetal organs by single-cell transcriptome study. PLoS One. 2020;15(4):e0230295.
33. Zhao S, Chen H. Modeling the epidemic dynamics and control of COVID-19 outbreak in China. Quant Biol. 2020;1-9. doi: 10.1007/s40484-020-0199-0
34. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809-15.

Cómo citar este artículo:

Morales-Chacón LM. Transmisión vertical del SARS CoV 2. Impacto en el sistema nervioso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S215-223.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19 en población pediátrica

Multisystem inflammatory syndrome associated to COVID-19 in pediatric population

*Mariana Zamora-Ángeles[1], Victoria Zamora-Ángeles[1], Mariana Rodríguez-Flores[1], Emilio Alatorre-Sneider[1] y Juan Carlos Núñez-Enríquez[2]**

Resumen

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 parece tener una menor agresividad sobre la población pediátrica en comparación con la adulta. Sin embargo, más recientemente, al incrementar el número de pacientes pediátricos diagnosticados se ha podido observar el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19 en niños. Nuestro objetivo fue recuperar y sintetizar los reportes que han descrito el síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19 en niños. Se realizó un estudio de revisión de tipo narrativo de la literatura científica publicada en PubMed desde el 1 de enero 2020 al 30 de junio 2020. Los términos de búsqueda fueron síndrome inflamatorio multisistémico, Kawasaki, niños, COVID-19. El nuevo síndrome se ha asociado con una mayor dificultad para tratar a los niños con COVID-19 y se han observado algunas muertes secundarias a ello. Pero por el otro lado, la inmunidad innata pediátrica, dada por IgM, y la rápida respuesta para generar células de memoria dependientes y no dependientes del centro germinal se hipotetiza por algunos autores que podría explicar en gran parte el comportamiento y la incidencia de la nueva infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: *Sistema Inmunológico; Infecciones por Coronavirus; Niño; Síndrome Multisistémico Inflamatorio Pediátrico; SARS-CoV-2*

Abstract

The new SARS-CoV-2 coronavirus appears to be less aggressive in the pediatric population in comparison to the adult population. Yet, most recently, as the number of diagnosed pediatric patients with COVID-19 has increased, clinicians have observed the development of a multisystemic inflammatory response syndrome that is potentially associated with COVID-19 in the pediatric population. Our objective was to retrieve and synthesize the reports that have described the multisystemic inflammatory response syndrome potentially associated with COVID-19 in the pediatric population. We conducted a narrative review of scientific literature reported in PubMed from January 1st to June 30th, 2020, with the terms multisystem inflammatory syndrome, Kawasaki, children, COVID-19. This new syndrome has been associated with greater difficulty in treating children with COVID-19 and some deaths have been observed as a result. On the other hand, innate pediatric immunity, primarily driven by IgM, and the rapid immune response to generate germ-center dependent and non-dependent memory B cells as it has been hypothesized for other authors could largely explain the behavior and incidence of the new SARS-CoV-2 infection in the pediatric population.

Keywords: *Immune System; Coronavirus Infections; Child; Pediatric Inflammatory Multisystemic Syndrome; SARS-CoV-2*

[1]Universidad Anáhuac México, Campus Norte, Facultad de Medicina, Programa Investiga; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund", Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Juan Carlos Núñez Enríquez
E-mail: jcarlos_nu@hotmail.com

Fecha de recepción: 14/05/2020
Fecha de aceptación: 03/07/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000133

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S224-228
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Hasta el momento se conoce que la incidencia y gravedad de la enfermedad COVID-19, causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, tiene un comportamiento diferente en la población pediátrica en comparación con los adultos, siendo menor la incidencia y menor la gravedad en niños que en adultos. Esto se ha relacionado directamente con las características propias del sistema inmunológico de los niños.[1] En un estudio publicado muy recientemente se reportó que de un total de 72 314 enfermos con COVID-19 menos del 1% eran pacientes menores de 10 años de edad.[2] En dicho estudio se describieron las manifestaciones clínicas y la evolución de estos pacientes, las cuales contrastan en frecuencia y presentación con las que habían sido reportadas en población adulta.[2] Lo anterior fue apoyado por otro estudio en el que se refiere que los niños presentan síntomas de leve a moderada intensidad, siendo muy pocos los casos severos.[3]

En uno de los estudios más grandes llevados a cabo en niños con sede en el *Wuhan Children's Hospital,* el hospital más grande de referencia para la atención de pacientes pediátricos con COVID-19, de 171 pacientes pediátricos confirmados con la infección por SARS-CoV-2, la mayoría correspondían al sexo masculino (*n* = 104, 60.8%) siendo la fiebre el signo más frecuente en el 41.5% de ellos, así como tos y eritema faríngeo. Asimismo, se refirió que en algunos pacientes asintomáticos se observaron signos radiológicos compatibles con neumonía y un total de tres pacientes requirieron de ventilación mecánica asistida en la unidad de cuidados intensivos.[2]

Más recientemente, al incrementar el número de pacientes pediátricos diagnosticados, se ha podido observar el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19 en población pediátrica.[4,5]

Nuestro objetivo fue recuperar y sintetizar los reportes que han descrito el síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19 en niños.

Material y métodos

Se realizó un estudio de revisión de tipo narrativo de la literatura científica publicada en PubMed desde el 1 de enero 2020 al 30 de junio 2020. Los términos de búsqueda fueron los siguientes: *síndrome inflamatorio multisistémico, Kawasaki, niños, COVID-19*. No se aplicó ningún otro criterio de búsqueda. Los artículos resultantes fueron 40, de los cuales solo se describía el síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica, el cual era de nuestro interés, en un total de 17 estudios, los cuales fueron incluidos en la presente revisión.

Síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19

A principios de mayo 2020, en un reporte del Departamento de Salud de Nueva York, en Estados Unidos, se mencionó que 64 casos pediátricos con COVID-19 presentaban signos y síntomas de un nuevo síndrome inflamatorio multisistémico potencialmente asociado con la infección por SARS-CoV-2.[6] A este respecto, se refirió que tal respuesta inflamatoria sistémica se compone de datos clínicos como fiebre persistente, linfopenia, manifestaciones clínicas similares a la enfermedad de Kawasaki,[7] síndrome de choque tóxico, erupción cutánea, dolor abdominal, vómitos o diarrea, desorientación y miocarditis.[8,9] Estas manifestaciones pueden ser aisladas o multiorgánicas, por lo que es suma importancia clínica tener en mente el diagnóstico de esta entidad, así como confirmar preferentemente la infección por SARS-CoV-2 mediante pruebas serológicas para identificar anticuerpos contra el virus (aún no disponibles en México), teniendo en cuenta que la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede ser positiva o no, y descartar la infección por otros microorganismos como bacterias y otros tipos de virus.[10,11,12,13,14]

En cuanto a la aparición del nuevo síndrome, este puede hacerse presente en cualquier momento de la infección COVID-19, pero los reportes mencionan que su aparición ocurre de 1 a 6 semanas después de esta, con un periodo grave agudo del día cinco al décimo. Como ya se mencionó, comparte características nosológicas con la enfermedad por Kawasaki: presencia de aneurismas arteriales y manifestaciones extracardiacas, acompañadas de algunos o la mayoría de los signos y síntomas siguientes: edema de manos y pies, cambios en mucosas, lengua en fresa, conjuntivitis no exudativa, *rash* y linfadenopatía unilateral, y puede además presentarse evidencia de falla multiorgánica, incluido compromiso neurológico, hiperferritinemia y choque cardiogénico o vasogénico.[15]

Algunos pacientes que presentaron este síndrome también desarrollaron un estado de choque a expensas de alteraciones cardiacas e hipotensión.[16,17] Entre los casos destaca un paciente de ocho años previamente sano que inició a finales de abril del presente año con un cuadro de diarrea y fiebre, sin signos de

dificultad respiratoria. La madre del niño reportó que a los pocos días lo encontró con "manos y cabeza retorcidas", con cianosis y alteraciones en la respuesta verbal y motora, por lo que fue llevado al hospital. Durante su estancia, el paciente requirió de ventilación mecánica por datos de insuficiencia cardiaca y paro cardiorrespiratorio del cual se pudo reanimar satisfactoriamente y posterior a ello evolucionó favorablemente, por lo que se le dio de alta al tercer día.[4]

A partir de los hallazgos recientes y antes mencionados, el *Royal College of Paediatrics* definió los criterios para identificar el síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a SARS-CoV-2 en población pediátrica: a) presencia de fiebre, b) linfopenia, c) datos de falla multiorgánica, d) presentar criterios de la enfermedad de Kawasaki e) exclusión de cualquier otra causa bacteriana o viral. Los pacientes, como comentamos anteriormente, pueden ser o no positivos a la prueba para SARS-CoV-2 mediante PCR.[18]

Asimismo, se han enunciado recomendaciones para dar el seguimiento a aquellos pacientes que desarrollaron el síndrome antes referido. Entre ellas se encuentra realizar la medición de reactantes de fase aguda, como la proteína C reactiva y la velocidad de sedimentación globular, el conteo de leucocitos en sangre periférica, niveles de dímero D, enzimas hepáticas, ferritina y fibrinógeno. Asimismo, se refiere que es importante realizar un ecocardiograma para la valoración de la función cardiaca, tomando en cuenta los reportes que se han hecho acerca del desarrollo de miocarditis e insuficiencia cardiaca, principalmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.[19,20,21,22]

La comprensión del funcionamiento del sistema inmune de pacientes pediátricos es clave para entender el comportamiento de la infección por SARS-CoV-2 en ellos.[23] La inmunidad innata juega un papel crucial en la protección contra agentes infecciosos en pacientes pediátricos.[3,22] Sin embargo, también contribuye la inmunidad adquirida mediada por los anticuerpos los cuales desde la vida intrauterina (paso transplacentario de IgG) y durante los primeros años de vida son proporcionados por la madre (IgA a través del calostro).[4,24]

Los linfocitos B y T juegan un papel importante en el combate a la infección por el virus SARS-CoV-2.[5]

En particular, la descripción de la respuesta inmune innata y el papel que juegan las células B de memoria son parte de una hipótesis enunciada por Carsetti *et al.*, en la que la respuesta provocada por los linfocitos B es una respuesta lenta que se lleva a cabo en los primeros 14 días tras la infección y la cual es dependiente de la presencia de un antígeno para la formación de anticuerpos.[3] A partir de entonces, se genera memoria inmunológica a través de linfocitos B CD27, los cuales generarán células plasmáticas presentadoras de antígeno. Los anticuerpos de alta afinidad se expresan mediante células B de memoria (CBM). No obstante, los anticuerpos naturales, como la IgM, combaten la infección sin necesidad de una sensibilización previa, lo que es muy importante en la etapa inicial de la infección, ya que estos se encargan de contenerla hasta que se generan las CBM. La capacidad de generar CBM es más alta en niños, así como la capacidad de producir anticuerpos naturales rápidamente, a diferencia de lo que ocurre en los adultos y esto podría estar favoreciendo una respuesta inmunológica más efectiva contra la infección en los pacientes pediátricos.[3]

Los dos tipos principales de CBM son el *CD27 dull* y *CD27 bright.* Con relación a *CD27 bright,* se encarga de la producción de plasmoblastos y aumenta el nivel de producción de anticuerpos, mientras que *CD27 dull* se encarga de reconstituir las CBM. Al tener una mayor producción de CD27 los pacientes pediátricos tienen una respuesta más rápida y con mayor afinidad a los agentes infecciosos, sobre todo virales. Es posible que por esta y otras particularidades del sistema inmune, hasta ahora desconocidas, los pacientes pediátricos sean menos susceptibles y presenten una menor severidad de la enfermedad causada por SARS-CoV-2 en comparación con los adultos. Adicionalmente, se reconoce que la inmunidad innata del niño está preparada para reaccionar contra cualquier agente extraño y nuevo, mientras que en la edad adulta tal función está disminuida o es ineficiente. No obstante, no existe evidencia de un grado menor de expresión en niños del receptor del virus conocido como ACE2.[24,25,26,27]

Conclusión

En la literatura revisada existen más coincidencias y hallazgos consistentes que contradicciones acerca de qué tanto las comorbilidades que comprometen el correcto y esperado funcionamiento del sistema inmunológico en un paciente pediátrico (como el desarrollo del nuevo síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica potencialmente asociado a COVID-19) se han relacionado con una mayor dificultad para tratar a los niños con esta enfermedad en otras poblaciones. Por

lo tanto, es imprescindible que se tengan en mente todas las posibilidades de manifestaciones clínicas que los niños con infección por SARS-CoV-2 pueden presentar, en particular, porque podrían estarse confundiendo con cuadros clínicos de otras patologías como la enfermedad de Kawasaki, lo cual podría poner en riesgo la vida de un paciente en edad pediátrica con infección por SARS-CoV-2.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA et al. Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. JAMA Pediatr. 2020 May 11. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
2. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu, J et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. N Engl J Med. 2020;382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
3. Carsetti R. Quintarelli C. Quinti I, Piano Mortari E, Zumla A, Ippolito G, et al. The immune system of children: the key to understanding SARS-CoV-2 susceptibility? The Lancet Child Adolesc Health 2020. https://doi.org/10.1016/S2352-4642(20)30135-8.
4. Lindsey B, Kampmann B, Jones C. Maternal immunization as a strategy to decrease susceptibility to infection in newborn infants. Curr Opin Infect Dis. 2013;26(3):248-53. doi: 10.1097/QCO.0b013e3283607a58.
5. Lam JH, Smith FL, Baumgarth N. B Cell Activation and Response Regulation During Viral Infections. Viral Immunol. 2020 Apr 23. doi: 10.1089/vim.2019.020
6. New York State Department of Health. Health advisory: pediatric multi-system inflammatory syndrome potentially associated with coronavirus disease (COVID-19) New York State Department of Health [consultado el 13 de mayo de 2020]; 6 de mayo de 2020. Disponible en: http://dmna.ny.gov/covid19/docs/all/DOH_COVID19_PediatricInflammatorySyndrome_050620.pdf
7. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the COVID-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. BMJ. 2020;369:m2094. doi:10.1136/bmj.m2094
8. Moreira A. Kawasaki disease linked to COVID-19 in children [published online ahead of print, 2020 May [27]. Nat Rev Immunol. 2020;1. doi:10.1038/s41577-020-0350-1
9. Alizargar J. The novel coronavirus (COVID-19) and the risk of Kawasaki disease in children [published online ahead of print, 2020 May [23]. J Formos Med Assoc. 2020;S0929-6646(20)30220-5. doi: 10.1016/j.jfma.2020.05.030
10. Russo M. NY Children Sick With Rare COVID-Related Illness, State Finds; Here Are the Warning Signs. NBC New York [Internet] 05 14 2020 [consultado el 13 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.nbcnewyork.com/news/local/15-nyc-children-sickened-with-rare-covid-related-illness-here-are-the-warning-signs/2404162
11. Guidance: Paediatric multisystem in ammatory syndrome temporally associated with COVID-19. May 2020 Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) United Kingdom.
12. Kanthimathinathan HK, Dhesi A, Hartshorn S, Ali SH, Kirk J, Nagakumar P, et al. COVID-19: A UK Children's Hospital Experience. Hosp Pediatr. 2020;hpeds. 2020-000208. doi: 10.1542/hpeds.2020-000208
13. Khan EA. COVID-19 in children: Epidemiology, presentation, diagnosis and management. J Pak Med Assoc. 2020;70(Suppl 3)(5):S108-S112. doi: 10.5455/JPMA.25
14. Panupattanapong S, Brooks EB. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. Cleve Clin J Med. 2020;10.3949/ccjm.87a.ccc039. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc039
15. Teresa RH, Michelle DP, Mark DH. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Progress in Pediatric Cardiology. 2020;101232:1-24.
16. Oualha M, Bendavid M, Berteloot L, Corsia A, Lesage F, Vedrenne M et al. Severe and fatal forms of COVID-19 in children. Arch Pediatr. 2020;S0929-693X(20)30117-2. doi:10.1016/j.arcped.2020.05.010
17. Grimaud M, Starck J, Levy M, Marais C, Chareyre J, Khraiche D, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children. Ann Intensive Care. 2020;10(1):69. Published 2020 Jun 1. doi: 10.1186/s13613-020-00690-8

18. Fliesler N. COVID-19 and a serious inflammatory syndrome in children: Unpacking recent warnings. Clinical Care, Specialty Care. Boston Children Hospital. Disponible en: https://discoveries.childrenshospital.org/covid-19-inflammatory-syndrome-children
19. Blondiaux E, Parisot P, Redheuil A, Tzaroukian L, Levy Y, Sileo C, et al. Cardiac MRI in Children with Multisystem Inflammatory Syndrome (MIS-C) Associated with COVID-19: Case Series. Radiology. 2020;202288. doi: 10.1148/radiol.2020202288
20. Xu S, Chen M, Weng J. COVID-19 and Kawasaki disease in children. Pharmacol Res. 2020;159:104951. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104951
21. Calabri GB, Formigari R. Covid-19 and Kawasaki Disease: A Glimpse at the Past for a Predictable Future. Pediatr Cardiol. 2020;1. doi:10.1007/s00246-020-02385-0
22. Rauf A, Vijayan A, John ST, Krishnan R, Latheef A. Multisystem Inflammatory Syndrome with Features of Atypical Kawasaki Disease during COVID-19 Pandemic. Indian J Pediatr. 2020;10.1007/s12098-020-03357-1. doi: 10.1007/s12098-020-03357-1
23. Ronconi G, Teté G, Kritas SK, Gallenga CE, Caraffa A, Ross R, et al. SARS-CoV-2, which induces COVID-19, causes kawasaki-like disease in children: role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. J Biol Regul Homeost Agents. 2020;34(3):10.23812
24. Wensveen FM, Valentić S, Šestan M, Wensveen TT, Polić B. Interactions between adipose tissue and the immune system in health and malnutrition. Semin Immunol. 2015 Sep;27(5):322-33. doi: 10.1016/j.smim.2015.10.006.
25. Peron JPS, Nakaya H. Susceptibility of the Elderly to SARS-CoV-2 Infection: ACE-2 Overexpression, Shedding, and Antibody-dependent Enhancement (ADE). Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e1912. doi: 10.6061/clinics/2020/e1912
26. Ebmeier S, Cunnington AJ. Correspondence regarding recently published editorial: 'Will children reveal their secret? The coronavirus dilemma'. Eur Respir J. 2020;2001601. doi: 10.1183/13993003.01601-2020
27. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P, et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26 and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. Allergy. 2020;10.1111/all.14429. doi:10.1111/all.14429

Cómo citar este artículo:

Zamora-Ángeles M, Zamora-Ángeles V, Rodríguez-Flores M, Alatorre-Sneider E, Núñez-Enríquez JC. Síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica asociado a COVID-19 en población pediátrica. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S224-228.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Terapias específicas propuestas para el manejo de COVID-19

Specific therapies proposed for the management of COVID-19

Oscar Olvera-Reyes, J. Jesús Horacio Ábrego-Lara, Gregorio Iván Rodríguez-Hernández, Oscar Daniel Bazán-Muñoz, César Aurelio Trujillo-Rodríguez, Livier Gómez-Limón, Chrystian Irán Castellón-Lomelí, Valeria Judith Íñiguez-Venegas, Edith Livier Martínez-González, Juan Francisco Martínez-Tavarez, Manuel Ramírez-Ramos, Pablo Salvador Santoscoy-Aguirre y Juan Emilio Vásquez-Ramos*

Resumen

La aparición de un nuevo coronavirus, causante del colapso de los sistemas de salud de todo el mundo, ha provocado el surgimiento de cuantiosas investigaciones en busca del tratamiento ideal y un adecuado manejo a esta nueva entidad, ya que su control se ha vuelto imposible y su cura una necesidad internacional. Hasta la fecha existen cientos de artículos y ensayos clínicos por revisar. Por ello, en un intento por facilitar al lector el entendimiento de la nueva evidencia y en forma de resumen, se exponen en el presente artículo las distintas terapias estudiadas hasta el momento: sus efectos antivirales y adversos. Sin olvidar que aún quedan varias incógnitas por resolver y este proceso de nuevo conocimiento apenas comienza.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Terapia Farmacológica; Dexametasona; Pandemias; SARS-CoV-2*

Abstract

The appearance of a new coronavirus, which has caused the collapse of health systems around the world, has led to the emergence of numerous investigations looking for the ideal treatment and proper management of this new entity, since its control has become impossible and its cure an international necessity. To date, there are hundreds of articles and clinical trials to review. For this reason, in an attempt to facilitate the reader's knowledge of the new evidence and in summary form, the different therapies studied so far are presented in this article: their antiviral and adverse effects. Without forgetting that there are still doubts to be resolved and this process of new knowledge is just beginning.

Keywords: *Coronavirus Infections; Drug Therapy; Dexamethasone; Pandemics; SARS-CoV-2*

Terapia antitrombótica

La pandemia de COVID-19 ha introducido una variedad de nuevos fenotipos y afecciones orgánicas y sistémicas, algunos previamente observados en infecciones virales y otras parecieran ser únicas del SARS-CoV-2. La coagulopatía asociada a COVID-19 se ha observado frecuentemente en paciente positivos a SARS-CoV-2, causando altas tasas de complicaciones trombóticas que aumentan la morbilidad y la mortalidad.[1,2] En la enfermedad por COVID-19 se ha visto que existe una inflamación profunda y excesiva descrita como "tormenta de citocinas", caracterizada por niveles altos de interleucina 6 (IL-6), interleucina 1 (IL-1), factor de necrosis tumoral, entre otras citocinas. Los pacientes con enfermedad por COVID-19 tienen muchos factores de riesgo similares a la trombosis venosa profunda, esto junto con la inflamación excesiva, que por ende es conocida por promover un estado protrombótico, junto con la hipoxia y los efectos

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, Servicio de Medicina Interna. León, Guanajuato, México

Correspondencia:
*Livier Gómez Limón
E-mail: livier.gomez.limon@gmail.com

Fecha de recepción: 10-06-2020
Fecha de aceptación: 29-07-2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000134

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S229-237
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

directos mediados por el virus, son la clave en la génesis de la coagulopatía y probablemente contribuyen a las altas tasas de complicaciones trombóticas en COVID-19.[3]

Un mecanismo de trombosis microvascular que puede ser específico para el SARS-CoV-2 es su afinidad por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La expresión aumentada de ACE2 en células endoteliales después de la infección con SARS-CoV-2 puede perpetuar un círculo vicioso de endotelitis que promueve la trombo-inflamación.[4]

Niveles marcadamente elevados del dímero D con niveles normales de fibrinógeno son los hallazgos de laboratorio característicos y se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y el riesgo de trombosis. En un estudio observacional en Wuhan en el que se incluyeron 138 pacientes, 36 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y mostraron una elevación mayor del dímero D,[5] y se asociaron a una mayor mortalidad con una razón de momios (RM) 18-20 con niveles de dímero D > 1 ug/ml, ferritina > 300 ug/l y una RM de 9.1.[6] En un ensayo realizado Tang con un total de 449 pacientes con COVID grave (FR >30, $Pa0_2/Fi0_2$ < 300, Sat < 93%) se aplicó heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) por 7 días y no mostró diferencia entre HBPM y HNF, pero el 22% cumplían con criterios para SIC de los cuales se apreció una disminución de mortalidad (40.0% frente a 64.2%; $p = 0.029$), así como una reducción del 20% de la mortalidad en pacientes con niveles de dímero D > 3 ug/ml.[7] Un metaanálisis señaló que el tratamiento complementario con HBPM dentro de los primeros 7 días de inicio del SDRA reduce el riesgo de mortalidad a los 7 días en un 48% y el riesgo de mortalidad a los 28 días en un 37%, además de mejorar significativamente la PaO_2/relación FiO_2.[8] Actualmente se encuentra en estudio el uso de heparina nebulizada en pacientes con niveles altos de dímero D, el cual ha demostrado resultados prometedores, aún en fase 2/3.[9]

Cloroquina e hidroxicloroquina

El sulfato y las sales de fosfato de cloroquina se han comercializado como fármacos antipalúdicos. La hidroxicloroquina (HCQ) también se ha utilizado ampliamente en enfermedades autoinmunes. Desde finales de la década de los sesenta se conocen las propiedades antivíricas *in vitro* de ambos medicamentos. Son estos efectos antivirales de amplio espectro de la cloroquina los que justifican su utilización en la terapia de COVID-19. Hasta la fecha, la evaluación de ensayos previos indica que ninguna infección viral aguda ha sido tratada con éxito por la cloroquina en humanos.[10,11,12,13,14]

La cloroquina es una quinina acidotrópica de amina que bloquea la infección cuando hace que aumente el pH endosómico que se requiere para la fusión virus/célula, además de cuando interfiere con la glucosilación de los receptores celulares del SARS-CoV-2. Tiene una actividad inmunomoduladora que aumenta de manera sinérgica el efecto antiviral *in vivo.* Se distribuye de manera abundante en todo el cuerpo después de la administración oral. El fármaco 4-aminoquinolina hidroxicloroquina más soluble tiene una farmacocinética similar y menor toxicidad ocular. Aunque hay más datos clínicos sobre actividad anticoronavírica de la cloroquina que de la hidroxicloroquina, ambos agentes son teóricamente similares en su actividad antiviral.[14,15,16]

Entre los efectos adversos de ambos fármacos destacan: toxicidad cardiaca (prolongación del intervalo QT, *torsade de pointes* y arritmia ventricular, que pueden ser particularmente problemáticos en los ancianos), retinopatía, náuseas, vómitos, supresión de la médula ósea, psicosis, convulsiones, labilidad emocional, vértigo, mareos y miopatía. Además, el COVID-19 también parece causar efectos cardiacos, incluida la miocarditis, por lo que el uso de estos fármacos en adultos mayores se debe instaurar con cautela y requiere de una monitorización cardiaca estrecha y un electrocardiograma de inicio y de control.[17,18]

Los resultados de un ensayo reciente muestran que la HCQ puede inhibir eficazmente la infección por SARS-CoV-2 *in vitro*. Se están realizando varios ensayos clínicos en otros países para evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos en COVID-19, uno de los cuales reveló que la cloroquina es superior al grupo de control en mejoría clínica, promoviendo la conversión negativa del virus y acortando el curso de la enfermedad.[19,20] Un estudio preliminar en Francia demostró que la HCQ en combinación con azitromicina puede reducir la carga viral en pacientes con infección por SARS-CoV-2; sin embargo, esta combinación en particular también se ha relacionado con cardiotoxicidad.[21]

La información descrita en los ensayos más recientes acerca del uso de la cloroquina y la hidroxicloroquina para el manejo de COVID-19 debería considerarse generadora de hipótesis en el mejor de los casos, ya que se trata de estudios clínicos pequeños, mal controlados y no aleatorizados. Se debe evitar el mal uso de estos medicamentos para la profilaxis de COVID-19, ya

que no existen datos que respalden esto.[22] Recientemente en un estudio observacional en 14 888 pacientes con COVID-19 tratados con HCQ o cloroquina sola o en combinación con un macrólido, se encontró un mayor riesgo de mortalidad y un mayor riesgo de presentar una arritmia cardiaca *de novo*. Aún se están llevando a cabo investigaciones clínicas más amplias del uso de antipalúdicos en combinación con algunos antirretrovirales.[23,24] Por lo tanto, con los fundamentos previamente mencionados, no se recomienda el uso de antipalúdicos solos o en combinación con macrólidos, de manera rutinaria en pacientes con COVID-19. Únicamente se justifican en el contexto un ensayo clínico adecuadamente estructurado y aprobado.

Antirretrovirales

Estos fármacos tienen como objetivos potenciales proteínas no estructurales, proteínas estructurales y proteínas accesorias. Entre estas opciones se encuentra el uso del lopinavir, que es un inhibidor de la proteasa del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), generalmente utilizado en combinación con ritonavir para aumentar la vida media de lopinavir al inhibir el citocromo P450.[25]

Esta opción terapéutica surgió de estudios realizados en pacientes con infección por SARS-CoV en el 2002 y MERS-CoV en el 2001, en los que se demostró la actividad antiviral *in vitro* del lopinavir en combinación con ribavirina a concentraciones de 4 μg/ml y 50 μg/ml contra el coronavirus a las 48 horas. También se apreció una disminución en el porcentaje de los pacientes que presentaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de acuerdo con los datos históricos (2.4 frente a 30.9%) así como en la mortalidad (0 frente a 11%). Otros estudios enfocados al tratamiento de MERS-CoV demostraron que el uso de lopinavir/ritonavir e interferón-β utilizando el modelo animal mono tití era mejor que el grupo control.[26,27]

Estos antecedentes dieron pie a la expectativa del uso del lopinavir/ritonavir; sin embargo, hubo un estudio aleatorizado y controlado con un total de 199 pacientes, realizado en China, en el que no se apreció diferencia en la mejoría en los síntomas ni en la detección de ARN viral en los pacientes tratados con el control.[28]

El remdesivir es un análogo nucleótido de adenosina con efecto inhibidor de la RNA polimerasa dependiente de ARN con una dosis de 100 mg cada 24 horas de manera intravenosa por 10 días. Este fármaco mostro actividad *in vitro* contra varias cepas de coronavirus.[29] Un ensayo doble ciego y aleatorizado, llevado a cabo por Beige,[23] con un total 1059 pacientes divididos en dos grupos que recibieron remdesivir frente a un placebo mostró una disminución en el tiempo de recuperación, sin diferencia en la mortalidad. En otro estudio[23] se incluyeron pacientes COVID-19 graves, catalogados con la necesidad de oxígeno suplementario, ventilación no invasiva y ventilación mecánica invasiva, con un total de 158 pacientes que no mostraron diferencia con el grupo placebo en los días de estancia intrahospitalaria, días de recuperación y días de ventilación mecánica. Con base en los estudios se sugiere continuar con el uso de remdesevir y ritonavir/litonavir solo en ensayos clínicos.[30]

Otro de los fármacos antirretrovirales empleados propuestos es el darunavir/cobicistat, el primero un inhibidor de la proteasa del VIH y el cobicistat, un refuerzo para mejorar la farmacocinética y la farmacodinamia del darunavir mediante la inhibición del citocromo P450. Actualmente se lleva a cabo un protocolo de estudio del cual aún no existen resultados preliminares.[31,32]

Corticosteroides

Fisiopatológicamente, la lesión pulmonar aguda y el síndrome de dificultad respiratoria aguda son propiciados parcialmente gracias a las respuestas inmunitarias del hospedador. Los corticosteroides anulan la inflamación pulmonar e inhiben tanto las respuestas inmunes como la eliminación de patógenos. En la infección derivada del SARS-CoV-2, la inflamación sistémica se asocia con resultados adversos. En el SARS, la inflamación se mantiene inclusive después del aclaramiento viral. La histología pulmonar en infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV revela inflamación y daño alveolar difuso, con un informe que sugiere hemofagocitosis. Por lo anterior; el tratamiento con corticosteroides podría desempeñar, en teoría, un rol para suprimir la inflamación pulmonar y con esto la cascada de citocinas.[33]

En la fase inicial de la neumonía, los pacientes de edad avanzada pueden presentar sibilancias y dificultad respiratoria, y no es raro considerar los corticosteroides en esta etapa, debido a sus efectos antiinflamatorios. En el brote de SARS-CoV en los años 2002-2003 se usaron ampliamente; sin embargo, en una revisión sistemática posterior, que incluyó 29 estudios de baja calidad del uso de corticosteroides, 25 estudios no fueron concluyentes y cuatro informaron posibles daños por el uso de estos fármacos. Una revisión de evidencia adicional no apoyó el tratamiento

con corticosteroides, ya que no reportó evidencia de beneficio neto con corticosteroides en infección respiratoria debido a VSR, influenza, SARS-CoV o MERS-CoV, y probablemente perjudique la eliminación de SARS-CoV. A diferencia de la neumonía, los corticosteroides muestran un beneficio mucho más claro en pacientes con sepsis y en daños potenciales del despliegue rápido de antibióticos para la neumonía. La principal desventaja de esta es el aumento de la resistencia bacteriana.[34]

En un estudio observacional retrospectivo, que se publicó en *Lancet,* se informó sobre 309 adultos con MERS y a casi la mitad de los pacientes (151) se les administraron corticosteroides (mediana de la dosis de hidrocortisona de 300 mg/día), además de que presentaron una probabilidad alta de requerir ventilación mecánica, vasopresores y terapia de reemplazo renal. Después de hacer un ajuste estadístico, los autores manifestaron que administrar corticosteroides no está asociado con una diferencia en la mortalidad a los 90 días, pero sí con la eliminación retardada del ARN viral de las secreciones del tracto respiratorio. Por lo anterior, no hay datos clínicos que señalen que el beneficio provenga de los corticosteroides en el tratamiento de la infección por VSR, influenza, SARS-CoV o MERS-CoV. Los datos sugieren que hay un aumento en la mortalidad y en las tasas de infección secundaria.[35]

La guía del 13 de marzo de 2020 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en torno al manejo de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha la presencia de COVID-19 en relación con el tratamiento adyuvante con corticosteroides, señala que no se deben administrar frecuentemente corticosteroides para el tratamiento de la neumonía viral, fuera del contexto de un ensayo clínico o en las siguientes condiciones, sin olvidar el riesgo beneficio:[33]

- Pacientes en fase grave o crítica.
- Pacientes con fiebre alta persistente (por encima de los 39 °C).
- Pacientes con tomografía computarizada (TC) con presencia de opacificaciones en vidrio esmerilado, o en afectación superior del 30% de la superficie del pulmón.
- Pacientes con evolución rápida con afectación de más del 50% de la superficie pulmonar en un plazo de 48 horas corroborado por TC.
- Pacientes con niveles de IL-6 ≥ 5 veces el límite superior normal.

La Campaña Sobreviviendo a la Sepsis recomienda usar corticosteroides sistémicos en pacientes adultos con ventilación mecánica y SDRA. No existen ensayos clínicos controlados; sin embargo, en un reporte de 26 pacientes con COVID-19 grave el uso de metilprednisolona a una dosis de 1-2 mg/kg/día por 5 a 7 días se asoció con una menor duración del uso de oxígeno suplementario.[33,36]

En relación con el choque séptico, el documento de la OMS añade que los clínicos que tienen en cuenta usar corticosteroides en pacientes con COVID-19 y sepsis deben balancear la potencial y limitada reducción de la mortalidad con la posible desventaja de la eliminación prolongada de coronavirus en el tracto respiratorio, como se ha notado en pacientes con MERS. Además, si se utilizan corticosteroides, se deben controlar y tratar la hiperglucemia, la hipernatremia y la hipocalemia secundarias. También se debe monitorizar cómo recurren la inflamación y los signos de insuficiencia suprarrenal después de la suspensión de los corticosteroides, que probablemente se tengan que reducir gradualmente.[23,33,36,37]

Actualmente se publicó un avance preliminar de un estudio revolucionario, llamado *RECOVERY,* realizado por la universidad de Oxford, que es un estudio aleatorizado, el cual tuvo la intención de valorar un potencial tratamiento en contra de esta importante pandemia. Este estudio constó de un total de 2104 pacientes, los cuales fueron aleatorizados para recibir dexametasona 6 mg una vez al día (ya sea por vía oral o por vía intravenosa) durante 10 días y se compararon con 4321 pacientes asignados al azar a la atención habitual.[34]

Entre los pacientes a los que se les dio solamente la atención habitual, la mortalidad a los 28 días fue más alta en los que requirieron ventilación (41%), intermedia en los que solo necesitaban oxígeno (25%) y la más baja se dio entre los pacientes que no requirieron ninguna intervención respiratoria (13%).[34]

La dexametasona redujo las muertes en una tercera parte de los pacientes ventilados (razón de momios 0.65, intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 0.48-0.88], p = 0.0003) y en una quinta parte de pacientes que solamente eran asistidos con oxígeno (0.80, IC 95% 0.67-0.96, p = 0.0021). No tuvieron beneficio los pacientes que no requirieron asistencia respiratoria (1.22, IC 95% 0.86-1.75, p = 0.14). De acuerdo con estos resultados, se evitaría una muerte al tratar a aproximadamente ocho pacientes ventilados o 25 pacientes que solamente requieren oxígeno. Con este estudio se da la pauta para la utilización de dexametasona en esta clase de pacientes, obviamente bajo las características de gravedad, ya que en la clase de pacientes con clínica leve no se mostró ningún beneficio, lo que da a considerar su utilidad por su fácil adquisición y bajo costo.[34]

Terapia inmunológica

Comprender los mecanismos subyacentes que llevan de una enfermedad leve a una grave como resultado de la disfunción inmune y la desregulación de las citocinas es un requisito clave para identificar un tratamiento efectivo para pacientes críticos. La respuesta inmune aumentada en pacientes con infección por SARS-CoV-2, en la cual destaca la elevación de reactantes de fase aguda y una respuesta exagerada de citocinas que genera un estado hiperinflamatorio, se conoce como síndrome de tormenta de citocinas. Irónicamente, incluso después de una década de investigación sobre el coronavirus, todavía no hay vacunas autorizadas o agentes terapéuticos para tratar la infección por coronavirus, lo que pone en la mesa la necesidad urgente de desarrollar vacunas o un tratamiento específico y profiláctico. Se han llevado a cabo investigaciones para el tratamiento que mejore el pronóstico de los pacientes que desarrollan enfermedad grave, por lo que se ha evaluado el uso de fármacos con implicación inmunológica, los cuales tienen fundamento fisiopatológico:[38,39]

- Inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Todavía se encuentra en estudio. Su eficacia es desconocida, por lo que las recomendaciones de su uso tienen un bajo nivel de evidencia. Se ha utilizado como adyuvante para tratar una variedad de patógenos como un producto agrupado o en su forma hiperinmune. Previamente se usó en pacientes hospitalizados con influenza estacional, en cuyos resultados no demostró una mejoría. Si bien puede tener acciones inmunomoduladoras, también puede asociarse con efectos adversos graves, como reacciones anafilácticas, meningitis aséptica, insuficiencia renal, tromboembolismo, reacciones hemolíticas, entre otras reacciones tardías, las cuales se han visto en relación con la dosis. Su uso en pacientes humanos infectados con SARS-CoV-2 no ha demostrado eficacia y no se cuenta con títulos adecuados de anticuerpos neutralizantes. Se están desarrollando preparaciones de anticuerpos policlonales o monoclonales antiSARS-CoV-2; sin embargo, los datos de ensayos aún se encuentran en la fase I. Los estudios previos realizados asociaron una menor mortalidad con escasos efectos secundarios, pero los estudios tuvieron baja calidad y riesgo de sesgo.[39,40,41]
- Plasma de personas convalecientes. Se ha utilizado previamente en otras infecciones virales de la vía aérea superior. Actualmente es obtenido de los pacientes que se han recuperado de COVID-19. El propósito es proporcionar inmunidad pasiva con los anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2.[37] Un metaanálisis reciente de 27 estudios se asoció con una reducción en la mortalidad; sin embargo, su eficacia y su seguridad todavía son limitadas. No se vieron efectos adversos graves en estos estudios; sin embargo, dada la falta de evidencia convincente de los ensayos clínicos y la incertidumbre que rodea la preparación óptima del plasma convaleciente y su seguridad, sugerimos que no debe usarse de forma rutinaria en el tratamiento de pacientes con COVID-19 hasta que haya más evidencia disponible.[39,40,42]
- Tocilizumab. Es una inmunoglobulina humanizada que bloquea la unión de IL-6 con su receptor. Los estudios realizados enfocan el uso de tocilizumab como posible tratamiento para enfermedad grave por COVID-19, con la premisa de que la patogenia de esta enfermedad se ha relacionado con una liberación exagerada de citocinas proinflamatorias, entre ellas la IL-6 que tiene alta implicación en la reacción inflamatoria, por lo que se tiene la teoría de que al inhibirla se puede atenuar el síndrome de liberación de citocinas, con lo que se disminuye la producción de reactantes de fase aguda. El uso de tocilizumab en artritis reumatoide es de 8 mg/kg/semana. Una revisión sistemática de seis ensayos clínicos (tres con dosis de 8 mg/kg y tres con dosis de 4 mg/kg) mostró un mayor riesgo de eventos adversos e infecciones en pacientes con dosis arriba de 400 mg**.** Actualmente el tocilizumab se ha utilizado en pequeñas series de casos graves de COVID-19 con informes tempranos de éxito. Un informe de 21 pacientes con COVID-19 mostró que la aplicación de 400 mg de tocilizumab se asoció con una mejoría clínica en el 91% de los pacientes. La mayoría de los pacientes solo recibieron una dosis y no presentaron efectos secundarios; sin embargo, la falta de un grupo de comparación limita interpretación del efecto, por lo que no se recomienda utilizar hasta tener estudios más rigurosos.[43,44,45,46]
- Otros agentes inmunomoduladores. El sarilumab es un antagonista del receptor de IL-6 aprobado para artritis reumatoide, el cual aún está en estudio en un ensayo multicéntrico, doble ciego, fase II para pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. Otros anticuerpos monoclonales o agentes inmunomoduladores en ensayos clínicos en China o disponibles en los Estados Unidos de América incluyen bevacizumab (antifactor de crecimiento endotelial vascular), fingolimod (inmunomodulador aprobado para esclerosis múltiple) y eculizumab (anticuerpo inhibidor del complemento terminal).[31,32,38]
- Plasmaféresis. No se encontró evidencia que avale o apruebe el uso de plasmaféresis para el manejo de pacientes con enfermedad grave por COVID-19.

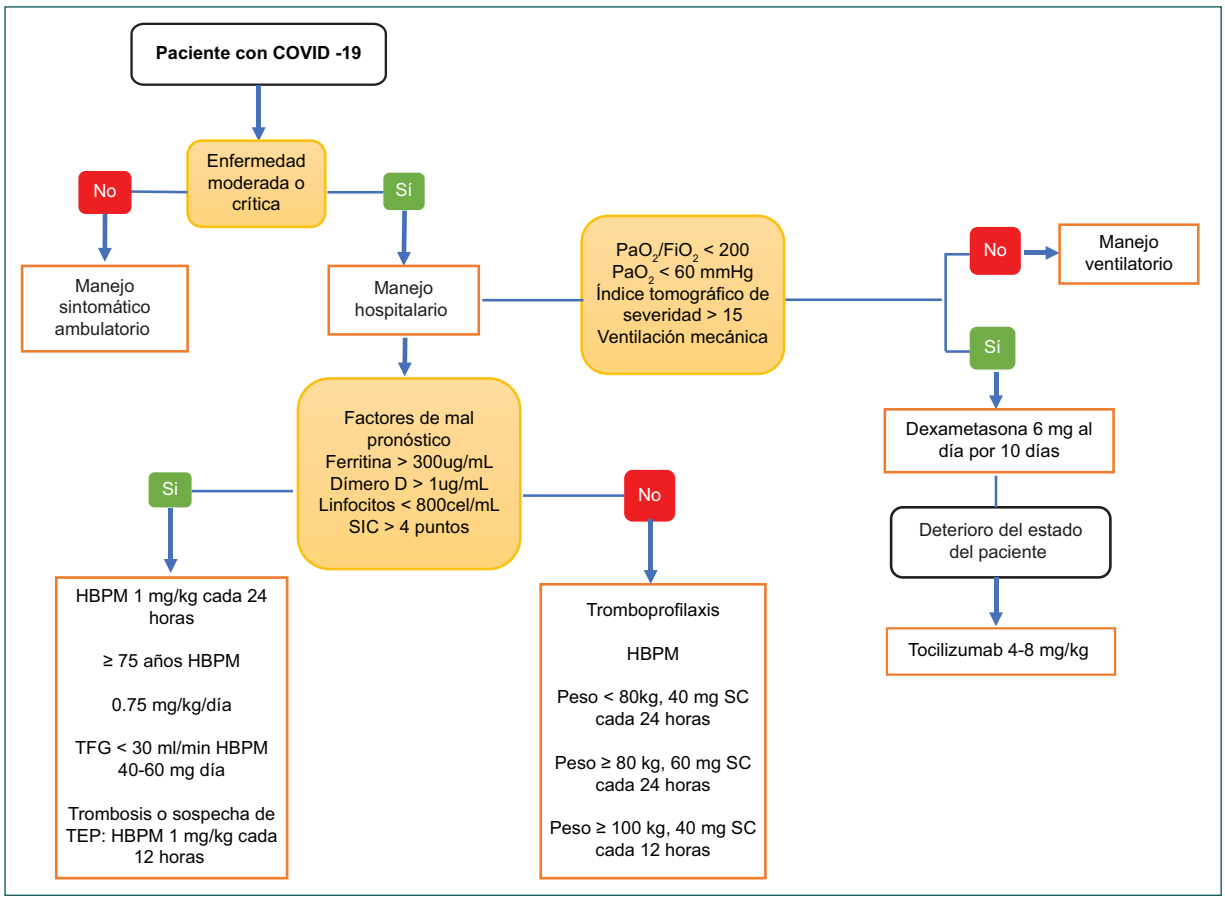


Figura 1. Algoritmo sugerido para el tratamiento de paciente con COVID-19.
HBPM: heparina de bajo peso molecular; SIC: Score Sepsis-Induced Coagulopathy; PAO_2/FIO_2: índice de ventilación perfusión; PaO_2: presión arterial de oxígeno.

Ivermectina

La ivermectina es un antiparasitario con un amplio espectro de eficacia. Fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos y en los últimos años ha demostrado actividad antiviral contra una variedad considerable de virus *in vitro.* En un primer momento se identificó como un inhibidor de la interacción entre la proteína integrasa del VIH-1 y el heterodímero de importina alfa-beta 1 (IMP-alfa-beta 1), responsable de la importancia de nuclear de la integrasa. Y por lo tanto se ha conocido que inhibe la importación nuclear de HIV-1.[47,48]

Otra acción de la ivermectina es la inhibición de la importación nuclear de proteínas del hospedador y virales, incluido el antígeno tumoral grande SV40 del virus del simio (T-ag) y la proteína no estructural del virus del dengue (DENV). Es importante destacar que se ha demostrado que limita la infección por virus de ARN como el DENV1, el virus del Nilo Occidental, el virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV) y la gripe. Se cree que esta actividad de amplio espectro se debe a la dependencia de muchos virus de ARN diferentes en IMP-alfa-beta 1 durante la infección.[49,50,51,52,53]

El agente causal de la actual pandemia de COVID-19, el SARS-CoV-2, es un virus de una sola cadena de sentido positivo de ARN que está estrechamente relacionado con el SARS-CoV. Los estudios sobre las proteínas del SARS-CoV han revelado un papel potencial del IMP-alfa-beta 1 durante la infección en el cierre nucleocitoplasmático dependiente de la señal de la proteína de nucleocápside de SARS-CoV, que tal vez impacte en la división celular del hospedador. Además, la proteína accesoria del SARS-CoV, ORF6, antagoniza la actividad antiviral del factor de transcripción STAT1 y secuestra al IMP-alfa-beta 1 en la membrana del retículo endoplásmico/aparato de Golgi.

Tomados en conjunto, estos informes sugieren que la actividad inhibidora del transporte nuclear de la ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2.[52,53,54,55]

Conclusiones

- Para pacientes ambulatorios no existe ningún tratamiento profiláctico o preventivo; solo se recomienda el uso de paracetamol y el control de síntomas correspondientes, además de informar y orientar al paciente sobre los datos de alarma.
- No se recomienda el uso rutinario de antipalúdicos por la información escasa y controvertida, así como por los efectos adversos potenciales y el uso racional de insumos. Se requieren más estudios prospectivos para recomendar su uso rutinario.
- No se recomienda el uso de antirretrovirales de forma rutinaria. Se requieren más ensayos clínicos para otorgar una recomendación.
- Se recomienda recibir tromboprofilaxis con HBPM en todo paciente hospitalizado (0.5 mg/kg/día) y en pacientes con alto riesgo (puntuación SIC ≥ 4, ferritina > 300 ug/mL, dímero D > 1ug/mL, linfopenia < 800 cel/dL) se recomienda el uso de anticoagulación a dosis de 1 mg/kg/día. En caso de evidenciar o sospechar la presencia de tromboembolia pulmonar, usar anticoagulación plena (1 mg/kg, cada 12 horas)
- El uso de HBPM frente a HNF no ha demostrado ninguna diferencia significativa, por lo que se sugiere el uso de HBPM. En caso de presentar contraindicación para el uso de HBPM, se sugiere el uso de trombroprofilaxis mecánica.
- En caso de enfermedad renal con depuración creatinina entre 15 y 30 mL/min, disminuir dosis de HBPM a la mitad y en caso de ser menor de 15 mL/min, considerar heparina no fraccionada.
- Se recomienda la tromboprofilaxis posterior al egreso en pacientes con enfermedad severa; el esquema aprobado hasta el momento es el rivaroxabán 10 mg cada 24 horas por 30 días.
- Dados los estudios actuales, se recomienda el uso de dexametasona en pacientes que requieren manejo hospitalario a dosis de 6 mg cada 24 horas por 10 días. Además de situaciones especiales como choque séptico refractario y adultos con ventilación mecánica con COVID-19 y SDRA a dosis de metilprednisolona de 0.75-1.5 mg/kg intravenosos una vez al día; sin embargo, debe considerarse una dosis de 40 mg cada 12 horas en pacientes con temperatura corporal en descenso o que presenten niveles de citocinas más altos y considerar dosis de 40 a 80 mg cada 12 horas en casos críticos. Con reducción de la dosis a la mitad cada 3-5 días.
- No se recomienda el uso de terapia inmunológica de forma rutinaria. Se sugiere uso solo en ensayos clínicos. Se recomienda el uso de tocilizumab en el contexto de paciente crítico con síndrome de tormenta de citocinas en COVID-19 a dosis de 4-8 mg/kg sin sobrepasar una dosis total de 400-600 mg como dosis única.
- Se requieren ensayos clínicos para corroborar la efectividad del fármaco en la infección por COVID-19, por lo que se no puede recomendar su uso en situaciones que no sean ensayo clínico.

Por último, sugerimos el siguiente algoritmo para el tratamiento de paciente con COVID-19: considerando de primera instancia el estado actual del paciente, se valorará en caso de ser una enfermedad leve el manejo asintomático o ambulatorio; en caso de presentar enfermedad moderada o critica, este dato por uno o más de los siguientes datos: frecuencia respiratoria mayor de 30 por minuto, saturación menor de 90%, CURB-65 ≥ 2 y SOFA ≥ 2, deberá darse manejo hospitalario con apoyo de terapia antitrombótica, esteroide, anti-IL6, todo esto acompañado del manejo de soporte de forma individualizada (Fig. 1)

Agradecimientos

Los autores agradecen a los médicos Yair Briones Rivas, Dea Sosa Gaona, Rafael Luna Montalbán y Juan Carlos Morales Vázquez por su colaboración con la investigación realizada.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood,135(23),2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020006000
2. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. J Thromb Thrombolysis 50, 54-67 (2020). doi: 10.1007/s11239-020-02134-3
3. Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med. 2020;383:120-8.
4. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph DE, Bartholomew J, Sacha G, et al. Coagulopathy in COVID-19. Cleve Clin J Med. Aug 2020, 87 (8) 461-8. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc024
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
7. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost. 2020;18:1094-9. doi: doi.org/10.1111/jth.14817
8. Li J, Li Y, Yang B, Wang H, Li L. Low-molecular-weight heparin treatment for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med. 2018;11(2):414-22.
9. Dixon B, Smith R, Artigas A, Lafey J, McNicholas B, Schmidt E, et al. Can nebulised heparin reduce time to extubation in SARS CoV 2 the CHARTER study protocol. medRxiv. 2020.2004.2028.20082552 doi: 10.1101/2020.04.28.20082552
10. Al-Bari M. Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases. J Antimicrob Chemother. 2015;70(6):1608-21.
11. Lee S-J, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. Nature Reviews Nephrology. 2011;7(12), 718-29.
12. Serafin MB, Bottega A, Foletto VS, da Rosa TF, Hörner A, Hörner R. Drug repositioning an alternative for the treatment of coronavirus COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;105969. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105969
13. Touret F, de Lamballerie X. Of chloroquine and COVID-19. Antiviral Res. 2020;177:104762. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762
14. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30:269-71.
15. Devaux C, Rolain J, Colson P. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;55:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
16. Sahraei Z, Shabani M, Shokouhi S, Saffaei A. Aminoquinolines Against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Chloroquine or Hydroxychloroquine. International Journal of Antimicrobial Agents. 2020;105945. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105945
17. Keshtkar-Jahromi M, Bavari S. A Call for Randomized Controlled Trials to Test the Efficacy of Chloroquine and Hydroxychloroquine as Therapeutics against Novel Coronavirus Disease (COVID-19). Am J Trop Med Hyg. 2020;102(5):932-3. doi: 10.4269/ajtmh.20-0230
18. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. Herz. 2020;45:230-2.
19. Liu J, Cao R, Xu M, Wang X, Zhang H, Hu H, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. Cell Discov. 2020;6:16. doi: 10.1038/s41421-020-0156-0
20. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020;14(1):72-3. doi: 10.5582/bst.2020.01047
21. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agents. 2020;56(1):105949.
22. Yazdany J, Kim AH. Use of Hydroxychloroquine and Chloroquine During the COVID-19 Pandemic: What Every Clinician Should Know. Annals of Internal Medicine 2020;172:754-5.
23. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect. 2020;71(15):732-9. doi: 10.1093/cid/ciaa237
24. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020:ciaa478.
25. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus] [artículo en chino]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 5;43(0):E002.
26. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020 Jan 10;11(1):222.
27. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax. 2004;59(3):252-6.
28. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(19):1787-99.
29. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, Menachery VD, Gralinski LE, Case JB, et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. Sci Transl Med. 2017;9(396):eaal3653.
30. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 —Final Report; N Engl J Med. 2020; 383:1813-26. doi: 10.1056/NEJMoa2007764

31. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395:1569-78. doi.org/10.1016/S0140-6766(20)31022-9
32. Sandro GVR, Wilson CS. Clinical trials on drug repositioning for COVID-19 treatment. Rev Panam Salud Publica. 2020;44:e40. doi: 10.26633/RPSP.2020.40
33. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim guidance. 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf
34. Horby P, Shen LW, Emberson J, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. N Engl J Med. 2021;384:693-704.
35. Heneghan C, Aronson J, Hobbs R, Mahtani K. Rapidly managing pneumonia in older people during a pandemic. Oxford Covid Evidence Centre; 2020. pp:1-7. Disponible en: https://www.cebm.net/covid-19/rapidly-managing-pneumonia-in-older-people-during-a-pandemic
36. Russell C, Millar J, Baillie J. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020;395(10223):473-5.
37. Alhazzani W, Møller M, Arabi Y. Surviving Sepsis Campaign. Intensive Care Medicine. 2020; 46(5):854-87. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5
38. Giorgi V, Sirotti S, Marotto D. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? Clinical and Experimental Rheumatology. 2020;38(2):337-42.
39. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) a review. JAMA. 2020;23(18):1824-36. doi:10.100 1/jama.2020.6019
40. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C, Divatia JV, et al. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. Lancet Respir Med. 2020 May;8(5):506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2.
41. Stiehm E. Adverse Effects of Human Immunoglobulin Therapy. Transfusion Medicine Reviews. 2013; 27(3):171-8. doi 10.1016/j.tmrv.2013.05.004
42. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F, Lim WS, et al. The Effectiveness of Convalescent Plasma and Hyperimmune Immunoglobulin for the Treatment of Severe Acute Respiratory Infections of Viral Etiology: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis. Journal of Infectious Diseases. 2015; 211(1):80-90. doi: 10.1093/infdis/jiu396
43. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet. 2008;371(9617):998-1006.
44. Campbell L, Chen C, Bhagat S, Parker RA, Ostor AJK. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. Rheumatology (Oxford). 2011;50(3):552-62. doi: 10.1093/rheumatalogy/keq343
45. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(20):10970-5. doi: 10.1073/pnas.2005615117
46. Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (NASDAQ: REGN) and Sanofi. Regeneron and Sanofi Begin Global Kevzara® (sarilumab) Clinical Trial Program in Patients with Severe COVID-19. 2020. Disponible en: https://newsroom.regeneron.com/node/23386/pdf
47. Götz V, Magar L, Dornfeld D, Giese S, Pohlmann A, Höper D, et al. Influenza A viruses escape from MxA restriction at the expense of efficient nuclear vRNP import. Sci Rep. 2016;6:23138. doi: 10.1038/srep23138
48. Lundberg L, Pinkham C, Baer A. Nuclear import and export inhibitors alter capsid protein distribution in mammalian cells and reduce Venezuelan Equine Encephalitis Virus replication. Antiviral Research. 2013;100(3):662-72. doi: 10.1016/j.antiviral.2013.10.004
49. Yang SNY, Atkinson SC, Wang C, Lee A, Bogoyevitch MA, Borg NA, et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin α/β1 heterodimer. Antiviral Res. 2020 May;177:104760. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104760
50. Caly L, Wagstaff KM, Jans DA. Nuclear trafficking of proteins from RNA viruses: potential target for antivirals? Antiviral Res. 2012;95(3):202-6. doi: 10.1016/j.antiviral.2012.06.008.
51. Jans D, Martin A, Wagstaff K. Inhibitors of nuclear transport. Current Opinion in Cell Biology. 2019;58:50-60. doi: 10.1016/j.ceb.2019.01.001.
52. Rowland RR, Chauhan V, Fang Y, Pekosz A, Kerrigan M, Burton MD. Intracellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus nucleocapsid protein: absence of nucleolar accumulation during infection and after expression as a recombinant protein in vero cells. J Virol. 2005;79(17):11507-12. doi:10.1128/JVI.79.17.11507-11512.2005
53. Timani KA, Liao Q, Ye L, Zeng Y, Liu J, Zheng Y, et al. Nuclear/nucleolar localization properties of C-terminal nucleocapsid protein of SARS coronavirus. Virus Res. 2005;114(1-2):23-34. doi: 10.1016/j.virusres.2005.05.007
54. Wulan WN, Heydet D, Walker EJ, Gahan ME, Ghildyal R. Nucleocytoplasmic transport of nucleocapsid proteins of enveloped RNA viruses. Front Microbiol. 2015;6:553. doi:10.3389/fmicb.2015.00553
55. Frieman M, Yount B, Heise M, Kopecky-Bromberg SA, Palese P. Baric RS, Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus ORF6 Antagonizes STAT1 Function by Sequestering Nuclear Import Factors on the Rough Endoplasmic Reticulum/Golgi Membrane. Journal of Virology. 2007;81(18):9812-24. doi: 10.1128/JVI.01012-07

Cómo citar este artículo:

Olvera-Reyes O, Ábrego-Lara JJH, Rodríguez-Hernández GI, Bazán-Muñoz OD, Trujillo-Rodríguez CA, Gómez-Limón L *et al.* Terapias específicas propuestas para el manejo de COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S229-237.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Pandemia COVID-19 en México: protocolo de vigilancia en unidades de hemodiálisis intrahospitalarias

COVID-19 pandemic in Mexico: surveillance protocol in intrahospital hemodialysis units

Ana Gabriela Ortega-González[1], Ernesto Lenin Chávez-López[2] y Elena Anaid Aceves-Flores[1]*

Resumen

El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como emergencia epidemiológica. A nivel mundial han surgido diversos lineamientos para la seguridad de los pacientes que padecen enfermedad renal crónica (ERC) y el personal de salud que labora en centros de hemodiálisis. En México, la prevalencia de ERC es de 12.2% y 60 000 enfermos reciben alguna modalidad de terapia de reemplazo renal en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se realiza esta propuesta de actuación ante casos sospechosos y confirmados de COVID-19 en unidades de hemodiálisis intrahospitalaria.

Palabras clave: *Insuficiencia Renal Crónica; Unidades de Hemodiálisis en Hospital; Infecciones por Coronavirus; Medidas de Seguridad*

Abstract

On January 30 2020, the World Health Organization (WHO) declared the COVID-19 outbreak as epidemiological emergency. Globally, various guidelines have been published for the safety of patients with chronic kidney disease (CKD) and health personnel working in hemodialysis centers. In Mexico, the prevalence of CKD is 12.2% and 60,000 patients receive some modality of renal replacement therapy at the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS, Mexican Institute for Social Security). This proposal for action is made in the face of suspected and confirmed cases of COVID-19 in intrahospital hemodialysis units.

Keywords: *Renal Insufficiency, Chronic; Hemodialysis Units, Hospital; Coronavirus Infections; Security Measures*

En diciembre de 2019 aparecieron en Wuhan, China, múltiples casos de neumonía asociados entre sí, causados por un nuevo coronavirus. El 11 de febrero 2020, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró a la entidad como *coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo* (SARS-COV-2).[1]

El virus está compuesto de ARN monocatenario y puede causar infección del tracto respiratorio y digestivo. Ingresa en el ser humano por medio de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).[1] Los pacientes afectados tienen una intensa respuesta inflamatoria, mediada por sobreexpresión de células T y manifestada por un incremento de linfocitos T *helper* 17 y citotoxicidad de células T CD8.[2]

En un estudio epidemiológico con 99 pacientes chinos se concluyó que los síntomas relacionados con la infección fueron en orden decreciente: fiebre (83%), tos (82%), disnea (31%), mialgias (11%), confusión (9%), cefalea (8%), odinofagia (5%), rinorrea (4%) y dolor torácico (2%). Las alteraciones bioquímicas fueron: elevaciones de proteína C reactiva (86%), VSG (52%), LDH (76%), dímero D (36%) y leucocitos (24%), así como una disminución de albúmina (98%), hemoglobina (51%) y linfocitos (35%).[3]

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 220, Servicio de Nefrología. Estado de México; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Servicio de Nefrología. Ciudad de México. México

Correspondencia:
*Ana Gabriela Ortega González
E-mail: gabriela_ortega@hotmail.com

Fecha de recepción: 22/04/2020
Fecha de aceptación: 09/07/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000135

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S238-245
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Wu, *et al.* identificaron distintos grados de afectación clínica: de leve a moderada en un 81% de casos, con manifestaciones que van de síntomas mínimos hasta neumonía leve; la afección grave, en el 14% de la población estudiada, con disnea, hipoxia y afección pulmonar superior al 50% en estudios de imagen, y, finalmente, el estado crítico, en el 5% de los enfermos, con insuficiencia respiratoria grave y disfunción multiorgánica.[4]

El periodo de incubación es de hasta 14 días, con un promedio de 5.5 y aparición de los síntomas a los 11.5 días en el 97.5% de casos. La transmisión es de persona a persona.[5]

El 30 de enero 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como emergencia de salud pública a nivel mundial y el Gobierno de México declaró emergencia epidemiológica el día 30 de marzo de 2020.

Enfermedad renal crónica en México

La enfermedad renal crónica (ERC) reduce considerablemente la expectativa de vida poblacional y es causa creciente de muerte prematura.[6] La prevalencia mundial de ERC reportada en 2017 fue de 9.5%, con una mortalidad de 16.1 por cada 100 000 habitantes. En México, estas variables crecen, con prevalencia de 12.2% y mortalidad de 51.4 por cada 100 000 habitantes,[7] la sexta más alta a escala mundial.[8] Es, además, una causa importante de incapacidad laboral con pérdida de años de vida laborables.[9]

El Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) tiene registro de más de 60 000 enfermos con terapias de remplazo renal, distribuidos en hemodiálisis (HD), 41.7%, de los cuales 70% tienen subrogación privada y 30% en unidades intrahospitalarias, y 58.3% en diálisis peritoneal. A nivel nacional se estima que la población en diálisis por institución de salud se distrubuye de la siguiente manera: IMSS, 80%; Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), 8%; Secretaría de Salud y hospitales privados, 5%.[10]

Infección por SARS-CoV-2 y ERC

Las personas con ERC sometidas a terapias dialíticas o trasplante son consideradas de alto riesgo debido a inmunosupresión, edad avanzada, comorbilidades y riesgo durante el traslado de los pacientes a la unidad de hemodiálisis (UHD) y su estancia en hospitales.[11]

En China, se analizó a 230 pacientes con ERC en HD; 37 de ellos (16.9%) tuvieron resultado positivo a COVID-19 y cuatro de 33 (18.12%) trabajadores de la salud resultaron contagiados. No hubo ingresos a la unidad de cuidados intensivos y las causas de muerte fueron registradas como eventos cardiovasculares.[12] La Sociedad Española de Nefrología reportó que la modalidad con más casos de contagio es la HD (68%), seguida del trasplante renal (26%) y la diálisis peritoneal (5%).[13]

En México, surge la necesidad de desarrollar pautas de seguridad sanitaria para mejorar la atención en UHD en el contexto de la pandemia. En el IMSS, las unidades intrahospitalarias tienen características únicas que vuelven indispensable el establecimiento de normativas y la unificación de criterios de manejo.

Esta propuesta pretende ajustarse a esa realidad y puede ser extrapolada a la mayor parte de UHD del instituto. Tiene tres principales objetivos: proteger a los pacientes, al equipo de salud y la UHD.[14]

Propuesta de protocolo de acción en UHD intramuros

Se hizo una revisión de las recomendaciones internacionales publicadas[13,14,15,16,17,18,19,20,21] acerca del manejo de los pacientes en HD con COVID-19 y, con base en ella, proponemos ajustes acordes a las características socioeconómicas de la población mexicana. La propuesta se describe en los siguientes párrafos.

Cronológicamente, en el protocolo de actuación de los pacientes en unidades de hemodiálisis intrahospitalaria, identificamos siete momentos de oportunidad.

Etapa 1: el día previo a la sesión de HD

Un día antes de asistir a la UHD, el enfermo debe hacer una llamada telefónica de corte clínico para hacer un interrogatorio dirigido:

- Fiebre, tos o cefalea, acompañadas de al menos uno de los siguientes síntomas: disnea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis y dolor torácico.
- En el escenario de que el paciente se determine como caso sospechoso en el interrogatorio remoto, la medida que se debe seguir es que el enfermo acuda a su unidad de medicina familiar para evaluación, con diferimiento temporal de la sesión de HD.
- Si el paciente refiere sintomatología respiratoria grave, deberá acudir al servicio de Urgencias de manera inmediata.

– Si el paciente no refiere síntomas respiratorios, deberá acudir a sesión de HD el día establecido.

Etapa 2: el transporte a la UHD

Idealmente, el paciente debe transportarse a la UHD en vehículo particular. Si le es posible, no debe usar el transporte público.

– En caso de contar con los recursos hospitalarios, el centro de atención médica solicitará el transporte en ambulancia.
– Si no se cuenta con los recursos previamente descritos, se sugiere:
  • Identificar y trasladarse en el horario con menor conglomeración de personas.
  • Tratar de mantener una ruta, horario y personal de transporte fijos.
  • Seguir las medidas de recomendación nacional, que enfaticen a los conductores de transporte público la disminución del número de pasajeros, con la finalidad de mantener la sana distancia.
  • Evitar tocar las superficies usadas del transporte público; si es posible, usar un pañuelo o una toalla.
  • No tocar cara, ojos o nariz. No saludar de mano ni abrazar.
  • No escupir en la calle.
  • Hacer el estornudo de etiqueta: usar pañuelos desechables para cubrir nariz y boca, tirar el pañuelo en un cesto o bolsa de basura lo más pronto posible, o utilizar el ángulo interno del codo para estornudo y luego realizar nuevamente higiene de manos.
  • El uso de mascarilla se recomienda en los casos de:
    • Pacientes susceptibles: usar mascarilla que cubra nariz y boca durante el traslado.
    • Casos sospechosos y confirmados: una vez valorados de acuerdo con el protocolo de estudio y diagnóstico de COVID-19 del centro hospitalario correspondiente, y que hayan sido enviados a domicilio, deberán usar mascarillas N95. En estos pacientes se debe enfatizar que no deben usar el transporte público.
    • Los conductores de medios de transporte público deberán usar mascarillas que cubran nariz y boca.
  • Higiene de manos: correcto lavado de manos. En caso de no contar con agua y jabón, podrá hacerse la higiene de manos con el uso de alcohol en gel al 70% de concentración.

Etapa 3: la llegada a la UHD

Una vez que el paciente esté en la UHD deberá:

– Esperar con su acompañante en el vehículo particular o en la calle y mantener las medidas que han sido descritas anteriormente: distanciamiento social, higiene respiratoria, higiene de manos y estornudo de etiqueta.
– Mantener comunicación con el personal de salud, el cual le indicará el momento en que deberá acudir al área de *triage* designada por la UHD.

Ante la llegada del paciente, el personal de salud deberá:

– Verificar la adecuada desinfección del área de *triage.*
– Mantener comunicación con el paciente para indicar que debe pasar al área de *triage,* la cual deberá designarse en cada UHD.
– Contar con, y utilizar de manera correcta, el equipo de protección personal (EPP).

El área de *triage* debe contar con ventilación adecuada y material necesario para continuar con medidas de higiene de manos (al menos con dispensadores de alcohol en gel), y si se cuenta con una sala de espera, la distancia entre las sillas deberá ser al menos de dos metros entre cada sujeto.

Etapa 4: el triage

El objetivo del *triage* es identificar de manera precoz los casos sospechosos. Los escenarios clínicos posibles son:

– Situación habitual. Definición: pacientes que no refieren sintomatología respiratoria, fiebre, artralgia, mialgia. Conducta a seguir: pasar a sala de HD.
– Caso sospechoso. Definición: el documento de los lineamientos de COVID-19, emitido por la Secretaría de Salud, recomienda mantener vigilancia de la actualización de la definición operacional de casos sospechosos.[21] Los pacientes que hayan estado en contacto de menos de dos metros de distancia con un caso confirmado, incluso en ausencia de síntomas, serán considerados como caso sospechoso asintomático. Conducta a seguir: separar al caso sospechoso del resto de los pacientes y enviarlo a una sala aislada. En caso de no contar con la posibilidad de aislamiento, mantener distancia de al menos dos metros con el resto de los pacientes.

Se sugiere que el personal de salud lleve a cabo los siguientes lineamientos:

– Hacer un nuevo interrogatorio al paciente acerca de síntomas respiratorios clave.

- Preguntar sobre convivencia con personas que hayan resultado positivas a la prueba de detección viral y viajes recientemente realizados.
- Tomar la temperatura corporal y considerar como sospechosa una temperatura superior a los 37.8 °C. El no desarrollar fiebre no descarta el diagnóstico.

Etapa 5: ingreso a sala y sesión de HD

Las recomendaciones de las propuestas internacionales para la actuación ante la pandemia COVID-19 determinan que las UHD deberán asegurar la infraestructura necesaria para la aplicación de las recomendaciones generales, así como colocar carteles informativos para pacientes y personal de salud con las instrucciones de higiene de manos, higiene respiratoria y estornudo de etiqueta. Las UHD deberán contar con dispensadores automáticos con alcohol etílico al 70%.

El objetivo de esta etapa es mitigar y contener la propagación de la infección en las UHD, por lo que sugerimos lo siguiente.

Designación del protocolo de actuación en la UHD ante COVID-19

La experiencia de los centros de atención de HD en China mostró que la medida de contención de la transmisión viral más efectiva es la asignación de UHD exclusivas para la atención de casos confirmados.

Las posturas internacionales coinciden en que el manejo ideal de los casos sospechosos o casos confirmados se debe hacer en habitaciones separadas, aisladas, con puerta cerrada y presión negativa.

Las habitaciones aisladas de pacientes con hepatitis B solo deberán ser utilizadas en los siguientes casos:

- Paciente confirmado y positivo a antígeno de superficie de hepatitis B.
- Que no haya pacientes censados con hepatitis B que requieran el aislamiento de esa habitación.

Como algunas UHD no tienen las instalaciones para tratar a estos pacientes, se han determinado protocolos alternos:

1. División de turnos de HD: la Sociedad Española de Nefrología recomienda distribuir a los pacientes en tres grupos: *situación habitual*, *caso sospechoso* y *caso confirmado*.[11] En la situación de caso sospechoso y caso confirmado, se debe contar con personal fijo para atender a estos pacientes y designar el último turno del día para facilitar la limpieza exhaustiva. Se debe evitar la coincidencia de casos sospechosos y casos confirmados.
2. Modelo de atención de diálisis fija: sugiere continuar en el mismo centro las sesiones de HD, no cambiar los turnos ni al personal para evitar la contaminación cruzada. Se deberán mantener las recomendaciones de distancia de dos metros entre pacientes, el uso correcto del EPP, las medidas de limpieza y la desinfección entre las sesiones de HD.
3. Los casos sospechosos que requieran HD urgente podrán separarse del resto de los pacientes y las máquinas se deberán acomodar en las esquinas de la unidad o se deberá usar la última máquina de la fila, con la finalidad de disminuir el tránsito del personal; deberán alejarse al menos dos metros de distancia en todas las direcciones y se deberán mantener las medidas de aislamiento respiratorio con uso de cubrebocas N95.

Los pacientes en HD deben ser evaluados para diferir el procedimiento por un periodo de 14 días o hasta que se confirme el diagnóstico.

Las recomendaciones de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos sugieren que no se deben agrupar pacientes con diagnóstico de otras enfermedades infecciosas respiratorias. Una vez elegido el protocolo de acción en la UHD, de acuerdo con la condición clínica que presenta el paciente, se resumen las medidas de vigilancia para el personal de salud y los pacientes en los cuadros I y II.

Los trabajadores de la salud deberán mantener vigilancia diaria de su sintomatología personal. En caso de iniciar con datos de afección respiratoria, deberán implementar el protocolo de estudio y diagnóstico de COVID-19 del centro hospitalario, además de reportar a las autoridades correspondientes.

Etapa 6: finalización de HD y traslado a casa

- Unidad de hemodiálisis:
  - Al finalizar la HD de los casos sospechosos y los casos confirmados, se deberá hacer la limpieza y la desinfección exhaustiva de las áreas y el material de la UHD. Las áreas de contacto cercano no deberán ser usadas por otro paciente hasta que sean desinfectadas.
- Personal de salud:
  - Tomar la temperatura al paciente al finalizar la sesión de HD.
  - Al término de la sesión de HD de los casos sospechosos y los casos confirmados, se dará la indicación de inicio del nuevo turno hasta que las áreas hayan sido despejadas y se haya verificado la limpieza y la desinfección del material.

Cuadro I. Actuar del personal de salud en la Etapa 5

Situación habitual	Casos sospechosos	Casos confirmados
Desinfección de fístula arteriovenosa y sitios de punción		
Tomar la temperatura corporal a los pacientes durante la sesión de HD		
Vigilar presencia de sintomatología durante la sesión de HD	Mantener vigilancia de signos vitales y dinámica respiratoria	
Extremar medidas de seguridad de higiene de manos, higiene respiratoria y estornudo de etiqueta		
Vigilar adecuada limpieza y desinfección de las áreas que conforman la UHD, incluyendo el registro de la limpieza y desinfección exhaustiva realizada en el último turno		
Mantener protocolo de aislamiento por contacto y por gota		
Limitar entrada y salida de personas de la UHD		
Mantener registro de todo el personal sanitario y pacientes que ingresen a la UHD		
Asistir a capacitaciones impartidas en los centros hospitalarios para conocer los protocolos establecidos por cada unidad hospitalaria		

HD: hemodiálisis; UHD: unidad de hemodiálisis.

Cuadro II. Actuar de los pacientes en la Etapa 5

Situación habitual	Casos sospechosos	Casos confirmados
Limpieza con agua y jabón de la fistula arteriovenosa y sitios de punción		
Extremar medidas de higiene de manos, higiene respiratoria y estornudo de etiqueta		
No entrar con cobijas		
Evitar conglomeraciones de gente en los vestidores de la UHD		
Usar cubrebocas quirúrgico desechable toda la sesión de HD	Uso de cubrebocas N95 toda la sesión de HD	
	Mantener medidas de distanciamiento social	

HD: hemodiálisis; UHD: unidad de hemodiálisis.

- Las excretas de los casos sospechosos y los casos confirmados deberán ser manejadas como material infeccioso y deberán ser eliminadas de manera inmediata.

Etapa 7: cuidados en el hogar

Las medidas de seguridad que deberá llevar a cabo el paciente en casa son:[22]

- Los días que no tenga sesiones de HD, deberá mantener aislamiento social en el hogar.
- Lavado de manos, higiene respiratoria y distanciamiento social.
- Limpieza y desinfección diaria de las superficies del hogar.
- Las recomendaciones de lavado de manos e higiene respiratoria deberán ser llevadas a cabo tanto por el paciente como por los familiares cercanos.

En la figura 1 se resume el algoritmo de protocolo de actuación en las UHD.

Medidas generales de protección individual

El personal de salud requiere precauciones adicionales para protegerse y prevenir la transmisión en el entorno sanitario. Estas medidas deben ser implementadas por los trabajadores de la salud y para ello deben recibir capacitación de colocación, manejo y desecho del EPP.

El EPP incluye: 1) bata impermeable que tenga mangas, con una cobertura de la circunferencia abdominal de 360°, 2) guantes largos para asegurar el cierre de la bata en el área de las mangas, 3) protección ocular: los anteojos y lentes de uso personal no se consideran protección ocular adecuada, 4) mascarilla quirúrgica o N95 que cubra nariz y boca, 5) botas y gorro.[23]

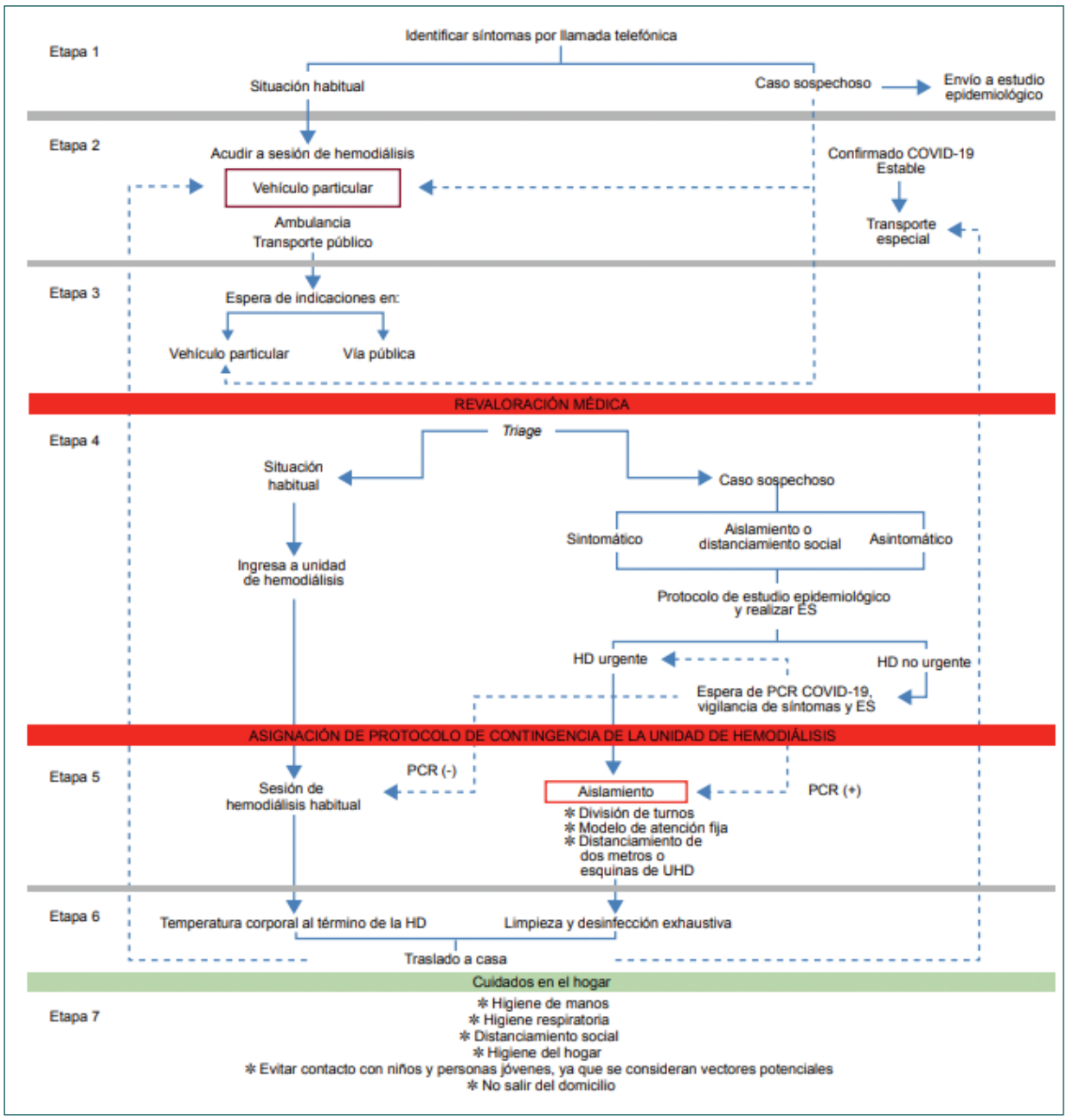


Figura 1. Algoritmo del protocolo de actuación en UHD por la pandemia COVID-19. **Etapa 1:** llamada telefónica para identificación ambulatoria de pacientes en situación habitual o que sean casos sospechosos. **Etapa 2:** transporte a la UHD, idealmente en vehículo particular (recuadro vino) o ambulancia, con menor recomendación de uso de transporte público. Pacientes con diagnóstico de COVID-19 que estén en estado estable podrán hacer uso de transporte especial con más pacientes diagnosticados con COVID-19. **Etapa 3:** esperar indicaciones del personal de salud. **Etapa 4:** evaluación de sintomatología respiratoria para determinar dos escenarios clínicos: **a)** situación habitual: ingresar a sala de HD, **b)** caso sospechoso: se inicia protocolo de estudio epidemiológico COVID-19 y el paciente debe tomar electrolitos séricos. Paciente con urgencia dialítica ingresa a sala de HD. En pacientes sin urgencia dialítica se debe retrasar el tratamiento hasta contar con resultados de PCR, y se debe mantener monitorizado el estado clínico y bioquímico del paciente. **Etapa 5:** en los casos sospechosos con urgencia dialítica o casos confirmados de COVID-19, lo ideal será el aislamiento del paciente; los protocolos alternos son descritos en el texto. **Etapa 6:** finalización de sesión de hemodiálisis. **Etapa 7:** cuidados en el hogar.
ES: electrolitos séricos; HD: hemodiálisis; PCR: [prueba de] reacción en cadena de la polimerasa *(polymerase chain reaction [test]);* UHD: unidad de hemodiálisis.

Cuadro III. Equipo de protección personal según el nivel de atención de los pacientes

Etapa	Higiene de manos	Protección ocular	Mascarilla quirúrgica	Mascarilla N95	Bata	Guantes	Botas
Triage respiratorio	+	+		+			
HD, SH	+	+	+		+	+	+
HD, CS o CC	+	+		+	+	+	+
Personal de recepción	+		+				
Personal de limpieza	+		+		+	+	
Personal de seguridad	+		+				

CC: caso confirmado; CS: caso sospechoso; HD: hemodiálisis; SH: [paciente en] situación habitual.

En el cuadro III se esquematiza el EPP de los trabajadores de salud de acuerdo con el nivel de atención de los pacientes.

Los CDC enfatizan la necesidad de limitar el uso del EPP a partir de las siguientes acciones:[24]

- Optimizar el uso de la videollamada o llamada telefónica.
- Usar barreras físicas, por ejemplo, ventanas.
- Restringir el EPP únicamente a los trabajadores involucrados en el manejo directo de los pacientes infectados por COVID-19 y sospechosos.
- Restringir el número y tiempo de los visitantes.

Conclusiones

Los centros hospitalarios que atienden a pacientes con hemodiálisis dentro de sus instalaciones deberán elegir una postura de trabajo ante esta contingencia sanitaria, con la finalidad de extremar medidas para la prevención, mitigación y reducción de la propagación de la infección por SARS-CoV-2, tanto en el personal de salud como en los propios enfermos.

Esta propuesta tiene su base en la evidencia disponible de países que han experimentado ya los efectos de la pandemia y al adaptarlas a las condiciones de nuestras poblaciones, hemos considerado entonces que cada UHD puede adoptar medidas similares que permitan mantener su funcionamiento a pesar del avance esperado en la demanda de atención médica durante el periodo crítico.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. 2020;579(7798):265-9. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3
2. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):7-10. doi: 10.1001/jama.2020.2648
5. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577-582. doi: 10.7326/M20-0504
6. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, Johnson RJ, Köttgen A, Levey AS, et al. Evolving importance of kidney disease: From subspecialty to global health burden. Lancet. 2013;382(9887):158-69. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0

7. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2017 (GBD 2017) Data Resources. Global Health Data Exchange. Seattle, Washington: University of Washington, GHDx. Disponible en: http://ghdx.healthdata.org/gbd-2017
8. Institute for Health Metrics and Evaluation. GBD Compare. IHME Viz Hub. Global Health Data Exchange. Seattle, Washington: University of Washington, GHDx; 2013.
9. Agudelo-Botero M, Valdez-Ortiz R, Giraldo-Rodríguez L, González-Robledo MC, Mino-León D, Rosales-Herrera MF, et al. Overview of the burden of chronic kidney disease in Mexico: secondary data analysis based on the Global Burden of Disease Study 2017. BMJ Open. 2020;10(3):e035285. doi: 10.1136/bmjopen-2019-035285.
10. Tamayo-y Orozco JA, Lastiri Quirós HS. La enfermedad renal crónica en México. Hacia una política nacional para enfrentarla. México: Academia Nacional de Medicina de México; 2016. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/ENF-RENAL.pdf
11. Sociedad Española de Nefrología. Comunicado [de la] Sociedad Española de Nefrología sobre la enfermedad COVID 19. España: SEN; [sin fecha de publicación]. Disponible en: https://www.senefro.org/modules.php?name=noticias and d_op=view and idnew=1172
12. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. MedRxiv. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027201v3.full.pdf+html
13. de Francisco ALM, Pérez-Canga JL. Coronavirus y Riñón. Nefrología al Día. Últimas novedades 1 de Abril de 2020. Madrid, España: Sociedad Española de Nefrología; Actualización completa 9 de junio de 2020. Disponible en: https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-coronavirus-rinon-actualizacion-completa-09-305
14. Rombolà G, Heidempergher M, Pedrini L, Farina M, Aucella F, Messa P, et al. Practical indications for the prevention and management of SARS-CoV-2 in ambulatory dialysis patients: lessons from the first phase of the epidemics in Lombardy. J Nephrol. 2020;(0123456789):1-4. doi: 10.1007/s40620-020-00727-y
15. Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipeertensión (SLANH), Sociedad de Trasplantes de América Latina y el Caribe (STALYC), Asociación Panamericana de Infectología (API). Recomendaciones para el manejo de pacientes portadores de enfermedad renal frente a la epidemia de coronavirus (COVID 19). [Sin lugar de publicación]: SLANH, STALYC, API; 13 de marzo de 2020. pp. 1 10. Disponible en: https://slanh.net/recomendaciones-para-el-manejo-de-pacientes-portadores-de-enfermedad-renal-frente-a-la-epidemia-de-coronavirus-covid-19
16. Meijers B, Messa P, Ronco C. Safeguarding the Maintenance Hemodialysis Patient Population during the Coronavirus Disease 19 Pandemic. Blood Purif. 2020;49:259-264. doi: 10.1159/000507537
17. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M, et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. Nephrol Dial Transplant. 2020;2:1-4. doi: 10.1093/ndt/gfaa069
18 Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BC, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. Kidney Int. 2020;1-5. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001
19. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Additional Guidance for Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 in Outpatient Hemodialysis Facilities [Internet]. USA: Centers for Disease Control and Prevention; actualizado 23 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dialysis.html
20. International Society of Nephrology. Recommendations for the Novel Coronavirus 2019 Epidemic. Brussels, Belgium: ISN; [sin fecha de publicación]. Disponible en: https://www.theisn.org/covid19/recommendations
21. Nucamendi-Cervantes GC. Oficio No. DGE-DG-DVEENT 02595 2020. México: Secretaría de Salud, Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades No Transmisibles. Ciudad de México, México: Comisión Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Disponible en: http://cuajimalpa.cdmx.gob.mx/wp-content/uploads/2020/03/OFICIO-CONAVE-23-03-20.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf.pdf
22. Kliger AS, Cozzolino M, Jha V, Harbert G, Ikizler TA. Managing the COVID-19 pandemic: international comparisons in dialysis patients. Kidney Int. 2020;98(1):12-16. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.007
23. Kliger AS, Silberzweig J. Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(5):707-9. doi: 10.2215/CJN.03340320
24. Centers for Disease Control and Prevention. Strategies to Optimize the Supply of PPE and Equipment. USA: CDC; actualizado el 16 de julio de 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppe-strategy/index.html

Cómo citar este artículo:

Ortega-González AG, Chávez-López EL, Aceves-Flores EA. Pandemia COVID 19 en México: protocolo de vigilancia en unidades de hemodiálisis intrahospitalarias. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S238-245.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19

Clinical management of COVID-19 paediatric cases

*Victoria Eugenia Montaño-Luna[1], Daniel Octavio Pacheco-Rosas[1], José Guillermo Vázquez-Rosales[1], María Guadalupe Labra-Zamora[1], Yazmín Fuentes-Pacheco[1], Mariana Sámano-Aviña,[1] y María Guadalupe Miranda-Novales[2]**

Resumen

El 9 de enero de 2020 fue anunciado un nuevo virus como la causa de un brote de neumonía grave en Wuhan, China. El 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud declaró la pandemia por SARS-CoV-2, virus causante de la enfermedad COVID-19. El virus se transmite por gotas, contacto y por vía aérea en procedimientos que generan aerosoles. En el caso de los niños, la fuente de contagio casi siempre es un contacto intradomiciliario. En los pacientes pediátricos, la enfermedad tiene un curso leve, incluso en los menores de un año. Los principales síntomas son: fiebre, tos seca o productiva, cefalea, malestar general y dificultad respiratoria, que es un signo de gravedad. El período de incubación es de 1 a 12.5 días (media 5-6). El grupo de edad más afectado son los escolares. La enfermedad puede presentarse como un cuadro leve de infección aguda de vías aéreas superiores o como neumonía. Muy pocos casos progresan a neumonía grave y a complicaciones como síndrome de distrés respiratorio agudo, choque y falla multiorgánica. Aún no hay tratamiento antiviral específico aprobado para su uso en niños. El presente documento tiene como objetivo guiar el manejo de los pacientes pediátricos sospechosos o confirmados de COVID-19.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Pandemias; Pediatría*

Abstract

Coronaviruses are a family of viruses present in different species of animals, which can infect humans, causing epidemics and pandemics. On January 9th, 2020, a new virus was announced as the cause of an outbreak of severe pneumonia in Wuhan, China. On March 11th, WHO declared the SARS-CoV-2 pandemic, the disease was called COVID-19. The virus is transmitted by droplets, contact and airborne during aerosol-generating procedures. In almost all pediatric cases a household contact was the source of infection. Unlike adults, the disease in children has a mild course, even in those under one year of age. The main symptoms are fever, dry or productive cough, headache, general discomfort, and shortness of breath, which is a sign of severity. The incubation period is 1-12.5 days (media 5-6 days). The most affected age group are school children. The disease may present as a mild acute upper airway infection, or as pneumonia. Very few cases progress to severe pneumonia and other complications such as acute respiratory distress syndrome, shock and multiorgan failure. There is not yet a specific antiviral treatment approved for use in children. This document aims to guide the management of suspected or confirmed pediatric patients of COVID-19.

Keywords: *Coronavirus infections; Pandemics; Pediatrics*

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría, Departamento de Infectología; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Unidad de Investigación en Análisis y Síntesis de la Evidencia. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*María Guadalupe Miranda Novales
E-mail: guadalupe.mirandan@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 06/04/2020
Fecha de aceptación: 08/04/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000136

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S246-259
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Los coronavirus son una familia de virus que están presentes en diferentes especies de animales; cuando existen diversos eventos genéticos, se modifican e infectan al ser humano al encontrar un receptor que puedan reconocer. Los coronavirus han demostrado su potencial epidémico-pandémico, como en el caso de las epidemias de síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y, ahora, el SARS-CoV-2. La epidemia inició en la ciudad de Wuhan, China, a finales de diciembre de 2019. El 9 de enero se anunció que la causa era un nuevo virus, que inicialmente fue llamado *nuevo coronavirus-2019*. El 11 de febrero el nombre de la enfermedad causada por el virus se denominó oficialmente como COVID-19 (*Coronavirus Disease*). Posterior al análisis genómico, el virus se nombró como SARS CoV-2 por su homología genética con el SARS-CoV.[1,2] El 11 de marzo la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la pandemia por SARS-CoV-2.

El período de incubación es de 1 a 12.5 días (media de 5 a 6 días), se transmite por gotas, por contacto y por vía aérea en procedimientos que generan aerosoles. Aunque el virus se ha encontrado en sangre y materia fecal, la transmisión por estos líquidos biológicos aún está en estudio. Los síntomas que se describen más frecuentemente son: fiebre, seguida de tos seca o productiva y falta de aire o dificultad para respirar, que ocurren habitualmente a los siete días después del inicio del cuadro. También se presenta nausea, vómito, diarrea, cefalea y malestar general.[2] Otros síntomas como disgeusia, anosmia e hiposmia se han referido en etapas iniciales.

Al 14 de abril de 2020 se han confirmado 1 844 863 casos a nivel mundial y 117 021 defunciones.[3] En México, hasta el 14 de abril de 2020 se confirmaron 5399 casos y 406 defunciones.[4] El plan de preparación y respuesta ha seguido las recomendaciones publicadas por la OMS,[5] y se han instalado las medidas necesarias de acuerdo a la fase de la pandemia.

El presente documento tiene como objetivo guiar el manejo de los pacientes pediátricos sospechosos o confirmados de COVID-19.

Características de COVID-19 en niños

La enfermedad por coronavirus en pacientes pediátricos (< 18 años) puede presentarse a cualquier edad, incluso en los recién nacidos. La principal fuente de contagio es a través de un contacto domiciliario. En menores de un año, a diferencia de la influenza, el curso clínico no es grave; un estudio describe nueve pacientes hospitalizados, con edades de un mes 26 días a 11 meses de edad, a quienes se les realizó la prueba para SARS-CoV-2 por ser contactos intradomiciliarios de adultos infectados. Uno fue asintomático, en dos no se registró la información sobre los síntomas iniciales, en cuatro hubo fiebre de intensidad variable y otros dos pacientes presentaron tos, acompañada, o no, de rinorrea.[6] Cai *et al*. reportaron la primera serie de casos de pacientes hospitalizados en Shanghái con tan solo 10 niños, todos con un contacto intradomiciliario positivo sintomático.[7]

En el estudio con mayor número de pacientes reportado hasta este momento se describe que acudieron a solicitar atención 2143 pacientes pediátricos en China; de los cuales se confirmaron 731 casos (34%), con una media de edad de 7 años, aunque predominó el grupo de 11-15 años de edad. La mediana de días desde el inicio de la enfermedad al diagnóstico fue de dos días (0-42 días). La mayoría de los casos confirmados se clasificaron como leves (43.1%) y solamente el 5.9% (*n* = 43) fueron casos graves. Un paciente de 14 años falleció.[8]

Una revisión sistemática realizada por Ludvigsson, en la que se incluyeron 45 trabajos publicados de enero a marzo del 2020, mostró que los niños constituyeron del 1 al 5% de los casos diagnosticados con COVID-19, y se corroboró que, a diferencia de los adultos, cursaban con enfermedad leve.[9] Un estudio realizado en Italia, reportó que solo el 1.2% de 22 512 casos fueron niños.[10] Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades en los Estados Unidos de América (EUA) reportaron que, de 4226 casos, el 5% fueron niños. Ningún menor de 19 años requirió ingresar a una unidad de cuidados intensivos y ninguno murió.[11] Xia *et al*. en Wuhan, en una serie de 20 pacientes, destacan la frecuencia elevada (80%) de sobreinfección bacteriana, que se detectó mediante procalcitonina.[12]

Lu *et al*. evaluaron a 1391 pacientes durante un mes, confirmándose SARS-CoV-2 en 171 (12.3%). La mediana de edad fue de 6.7 años. Se reportó como síntoma predominante la fiebre, en un 41.5%. Otros signos y síntomas descritos fueron tos y faringe hiperémica. Un total de 27 (15.8%) pacientes se reportó asintomático y sin signos radiológicos de neumonía. El hallazgo radiológico más común fue un patrón en vidrio despulido (32.7%). Tres pacientes requirieron manejo en una unidad de cuidados intensivos y ventilación mecánica, todos con comorbilidades: hidronefrosis, leucemia en quimioterapia de mantenimiento e

invaginación intestinal. Este último fue un paciente de 10 meses de edad que presentó falla multiorgánica y falleció cuatro semanas después del ingreso.[13] Otros autores describen a detalle los hallazgos radiológicos, pero el número de pacientes es mucho menor. Tang *et al*., en su serie de 26 niños, reportaron que 11 pacientes (42%) mostraron infiltrados unilaterales, 7 (27%) infiltrados bilaterales y 8 (31%) no mostraron alteraciones.[14]

Hasta el momento solamente existe un reporte de ocho pacientes pediátricos con enfermedad grave, residentes de Wuhan, que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos de enero a febrero de 2020. Tres se reportaron como graves y cinco en estado crítico. Los síntomas más frecuentes fueron: polipnea (8/8), fiebre (6/8), tos (6/8), expectoración (4/8), náusea/vómito (4/8), diarrea (3/8), fatiga/mialgia (1/8) y constipación (1/8). Las complicaciones más frecuentes fueron choque séptico y falla multiorgánica. No hubo alteraciones en la biometría hemática. Un paciente tuvo coinfección por virus de influenza A. Todos recibieron tratamiento antiviral y cinco pacientes recibieron antimicrobiano.[15] Al cierre de la publicación del artículo, cinco pacientes ya habían egresado por mejoría y tres permanecían hospitalizados.

Lo anterior sugiere que, en la mayor parte de los casos, la enfermedad en pacientes pediátricos con COVID-19 sigue un curso leve, con los síntomas descritos y con predominancia en los escolares. No se ha explicado totalmente el comportamiento benigno de la enfermedad. Se ha propuesto que la exposición repetida en la edad pediátrica a infecciones virales contribuye al fortalecimiento del sistema inmune y a una mejor respuesta a SARS-CoV-2, otra propuesta es que la proteína S del SARS-CoV-2 tiene como receptor a la enzima convertidora de angiotensina y que los niños, al tener una inmadurez de esta enzima, pueden ser menos susceptibles a la progresión de la enfermedad y a presentar cuadros graves.[16,17]

Presentación clínica

Definiciones de caso

La atención del paciente inicia con la identificación de acuerdo con siguientes definiciones descritas en el cuadro I:

Los pacientes pediátricos presentan principalmente los siguientes síntomas:

- Fiebre: la mayoría de los casos ha cursado con fiebre de bajo grado, sin embargo, también puede observarse fiebre de alto grado, que puede ocurrir en cualquier momento de la enfermedad.
- Tos habitualmente seca.
- Fatiga.
- Rinorrea.
- Cefalea/irritabilidad.

Después de la primera semana de evolución puede observarse:

- Disnea.
- Cianosis.
- Hiporexia/Disminución de la ingesta.
- Hipoactividad.

Cuadro I. Definiciones de caso[&]

Caso sospechoso	Persona de cualquier edad que, en los últimos siete días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea* y al menos uno de los siguientes: – Disnea (dato de gravedad) – Artralgias – Mialgias – Odinofagia/ardor faríngeo – Rinorrea – Dolor torácico *En menores de cinco años, la irritabilidad sustituye a la cefalea. La OMS propone adicionalmente la siguiente definición: Un paciente con una enfermedad respiratoria aguda grave (fiebre y al menos un signo/síntoma de enfermedad respiratoria como tos, falta de aire, y que requiere hospitalización) *en ausencia de un diagnóstico que explique el cuadro*
Caso confirmado	Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE**
Contactos	A: Persona con contacto cara a cara durante al menos 15 minutos o personas del mismo hogar B: Personas con contacto directo con secreciones o fluidos corporales, en particular secreciones respiratorias de un caso confirmado C: Personal médico en contacto con casos confirmados, independientemente del equipo de protección que se utilice

[&]Definiciones operacionales sujetas a cambio
**Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

- Rechazo al alimento.
- Diarrea y otros síntomas gastrointestinales (nausea y vómito).

Algunos casos pueden progresar a falla respiratoria, que no responde al aporte de oxígeno suplementario convencional, así como a choque séptico, acidosis metabólica y falla hematológica.

Los exámenes de sangre, radiografías y tomografías no se recomiendan de manera rutinaria en casos leves sin factores de riesgo. Los estudios estarán reservados para pacientes hospitalizados.[18,19,20]

Se han observado las siguientes alteraciones en estudios de laboratorio:

- Biometría hemática: la cuenta leucocitaria es habitualmente normal. En los casos más graves se registra linfopenia progresiva.
- Proteína C reactiva: normal o incrementada.
- Procalcitonina: normal en la mayoría de los casos. Un valor > 0.5 ng/mL puede indicar coinfección bacteriana.
- Pruebas de función hepática: Elevación de ALT o AST.
- Dímero D: Incrementado en casos graves.
- DHL: se ha reportado elevada en adultos y en niños se requieren más datos.

Estudios de imagen

En casos moderados y graves se debe realizar tomografía de tórax. Los hallazgos se describen de acuerdo con la etapa de la enfermedad, enfermedades subyacentes y tratamiento recibido, entre los que se describen: lesiones subpleurales, > 3 en cantidad, en parches, nodulares, de aspecto en panal de abeja, con densidad variable con patrón en vidrio despulido, consolidación y engrosamiento pleural. Otros signos mucho menos frecuentes son: broncograma aéreo, derrame pleural y crecimiento de ganglios linfáticos mediastinales.

Toma de muestras respiratorias para diagnóstico

A todo paciente que cumpla con la definición de *caso sospechoso* se le tomará muestra para diagnóstico. La toma de muestra se realiza solo por personal capacitado y designado por la unidad de salud, y utilizará el equipo de protección personal (EPP) completo. Se tomará muestra (combinada) de exudado faríngeo y exudado nasofaríngeo, y ambos hisopos (que deben ser de punta de rayón o dacrón con alambre flexible) deberán ser colocados en el mismo tubo (medio de transporte viral). La técnica en detalle se describe en el Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID-19.[21] Todas las muestras se procesan empleando la técnica de RT-PCR en tiempo real. Si el resultado es negativo, en la misma muestra se hace la detección de virus de influenza A (H1N1)pdm09, A(H3N2), influenza B linajes Victoria y Yamagata, adenovirus, bocavirus, coronavirus HKU1, coronavirus OC43, coronavirus NL63, coronavirus 229E, metapneumovirus, enterovirus/rinovirus y virus sincicial respiratorio. Si el paciente se encuentra intubado, se debe tomar lavado bronquioalveolar en un volumen 1 a 1 en medio de transporte viral universal. En caso de defunción se tomará biopsia de pulmón, de aproximadamente 2 cm^3 de parénquima pulmonar visiblemente afectado, la cual se debe colocar en medio de transporte viral universal (3 mL).

Todas las muestras se manejarán como *altamente infecciosas*, se envían en triple embalaje Categoría B (*Biological Substance Category B*) de acuerdo con lo establecido en la Reglamentación para el Transporte de Sustancias Infecciosas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su versión vigente 2019-2020.

Cuando el paciente cumple con los criterios para caso sospechoso de COVID-19, se debe clasificar de acuerdo con el escenario clínico y diagnóstico para decidir si requiere manejo ambulatorio u hospitalario (Cuadro II) (Anexo 1).

Factores de riesgo

En pacientes que sean clasificados con enfermedad leve, pero que tengan alguna de las siguientes condiciones, deberá considerarse su hospitalización:

- Edad de 0 a 3 meses.
- Mal estado general.
- Rechazo a la alimentación.
- Trasplante de órgano sólido y células hematopoyéticas.
- Tratamiento con quimioterapia, inmunosupresores o biológicos.
- VIH con carga viral detectable o disminución de CD4.
- Inmunodeficiencias primarias.
- Cardiopatías con repercusión hemodinámica.
- Hipertensión arterial pulmonar grave.
- Posoperatorio reciente en paciente con cardiopatía.
- Fibrosis quística.
- Displasia broncopulmonar.
- Asma grave.
- Paciente con traqueostomía, requerimiento de oxígeno suplementario o ventilación mecánica domiciliaria.

Cuadro II. Escenario clínico, diagnóstico y manejo de los casos sospechosos de COVID-19

Escenario clínico	Diagnóstico	Criterios diagnósticos	Manejo
Enfermedad leve	Infección de vías aéreas superiores no complicada	Síntomas inespecíficos como tos, fiebre, dolor faríngeo, congestión nasal, malestar general, cefalea, dolor muscular	Ambulatorio (excepto grupos de riesgo, ver más adelante)
Enfermedad moderada	Neumonía	Tos, falta de aire, dificultad respiratoria, taquipnea < 2 meses: > 60 x' 2-11 meses: > 50 x' 1-5 años: > 40 x' Adolescentes y adultos: > 30 x' Saturación ambiental: < 92%	Hospitalario
Enfermedad grave	Neumonía grave	Tos y al menos uno de los siguientes: – Cianosis central o SaO2 < 92% – Dificultad respiratoria: quejido, aleteo nasal, tiraje supraesternal, retracción xifoidea o disociación toracoabdominal – Incapacidad para la alimentación – Alteración del estado de conciencia, letargo o pérdida del conocimiento – Taquipnea severa: > 70 x' en menores de 1 año > 50 x' en mayores de 1 año – Gasometría arterial: PaO2 < 60 mm Hg PaCO2 > 50 mm Hg	Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)
	Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)	– Puede ser de inicio súbito o empeoramiento del cuadro posterior a 7-10 días de evolución – Rx tórax, TAC: Nuevo(s) infiltrado(s) uni/bilaterales compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar. Imagen en vidrio despulido – Insuficiencia respiratoria en ausencia de otra etiología – Oxigenación (OI = Índice de oxigenación y OSI = Índice de oxigenación usando SpO2): Ventilación no invasiva o CPAP ≥ 5 cmH2O a través de una máscara facial completa. – PaO2 / FiO2 ≤ 300 mmHg o SpO2 / FiO2 ≤ 264 Ventilación invasiva: – SDRA leve: 4 ≤ OI < 8 o 5 ≤ OSI < 7.5 – SDRA moderado: 8 ≤ OI <16 o 7.5 ≤ OSI < 12.3 – SDRA grave: OI ≥ 16 o OSI < 12.3	

– Enfermedad renal terminal en terapia sustitutiva.
– Diabetes tipo 1 descontrolada.
– Desnutrición grave.
– Errores innatos del metabolismo.

Egreso del paciente

Los pacientes que se hospitalicen podrán egresar cuando tengan temperatura corporal normal por al menos 72 horas, mejoría significativa de síntomas respiratorios, y al menos siete días después del inicio de los síntomas. Para pacientes con cuadros leves que se egresen para cuidados domiciliarios, se darán indicaciones para los mismos y se enfatizarán los datos de alarma (dificultad respiratoria, cianosis, incapacidad para alimentarse, letargia/somnolencia). La fiebre se controlará con medios físicos y, en caso de ser necesario, con paracetamol. La dosis diaria recomendada

es de 60 mg/kg/día, que se reparte en cuatro o seis tomas diarias, es decir 15 mg/kg cada cuatro horas o 10 mg/kg cada seis horas.

En su domicilio, el paciente deberá permanecer en un cuarto independiente (idealmente), bien ventilado y con la puerta cerrada. Las áreas comunes de la casa deberán mantenerse bien ventiladas. Se deberán restringir las visitas y procurar evitar el contacto con otros integrantes de la familia, no deberá compartir artículos de cuidado personal, ni platos, vasos o cubiertos con otras personas. Cuando presente tos o estornudos deberá utilizar una mascarilla quirúrgica o cubrir su cara con un pañuelo desechable, así como lavarse las manos o utilizar alcohol gel inmediatamente.

La persona que cuide al menor no deberá tener enfermedades crónicas o ser un adulto mayor, y utilizará una mascarilla facial cuando permanezca en la habitación del paciente. Lavará sus manos antes y después de entrar a la habitación del paciente, si tiene contacto con las secreciones respiratorias, heces u orina del paciente utilizará guantes desechables. Asimismo, deberá lavar sus manos antes y después de retirarse los guantes. En caso de que tengan que dormir en la misma habitación, la distancia entre las camas deberá situarse al menos a un metro de distancia.

Para limpiar y desinfectar las superficies se utilizará solución con cloro (en una cubeta colocar 990 mL de agua y agregar 10 mL de cloro comercial) de manera frecuente todos los días. La ropa del paciente debe lavarse con agua y jabón habitual, o utilizar la lavadora con agua entre 60-90 °C en ciclo ordinario, la ropa de cama se pondrá en una bolsa de lavandería, sin sacudirse, se remojará en agua con cloro (990 mL de agua con 10 mL de cloro) y después se lavará en el ciclo habitual de la lavadora. La basura del paciente se colocará en bolsa cerrada.

En general, después de 14 días, con todos los síntomas remitidos, el paciente se considera curado.

Tratamiento

No existe actualmente evidencia basada en ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento antiviral específico en población pediátrica, aunque algunos hayan sido utilizados en pacientes adultos. En general, la evidencia proviene de ensayos *in vitro;* algunos artículos han creado una expectativa superior a la real y, como consecuencia, se ha producido la automedicación y los efectos adversos graves. Además, ha generado el desabasto de algunos fármacos, como la cloroquina, que los pacientes con lupus y artritis reumatoide requieren de forma continua.

La interpretación del uso fuera de la *indicación autorizada* y el uso compasivo se malinterpreta. Así, se cree que si el paciente muere, se debe a la enfermedad y si sobrevive, se debe al medicamento, lo cual es incorrecto. Se ha hecho una llamada a la comunidad médica para no prescribir estos fármacos si no es bajo el esquema de un ensayo clínico aleatorizado, o hasta que los resultados de los estudios que se están llevando a cabo permitan recomendarlos.[22,23,24]

Es importante recalcar que, en general, el tratamiento farmacológico que aún está en fase de prueba para SARS-CoV-2 no está recomendado para personas sanas, sobre todo si son jóvenes y sin condiciones de comorbilidad asociadas.

A continuación se presenta un breve resumen de los principales medicamentos que se han evaluado.

Antipalúdicos. Se han descrito varios mecanismos mediante los cuales la cloroquina y la hidroxicloroquina pueden bloquear la infección viral: mediante la inhibición de enzimas requeridas para replicación viral, interferir con la glicosilación del receptor celular específico de SARS-CoV-2, así como en procesos de ensamblaje, transporte de proteínas virales y liberación del virus. Otros mecanismos descritos son: la potencial inhibición del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), la acidificación de la membrana de la célula receptora que impide la adhesión viral y, por último, un efecto inmunomodulador en la liberación de citocinas inflamatorias. El Grupo de colaboración multicéntrico de la Comisión de Salud sobre fosfato de cloroquina para la neumonía por nuevo coronavirus de China,[25] estableció como alternativa de tratamiento el uso de fosfato de cloroquina a dosis de 500 mg vía oral cada 12 horas por 10 días para casos de COVID-19 moderados o graves, siempre y cuando no exista contraindicación para su uso. Se deben tomar en cuenta los efectos adversos posteriores a su administración, vigilando el desarrollo de anemia, trombocitopenia o leucopenia, las alteraciones electrolíticas, falla hepática o renal, además de las alteraciones de agudeza visual o del estado de alerta. Se debe realizar electrocardiograma (ECG) ante la posibilidad de desarrollar síndrome de QT largo o bradicardia. Se debe evitar su uso concomitante con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT, como quinolonas, macrólidos, ondansetrón, entre otros, así como antiarrítmicos, antidepresivos y medicamentos antipsicóticos. La duración en diferentes ensayos varía de 5 a 20 días.

Debido a la mayor actividad antiviral *in vitro* de la hidroxocloroquina contra CoV y SARS-CoV-2, se han realizado los primeros ensayos clínicos no aleatorizados que evalúan la eficacia de la hidroxicloroquina, sola o combinada con otros fármacos; sin embargo, el número de pacientes es muy reducido, y se han presentado limitantes metodológicas que no permiten, por ahora, establecerla como una alternativa de tratamiento eficaz. Existen, en este momento, más de 20 ensayos clínicos en desarrollo en China, con diferencias entre sí respecto a su diseño, gravedad del cuadro, dosis del medicamento, combinación con otros fármacos y diferentes variables de desenlace. Todos estos ensayos clínicos incluyen exclusivamente a pacientes adultos.[26]

Lopinavir/ritonavir. Las proteasas son enzimas clave para el procesamiento de diferentes poliproteínas de los coronavirus (CoV). Derivado de lo ocurrido con SARS-CoV y MERS-CoV se pudo determinar que las concentraciones séricas de Lopinavir (LPV), un inhibidor de proteasas, disminuye la actividad *in vitro* de SARS-CoV al bloquear un paso posterior al ingreso del virus a la célula huésped e impedir su replicación.

De los ensayos clínicos que se han realizado hasta la fecha, los resultados son variables. En un estudio publicado en 2004 en pacientes adultos con SARS, se observó una disminución en la proporción de casos con evolución a SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto) y muerte relacionados con su uso. Sin embargo, el efecto real aislado no pudo ser determinado por el uso concomitante de ribavirina y glucocorticoides en prácticamente todos los pacientes.[27] En la actualidad existen varios ensayos clínicos en desarrollo registrados en China y en el resto del mundo. Cao *et al*.,[28] han publicado los resultados de un primer estudio en mayores de 18 años (excepto embarazadas). Se evaluó la eficacia y seguridad de Lopinavir/ritonavir (LPV/r) para pacientes con COVID-19. No se observó una diferencia en el tiempo de mejoría clínica relacionada con su uso posterior a dos semanas de tratamiento (razón de riesgo [RR]: 1.24; IC 95%: 0.9-1.72), la mortalidad a 28 días fue similar comparada con el grupo control (19.2% frente a 25%), y tampoco se presentaron diferencias en la disminución de la carga viral de ARN detectable en ambos grupos. Solamente en el análisis de intención a tratar se pudo determinar un acortamiento de un día de mejoría con uso de LPV/r (RR: 1.39%; IC 95%: 1.0-1.91). Es importante señalar que, como todo fármaco, LPV/r posee efectos adversos que pueden ser graves e incluso pueden propiciar una evolución desfavorable, sobre todo cuando el paciente tiene comorbilidades. Los principales efectos adversos son prolongación de QT y daño hepático.

Remdesivir (GS-5734). Es un antiviral de amplio espectro, análogo nucleósido. Es una pro-droga que actúa como un inhibidor de la ARN polimerasa dependiente de ARN. La pro-droga del remdesivir compite con el adenintrifosfato por la incorporación de las cadenas nacientes de ARN viral. Una vez incorporado en el ARN viral en la posición i, termina la síntesis de ARN en la posición i+3. Como no causa terminación inmediata de la cadena, el medicamento parece evadir la corrección por exorribonucleasa viral. Estudios *in vitro* destacan que el remdesivir ejerce una potente actividad antiviral contra un aislado cínico de SARS-COV-2.[23] El remdesivir se ha administrado a varios cientos de pacientes graves con SARS-CoV-2 en EUA, Europa y Japón, a través de programas de acceso expandido o uso compasivo. Se espera tener los resultados de los ensayos clínicos en breve.

Tocilizumab. Es un anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor de la interleucina-6 (IL-6). La IL-6 es una citocina proinflamatoria involucrada en la activación de células T, así como en la inducción de la secreción de inmunoglobulina, iniciación de la síntesis de proteínas de fase aguda hepática y precursor hematopoyético de la proliferación celular y estimulación de la diferenciación. La IL-6 se produce por varios tipos de células, como las células T y B, los monocitos y fibroblastos.

Debido a que el síndrome de liberación de citocinas puede ser un componente de la enfermedad grave en pacientes con COVID-19, y dado que el tocilizumab inhibe la señalización mediada por IL-6 por unión competitiva a los receptores solubles y unidos a la membrana, se ha decidido evaluar su utilización como tratamiento coadyuvante. En una revisión retrospectiva de 21 pacientes en quienes se administró tocilizumab, aparentemente hubo mejoría clínica, radiológica e incremento de linfocitos y disminución de los niveles de proteína C reactiva; sin embargo, el estudio no se comparó contra un grupo control y no se reportaron los efectos adversos.[29] Se requieren datos adicionales ya que entre los efectos adversos se encuentran: perforación gastrointestinal, reacciones a la infusión y hepatotoxicidad; asimismo, se debe tener precaución en pacientes con trombocitopenia y neutropenia.

Azitromicina. Se ha propuesto el uso de azitromicina, ya que, en teoría, podría prevenir la sobreinfección bacteriana por su efecto inmunomodulador. Los macrólidos disminuyen la respuesta inflamatoria y el exceso de producción de citocinas que se presentan

en las infecciones virales. Sin embargo, su efecto sobre el aclaramiento viral no se conoce. Los mecanismos inmunomoduladores incluyen reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos, inhibición de la hipersecreción de moco, disminución de la producción de oxígeno reactivo e incremento de la apoptosis de neutrófilos; además de que bloquean la activación de los factores nucleares de transcripción. En un análisis retrospectivo de una cohorte multicéntrica con 349 pacientes con MERS-CoV, de los cuales 136 recibieron tratamiento con macrólido en combinación con antiviral, el grupo con macrólido no tuvo diferencia en la mortalidad a 90 días en comparación con el control (RR: 0.84; IC 95%: 0.47 a 1.51; $p = 0.56$).[30]

Además, la azitromicina ha sido evaluada en conjunto con hidroxicloroquina. En un ensayo abierto no controlado,[31] se administró hidroxicloroquina a 26 pacientes, y 16 constituyeron el grupo control. Seis de los 26 pacientes no completaron el tratamiento: tres por ingresar a la unidad de cuidados intensivos, un paciente murió y otros dos suspendieron el medicamento. Se agregó azitromicina a seis pacientes del grupo experimental para prevenir infección bacteriana. Los autores señalaron que al sexto día después de la inclusión, el 100% de los pacientes tratados con hidroxicloroquina más azitromicina (seis pacientes) tenían cura virológica, en comparación con el 57.1% de los que recibieron hidroxicloroquina (14 pacientes), y 12.5% del grupo control ($p < 0.001$). El grupo control no se seleccionó de manera adecuada, no se indica la evolución clínica de los pacientes, ni los efectos adversos. Debido a las deficiencias metodológicas, los hallazgos en este protocolo no pueden fundamentar las recomendaciones terapéuticas. Se debe tener cuidado con los efectos adversos de los macrólidos, que son riesgo de arritmias cardiacas y las interacciones con otros fármacos.

Plasma obtenido de pacientes convalecientes. El uso de plasma de pacientes convalecientes ha sido recomendado como tratamiento empírico en enfermedades como ébola, MERS, SARS-CoV, H5N1 y H1N1. Lo anterior podría sugerir que la transfusión de plasma podría ser benéfico en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Un estudio realizado en China por Shen *et al*.,[32] describe la administración de plasma de pacientes convalecientes de infección por SARS-CoV-2 a cinco pacientes en estado crítico con síndrome respiratorio agudo grave por SARS-CoV-2, quienes tenían falla respiratoria y se encontraban bajo ventilación mecánica, en estado de choque con uso de vasopresores y con niveles elevados de lactato (> 2 mmol/L), a pesar de la administración adecuada de líquidos intravenosos. Los donadores tenían prueba negativa para el virus, con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2, asintomáticos por > 10 días, así como con títulos de anticuerpos para SARS-CoV-2 por ELISA > 1:1000 y títulos de anticuerpos neutralizantes > 40. La transfusión fue realizada entre los días 10 y 22 del ingreso hospitalario. Posterior a la misma hubo negativización de la carga viral entre los días 1 y 12, la escala de SOFA disminuyó entre los días 4 a 12 postransfusión, el índice de PaO2/FiO2 mejoró en 4/5 pacientes en los primeros 7 días, y la defervescencia ocurrió a partir de las 72 horas. Asimismo, hubo disminución en los marcadores de inflamación (proteína C reactiva, procalcitonina e IL-6) y resolución de las lesiones pulmonares observadas por tomografía entre los días 1 y 3. Los títulos de anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 aumentaron significativamente, manteniendo niveles elevados al día 7 postransfusión. A pesar de lo anterior, es conveniente señalar las limitaciones de este estudio, como el número reducido de pacientes y la ausencia de grupo control. La administración de plasma se realizó entre los días 10 y 22 del inicio de la enfermedad, lo cual no permite atribuir la aparente mejoría de los pacientes exclusivamente al plasma. La FDA (*Food and Drug Administration*) de los EUA, en la actualidad, permite el uso de plasma de convalecientes solamente con fines de investigación.[33]

Además de los previamente mencionados, hay una gran diversidad de compuestos que se están evaluando para el tratamiento: favipiravir, colchicina, interferones, células mesenquimales, darunavir/cobicistat, interferones, glucocorticoides, talidomina, óxido nítrico, arbidol, entre otros.[34] La posibilidad de encontrar un tratamiento realmente eficaz para SARS-CoV-2, ya sea un nuevo fármaco o uno los anteriormente empleados en MERS-CoV o SARS-CoV, dependerá de la conclusión de estos ensayos clínicos aleatorizados. Al respecto, la Organización Mundial de la Salud anunció el 20 de marzo de 2020, el inicio del proyecto SOLIDARITY, un ensayo clínico controlado multinacional que incluirá al menos 12 países donde se evaluará la efectividad de cuatro modalidades de tratamiento: remdesivir, cloroquina/hidroxicloroquina, LPV/r, interferón beta + LPV. En México, la COFEPRIS ya autorizó la realización de ensayos clínicos con: remdesivir, tocilizumab, hidroxicloroquina y está en curso la autorización de cloroquina/azitromicina.

Considerando que, desde el punto de vista ético, los ensayos clínicos en niños deben realizarse después

de comprobar la eficacia y seguridad con estudios en adultos llevados a cabo con rigor científico, y dado que actualmente no se cuenta con datos contundentes (sobre todo porque no hay grupo control en la mayor parte de los estudios), en este momento no sería adecuado recomendar un tratamiento específico en niños.

Utilización de fármacos antivirales y antimicrobianos en niños con SARS-CoV-2

En tanto se tiene mayor información, el tratamiento de los pacientes no difiere del establecido para pacientes con neumonía grave. El uso inadecuado de antibióticos debe evitarse. Los casos serán individualizados de acuerdo con la condición subyacente, presentación clínica y origen de la infección (comunitaria u hospitalaria).

Si el paciente se presenta aún en temporada de circulación de virus influenza, se iniciará oseltamivir a las dosis habituales por cinco días, de acuerdo con el esquema descrito en el cuadro III.

La procalcitonina es un indicador de infección bacteriana agregada. La proteína C reactiva se ha reportado incrementada en los pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 y resulta de menor utilidad como biomarcador de infección bacteriana. Se iniciará con el tratamiento recomendado para neumonía comunitaria (cefuroxima 150 mg/kg/día cada 8 horas por vía intravenosa) si hay leucocitosis, neutrofilia y reactantes de fase aguda elevados. Si el paciente requiere de ingreso a cuidados intensivos, se indicará cefotaxima a 150 mg/kg/día cada 8 horas por vía intravenosa, más vancomicina 60 mg/kg/día cada 8 horas por vía intravenosa. El tratamiento estará dirigido a los microorganismos que causan con mayor frecuencia neumonía en niños: *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* tipo b en niños no vacunados.

Terapia con aerosoles

En virtud de que el virus puede permanecer viable durante horas y hasta días en diferentes superficies, la terapia inhalatoria con micronebulizaciones debe evitarse. Se deberán emplear otras alternativas para el manejo del broncoespasmo, como la administración de broncodilatadores mediante aerocámaras o con fármacos intravenosos.

Cuadro III. Dosis habituales de Oseltamivir en pacientes pediátricos

Oseltamivir	Edad		Dosis
	De 9 a 11 meses		3 mg/kg/ dosis VO c/12 h
	Mayores a 1 año	< 15 kg	30 mg VO c/12 h
		15-23 kg	45 mg VO c/12 h
		23-40 kg	60 mg VO c/12 h
		> 40 kg	75 mg VO c/12 h

Uso de corticoesteroides

La guía de manejo clínico de la OMS[19] señala que los corticoesteroides no deben ser utilizados en pacientes con COVID-19, a menos de que exista otra indicación para su uso. Sin embargo, se han utilizado con frecuencia en un intento para disminuir la inflamación responsable del daño pulmonar. Russell *et al*.[35] hacen una revisión de algunos estudios donde se registran los efectos del tratamiento con corticoesteroides en infecciones pulmonares graves. En general, en la mayoría no hay diferencia en la mortalidad entre el grupo de pacientes que reciben corticoesteroides comparado con el grupo de los que no lo reciben; sin embargo, varios de los desenlaces apuntan a un efecto perjudicial. Estos efectos adversos son variados, unos directamente relacionados con la presencia del virus en el tracto respiratorio o en la sangre,[36] y otros debido a las consecuencias de los fármacos en otros órganos y sistemas (diabetes secundaria, necrosis avascular, psicosis).[37,38,39] En dos condiciones existe la mayor evidencia en contra de uso de corticoesteroides, uno es en el caso de pacientes con influenza, donde el metaanálisis realizado por Ni *et al*.[40] encuentra incremento en la mortalidad. La otra condición es la infección por virus sincicial respiratorio; a la fecha, los ensayos clínicos controlados no han encontraron ningún beneficio.[41,42]

En respuesta a la revisión de Russell *et al*., un grupo de médicos chinos encabezados por Shang,[43] consideran que, en la infección por coronavirus, la evidencia procede en su mayoría de estudios observacionales, y que no se puede concluir que causen mayor daño que beneficio, ya que solamente para SARS-CoV existen

tres estudios que encontraron efectos adversos, pero hay al menos otros 25 estudios publicados que no reportan dichos efectos adversos. Señalan que, en un estudio retrospectivo de 401 pacientes con SARS, se encontró una disminución de la mortalidad y días de hospitalización sin otras complicaciones.[44] En otro estudio prospectivo con 2141 pacientes con neumonía por influenza H1N1pdm09, en 407 hospitales de China, se observó que una dosis baja-moderada (25-150 mg/día) de metilprednisolona, o equivalente, redujo la mortalidad en pacientes con índice de Kirby < 300 mm Hg.[45]

Por su parte, el Consenso de Expertos de la Sociedad China de Tórax,[46] estableció las siguientes recomendaciones sobre el uso de corticoesteroides: 1) el balance riesgo-beneficio debe ser evaluado cuidadosamente antes de utilizarlos, siempre buscando obtener el mayor beneficio; 2) deben ser utilizados con prudencia en pacientes con neumonía por SARS-CoV2 en estado crítico; 3) para pacientes con hipoxemia debida una enfermedad subyacente, o que habitualmente utilicen corticoesteroides para una enfermedad crónica, se deberán utilizar con cautela; 4) si se utilizan, la dosis debe ser baja a moderada (≤ 0.5-1 mg/kg por día de metilprednisolona o su equivalente) y con una duración corta (≤ 7 días).

Por todo lo anterior, se recomienda no utilizarlos libremente y, si se opta por su administración, que sea a dosis bajas, por corto tiempo y vigilando los efectos secundarios.

Mecanismos de transmisión de COVID-19 y medidas de protección

El virus causante de la enfermedad COVID-19 se transmite a través de gotas que se producen al toser, estornudar y hablar (> 5 micras) y por contacto. Estar en contacto con una persona que tiene signos/síntomas respiratorios a menos de un metro implica un riesgo, ya que las partículas infectantes pueden alcanzar las mucosas (boca, nariz o conjuntiva). Asimismo, como las gotas se depositan en objetos en el entorno de la persona infectada, otro mecanismo de transmisión ocurre al tener contacto con superficies u objetos del entorno del paciente.

La transmisión aérea es diferente de la transmisión por gotas, ya que implica la presencia del microorganismo en el núcleo de una gota que sufre evaporación y puede permanecer en el aire (partículas < 5 micras) por tiempos más prolongados y viajar a más de un metro de distancia. En el contexto del COVID-19, la transmisión aérea puede ocurrir cuando en circunstancias específicas se generan aerosoles, como cuando se realizan procedimientos médicos, tales como intubación endotraqueal, broncoscopia, aspiración de secreciones, administración de tratamientos para nebulizaciones, ventilación manual durante la intubación, movilización del paciente a la posición prona, desconexión del paciente del ventilador, ventilación no invasiva con presión positiva, traqueostomía y resucitación cardiopulmonar. En China, en un análisis de 75 465 casos confirmados de COVID-19 no se reportó transmisión aérea.

Un estudio evaluó la estabilidad en aerosoles y superficies del SARS-CoV-2 y la comparó con la del SARS-CoV-1. Se evaluaron cinco diferentes ambientes que incluyeron: aerosoles, plástico, acero inoxidable, cobre y cartón. Se utilizó un nebulizador Collison que alimentó un tambor en condiciones controladas de laboratorio, el cual es una máquina de alta potencia, que no refleja las condiciones de la tos en humanos. El SARS-CoV-2 permaneció estable en aerosoles durante tres horas y se reportó con mayor estabilidad en plástico y acero inoxidable, comparado con el cobre y cartón; detectando la viabilidad del virus hasta por 72 horas. La vida media de ambos virus en aerosoles fue similar, estimándose de 1.1 a 1.2 horas.[47]

La presencia de partículas hasta un tiempo de tres horas no reproduce estrictamente el ambiente clínico donde se generan aerosoles de otra forma. Además, la detección de ARN mediante pruebas de reacción de polimerasa en cadena no implica que las partículas estén viables.

Por último, existen varios estudios que demuestran la presencia del virus en heces, sin embargo aún no hay reportes de transmisión fecal-oral.

En síntesis y basándose en la evidencia disponible, la OMS continúa recomendando la prevención para la transmisión por gotas y contacto, y la transmisión aérea para cuando se generan aerosoles.[48] De esta forma se recomienda reforzar la importancia del uso racional y apropiado de todo el equipo de protección personal (EEP) de los trabajadores de la salud que están en contacto con pacientes con COVID-19.

Es conveniente señalar que estas recomendaciones son consistentes con las diferentes guías internacionales, como las de: *The European Society of Intensive Care Medicine*, *The Society of Critical Care Medicine*, y las que se emplean en Australia, Canadá, y el Reino Unido.

Medidas de protección

Las medidas de protección por el personal de salud deberán mantenerse en forma estricta para evitar los contagios.

- La higiene de manos en los cinco momentos: antes de tener contacto con el paciente, antes de realizar una tarea aséptica, después del contacto con sangre y líquidos corporales, después del contacto con el paciente y después del contacto con el entorno del paciente.
- El material debe ser de un solo uso; cuando no es material desechable y necesita ser compartido entre pacientes, deberá ser limpiado y desinfectado.
- Los niños y acompañantes que puedan ser considerados como casos sospechosos de COVID-19 deberán atenderse en un área específica, separados de los demás pacientes.
- A su llegada, el menor y su familiar deberán aplicarse alcohol gel y, si es posible, lavarse las manos con agua y jabón. El menor solo deberá estar acompañado por un familiar.
- Si el menor lo tolera, se deberá colocar mascarilla quirúrgica a su llegada al triaje. El familiar también deberá colocarse mascarilla.
- Se evitará que el paciente y su familiar transiten por distintas áreas del hospital, confinándose al área designada para su atención. Si el traslado fuera imprescindible, el paciente deberá utilizar mascarilla quirúrgica en todo momento. El personal que lo traslade llevará una mascarilla quirúrgica y guantes.
- Mantener idealmente dos metros (un metro mínimo) de separación con otros pacientes en todo momento, aun cuando tengan el mismo diagnóstico.
- El personal de salud que atienda al paciente deberá ser el mínimo indispensable.
- El EPP completo consiste en bata impermeable desechable no estéril, respirador N95, protección ocular con lentes protectores o *goggles* o careta facial y doble guante.
- El EPP completo se utilizará por todo el personal de salud cuando tenga contacto directo con el paciente, se ubique a una distancia a menos de un metro, cuando vaya a realizar procedimientos que generen aerosoles y cuando se requiera tomar las muestras respiratorias para el diagnóstico.
- El personal de higiene y limpieza deberá utilizar el EPP completo, pero sus guantes serán de uso rudo y utilizará protección ocular cuando exista riesgo de salpicaduras de material biológico o químico (por ejemplo, durante el lavado de los frascos de aspiración).
- El paciente se hospitalizará en el área designada para pacientes con COVID-19, una alternativa es un cuarto individual que deberá contar con baño y la puerta se mantendrá cerrada.
- El familiar acompañante de un caso confirmado (que se considera un contacto cercano), deberá utilizar mascarilla facial todo el tiempo y se colocará bata y guantes, si va a tener contacto directo con el paciente o sus secreciones.

Finalmente es importante señalar que, en vista de la evolución de la pandemia y de que la información cada vez es mayor, el contenido de este documento puede requerir actualización en un futuro próximo.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Miguel Ángel Villasís Keever por las observaciones realizadas al manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses Nat Rev Microbiol. 2019;17(3):181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
2. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS- CoV-2: la nueva emergencia de salud. Rev Mex Pediatr. 2019;86(6):213-218. doi: 10.35366/91871
3. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation report 85. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200414-sitrep-85-covid-19.pdf?sfvrsn=7b8629bb_2
4. Secretaría de Salud. Comunicado Técnico diario. Nuevo Coronavirus en el mundo (COVID-19). Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 2020 https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/546675/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.04.14.pdf (fecha de acceso 14 de abril de 2020)

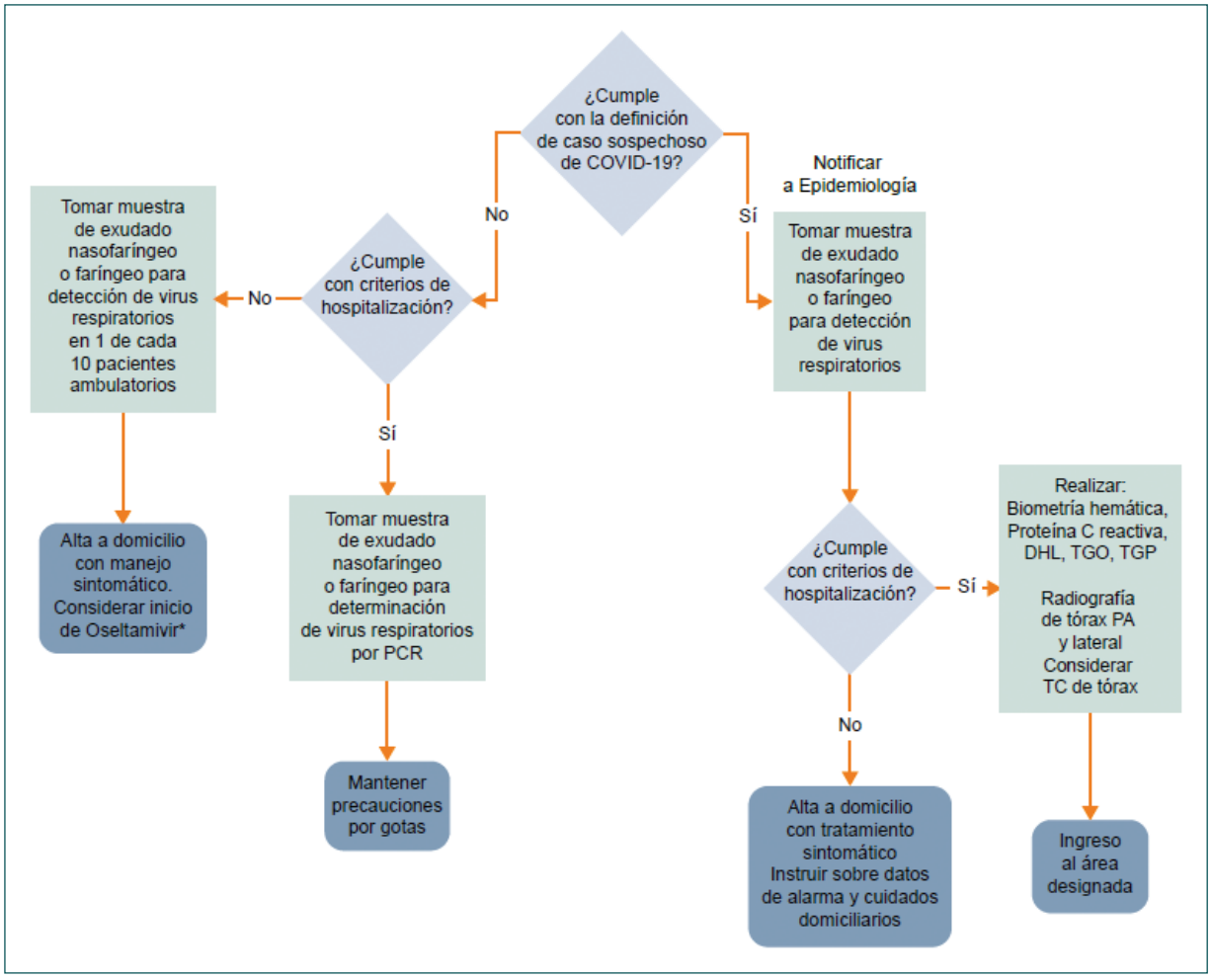
5. World Health Organization. Critical preparedness, readiness and response actions for COVID-19 Interim guidance. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail/critical-preparedness-readiness-and-response-actions-for-covid-19
6. Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z. Novel Coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA. 2020;323(13):1313-1314. doi: 10.1001/jama.2020.2131
7. Cai J, Xu J, Lin D, Yang z, Xu L, Qu Z et al. A Case Series of children with 2019 novel coronavirus infection: clinical and epidemiological features. Clin Infect Dis. 2020 Feb 28. pii: ciaa198. doi: 10.1093/cid/ciaa198
8. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X Jiang F, Jiang, Z. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 Coronavirus Disease in China. Pediatrics. 2020;16:16. doi: 10.1542/peds.2020-0702
9. Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr March. 2020. doi: 10.1111/apa.15270
10. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. JAMA 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4344
11. Centers for Disease Control and Prevention. Severe outcomes among patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. (CDC COVID-19 Response Team). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(12):343-346. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6912e2.htm
12. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. Pediatric Pulmonology. 2020;1-6. doi: 10.1002/ppul.24718
13. Tang A, Xu W, Shen M, Cheng P, Li G, Liu Y, et al. A retrospective study of clinical characteristics of COVID-19 infection in 26 children. MedRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.03.08.20029710
14. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Zhang W, et al. SARS CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020 doi: 10.1056/NEJMc2005073
15. Sun D, Li H, Lu XX, Xiao H, Ren J, Zhang FR, Liu ZS. Clinical features of severe pediatric patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan: a single center´s observational study. World J Pediatr. 2020. doi: 10.1007/s12519-020-00354-4
16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020;267(6483):1260-63. doi: 10.1126/science.abb2507
17. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. Proc Biol Sci. 2015;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rapb.2014.3085
18. Méndez-Echevarría A, Calvo C, del Rosal T, Baquero-Artigao F, Neth O, Epalza C, et al. Recomendaciones de tratamiento específico en caso de infección respiratoria por SARS- CoV2 en pacientes pediátricos con enfermedades crónicas de alto riesgo y en pacientes hospitalizados. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Madrid, España: Asociación Española de Pediatría: Marzo, 2020. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/protocolo_seip_aep_secip_trata_miento_especifico_21.03.20.pdf
19. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected Interim guidance 13 March 2020. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected
20. Jin Y, Cai L, Cheng Z, Cheng H, Deng T, Fan Y, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumoniae (standard version). Military Medical Research. 2020;7:4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6
21. Gobierno de México. Secretaria de Salud. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID-19. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 2020. Disponible en: http://cvoed.imss.gob.mx/secretaria-de-salud-lineamiento-estandarizado-para-la-vigilancia-epidemiologica-y-por-laboratorio-de-enfermedad-por-201-ncov
22. Kalil AC. Treating COVID-19—Off-Label Drug Use, Compassionate Use, and Randomized Clinical Trials During Pandemics. JAMA. March 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4742
23. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy – Potential Options. Amsterdam, Netherlands: Elsevier; 2020. Disponible en: https://www.elsevier.com/__data/assets/pdf_file/0007/988648/COVID-19-Drug-Therapy_Mar-2020.pdf
24. Li H, Wang YM, Xu JY, Cao B. [Potential antiviral therapeutics for 2019 Novel Coronavirus]. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases. 2020;43(0):E002. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0002.
25. Guangdong Provincial Department of Science and Technology and Guangdong Provincial Health and Health Commission's Multicenter Collaboration Group on Chloroquine Phosphate for New Coronavirus Pneumonia. Expert Consensus on Chloroquine Phosphate for New Coronavirus Pneumonia. Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases, 2020;43 (2020-02-20). doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019
26. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarrattano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. J Crit Care. 2020;pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005
27. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, Wang Y, Wang GQ. A Systematic Review of Lopinavir Therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus-A Possible Reference for Coronavirus Disease-19 Treatment Option. J Med Virol. 2020;1-8. doi: 10.1002/jmv.25729
28. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282
29. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. ChinaXiv:202003.00026v1. Disponible en: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2020/03/TCZ-and-COVID-19.pdf

30. Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, Mandourah Y, Almekhlafi GA, Sindi AA et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. Int J Infect Dis. 2019;81:184–190. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.041
31. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Medded L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. Int J Antimicrob Agent. 2020;105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
32. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783
33. Food and Drug Administration. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma - Emergency INDs. Maryland, USA: FDA; 2020. Disponible en: https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/investigational-covid-19-convalescent-plasma-emergency-inds
34. World Health Organization. Planned or ongoing studies of drugs for the treatment of COVID-19. Geneva, Switzerland: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/Table_of_therapeutics_Appendix_17022020.pdf?ua=1
35. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020;395(10223):473-475. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30317-2
36. Lee N, Allen-Chan KC, Hui DS, Ng EKO, Wu A, Chiu RWK et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol 2004;31(4):304-09. doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006
37. Lee DTS, Wing YK, Leung HCM, Sung JJY, Ng YK, Yiu GC et al. Factors associated with psychosis among patients with severe acute respiratory syndrome: a case-control study. Clin Infect Dis. 2004;39(8):1247-49. doi: 10.1086/424016
38. Xiao JZ, Ma L, Gao J, Yang ZJ, Xing XY, Zhao HC et al. [Glucocorticoid-induced diabetes in severe acute respiratory syndrome: the impact of high dosage and duration of methylprednisolone therapy]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 2004;43(3):179-82. doi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059370
39. Li YM, Wang SX, Gao HS, Wang JG, Wei CS, Chen LM et al. Factors of avascular necrosis of femoral head and osteoporosis in SARS patients' convalescence. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2004;84(16):1348-53. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/8326988_Factors_of_avascular_necrosis_of_femoral_head_and_osteoporosis_in_SARS_patients'_convalescence
40. Ni YN, Chen G, Sun J, Liang BM, Liang ZA. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019;23(1):99. doi: 10.1186/s13054-019-2395-8.
41. McGee S, Hirschmann J. Use of corticosteroids in treating infectious diseases. Arch Intern Med. 2008;168(10):1034-46. doi: 10.1001/archinte.168.10.1034.
42. Corneli HM, Zorc JJ, Mahajan P, Shaw KN, Holubkov R, Reeves SD et al. A multicenter, randomized, controlled trial of dexamethasone for bronchiolitis. N Engl J Med. 2007;357(4):331-39. doi: 10.1056/NEJMoa071255
43. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. Lancet. 2020;395(10225):683-684. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30361-5
44. Chen RC, Tang XP, Tan SY, Liang BL, Wan ZY, Fang JQ et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with glucosteroids: the Guangzhou experience. Chest 2006;129(6):1441-52. doi: 10.1378/chest.129.6.1441
45. Li H, Yang SG, Gu L, Zhang Y, Yan X, Liang X et al. Effect of low-to moderate-dose corticosteroids on mortality of hospitalized adolescents and adults with influenza A(H1N1)pdm09 viral pneumonia. Influenza Other Respir Viruses. 2017;11(4):345-54. doi: 10.1111/irv.12456
46. Zhao JP, Hu Y, Du RH, Chen ZS, Jin Y, Zhou M et al. [Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia]. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020;43(0):E007. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0007
47. Van Dorelamen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and Surface Stability of SARS- CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2004973
48. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Geneve, Switzerland: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations

Cómo citar este artículo:

Montaño-Luna VE, Pacheco-Rosas DO, Vázquez-Rosales JG, Labra-Zamora MG, Fuentes-Pacheco Y, Sámano-Aviña M *et al*. Manejo clínico de casos pediátricos de COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S246-259.

ANEXO



Anexo 1. Algoritmo para abordaje y manejo de pacientes con sospecha de COVID-19.
*Durante la temporada de circulación del virus de influenza

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Protocolo de manejo de pacientes quirúrgicos y COVID-19

Management protocol for surgical patients and COVID-19

José Francisco Camacho-Aguilera[1], Margarita Pérez-Arredondo[2] y Rubén Isidro Aparicio-Mora[3]*

Resumen

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, les impone un reto enorme a todos los equipos sanitarios. El grupo quirúrgico debe hacer frente a casos quirúrgicos de pacientes contagiados con SARS-CoV-2. En el presente documento se contemplan las estrategias que hay que implementar, a fin de disminuir el riesgo de contagio al personal quirúrgico y a pacientes ordinarios no infectados con el SARS-CoV-2.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Procedimientos Quirúrgicos Operativos; Periodo Perioperatorio; SARS-CoV-2; COVID-19*

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, caused by SARS-CoV-2 virus, poses a huge challenge to all healthcare teams. The surgical personnel must deal with surgical cases in patients who have acquired SARS-CoV-2 infection. This document includes the strategies that have to be implemented, in order to reduce the risk of contagion to surgical personnel and ordinary patients not infected with SARS-CoV-2.

Keywords: *Coronavirus Infections; Surgical Procedures, Operative; Perioperative Period; SARS-CoV-2; COVID-19*

En diciembre del 2019 se notificaron los primeros casos de una neumonía de origen desconocido en Wuhan, capital de la provincia de Hubei, en China. Posteriormente, se identificaría al patógeno, un nuevo betacoronavirus, el cual sería nombrado como *coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave* (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). La enfermedad producida por este virus se denominaría como *enfermedad por coronavirus 2019* (COVID-19), la cual se ha convertido en una emergencia de salud pública mundial.[1]

El impacto del SARS-CoV-2 en el paciente quirúrgico y en el personal quirúrgico es enorme. El personal quirúrgico está expuesto a un gran riesgo, ya que las partículas virales han sido encontradas en nariz, faringe, esputo, secreciones bronquiales, tejido gastrointestinal, sangre y heces.[2] En la revisión de casos de un hospital de España, se confirmó la presencia de infección por SARS-CoV-2 con RT-PCR en un 4.57% de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica programada. De igual forma, a pesar de las medidas tomadas en ese estudio, se alcanzó una incidencia de COVID-19 entre personal quirúrgico que osciló entre el 23.5 y 26.6%. Es probable que el contagio haya ocurrido antes de la implementación de las medidas de protección hospitalaria, lo que deriva en la urgencia de realizar medidas de control en todo hospital que atienda pacientes con COVID-19.[3] Una adecuada protección del personal de salud permitiría evitar el contagio por el SARS-CoV-2, aun en situaciones de contacto estrecho con el paciente, como la realización de procedimientos y cuidados a menos de

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 3, Departamento de Cirugía General; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 3, Departamento de Enfermería; [3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 3, Departamento de Urgencias. San Juan del Río, Querétaro, México

Correspondencia:
*José Francisco Camacho Aguilera
E-mail: scientia_medica@hotmail.com

Fecha de recepción: 25/04/2020
Fecha de aceptación: 22/06/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000137

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S260-267
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

dos metros de distancia o procedimientos generadores de aerosoles (intubación orotraqueal, extubación, ventilación no invasiva, etcétera).[4]

A continuación, se presentan las medidas que se deben tomar en los pacientes quirúrgicos electivos y urgentes ordinarios, y con infección de SARS-CoV-2, a fin de brindar mayor seguridad a los pacientes y al personal sanitario.

Manejo de documentos del paciente quirúrgico

A todo paciente que vaya a ser intervenido, que no sea sospechoso o caso confirmado de COVID-19, se le debe informar sobre el riesgo de exposición a SARS-CoV-2 y las posibles consecuencias. Todo procedimiento debe contar con consentimiento informado que especifique el riesgo de contagio por SARS-CoV-2 intrahospitalario y sus consecuencias, entre las cuales se presenta un alto riesgo de mortalidad en el posoperatorio. En el caso del paciente quirúrgico con COVID-19, se le debe informar el aparente mayor riesgo existente de mortalidad en estos pacientes, comparados con pacientes quirúrgicos que no tienen COVID-19.[5,6] El manejo de los documentos en pacientes que no presentan COVID-19 se realizará de forma habitual.

Por otro lado, el expediente del paciente debe permanecer en el área respiratoria para pacientes con COVID-19 y el personal quirúrgico debe ser previamente notificado sobre la condición clínica del paciente, así como de sus análisis de laboratorio e imagen. Los consentimientos informados (quirúrgico y anestésico) deberán firmarse por el paciente en el área respiratoria si este se encuentra en condiciones de permanecer en esa área; lo mismo sucede con el resto del expediente. De no estar en condiciones para autorizar una cirugía, los consentimientos deberán firmarse por terceras personas fuera del área respiratoria y posteriormente se integrarán al expediente, el cual debe permanecer en el área respiratoria.[7] Los documentos transoperatorios (hojas de técnicas, registro anestésico y de enfermería) deben prepararse antes de la cirugía, llenarse completamente dentro del quirófano y ser transferidos cuidadosamente al área respiratoria, junto con el paciente.

Recomendaciones de manejo de procedimientos electivos

Una de las primeras medidas debe ser la reducción casi completa de la actividad quirúrgica programada y se deben seleccionar los casos con alto riesgo de complicaciones, además de suspender toda cirugía electiva con patología benigna. En la medida de lo posible, se deben elegir tratamientos conservadores de los casos quirúrgicos. La indicación de cirugía debe valorarse individualmente, sopesando el beneficio de la cirugía habitual respecto a las alternativas existentes (antibioticoterapia, drenajes percutáneos, colecistostomías, etcétera).[3,8] El *American College of Surgeons* (ACS) recomienda que en cada hospital sean revisados los casos programados, a fin de elegir un plan para minimizar, posponer o cancelar cirugías programadas, endoscopías u otros procedimientos invasivos, para evitar el contagio entre pacientes, así como en el personal de salud. Se sabe que hay muchos casos asintomáticos que pueden diseminar el virus a pacientes intrahospitalarios y personal de salud, lo cual aumenta el riesgo de contraer el SARS-CoV-2. También se sugiere realizar los estudios diagnósticos y los procedimientos quirúrgicos de forma ambulatoria cuando sea posible.[9] Los procedimientos quirúrgicos electivos deben limitarse a aquellos que preserven la vida, las extremidades y los órganos (por ejemplo: cáncer, pie del diabético, apendicitis aguda complicada, etcétera).[10] El fundamento de diferir procedimientos electivos benignos se basa en la necesidad de tener más espacios para enfermos con COVID-19, mantener recursos útiles para este tipo de pacientes (por ejemplo, ventiladores) y prevenir la adquisición nosocomial del SARS-CoV-2 en pacientes quirúrgicos ordinarios.[8,11]

En los pacientes con COVID-19, y en la medida de lo posible, todos los procedimientos quirúrgicos deberán ser postergados hasta la confirmación de la eliminación de la infección.[12] Sin embargo, el personal quirúrgico debe atender a todo paciente con COVID-19 que requiera un tratamiento quirúrgico inaplazable. Es recomendable que el personal quirúrgico designado para intervenir a estos pacientes tenga un entrenamiento amplio y apropiado. Por esta razón, los equipos deben estar integrados con cirujanos, anestesiólogos, enfermeras e instrumentistas capacitados para intervenir en cualquier tipo de cirugía urgente de forma ágil. Estos equipos deben adiestrarse en el manejo del equipo de protección personal (EPP), así como en el protocolo técnico quirúrgico.[7] El EPP consiste en respiradores N95/FFP2, protección ocular, guantes no estériles dobles, monos o trajes impermeables completos, batas y botas.[2,12,13] El equipo PAPR *(powered air-purifiying respirator,* respirador purificador de aire con motor) es ideal para cirugías prolongadas que duran más de tres horas, debido a que es más confortable para el cirujano, pues resulta en menos fatiga.[10]

El equipo quirúrgico debe integrarse tomando en cuenta las habilidades técnicas de cada integrante, la capacidad de rápida ejecución y con base en la confianza mutua, a fin de obtener los mejores resultados, el cuidado del equipo quirúrgico y la menor exposición posible.

Es importante mencionar que el tiempo es esencial. Por lo tanto, se deben tomar medidas en los servicios quirúrgicos de forma inmediata. Asimismo, el adiestramiento de todo el personal quirúrgico es necesario.[8,9]

Preparación general de pacientes y salas

Se ha reportado reiteradamente la capacidad de transmisión del SARS-CoV-2 durante el periodo prodrómico, además de presentar una sostenida capacidad de transmisión de humano a humano.[14] Incluso, se han reportado casos de pacientes con infecciones asintomáticas por SARS-CoV-2 (portadores asintomáticos) que pueden resultar en la transmisión del virus de persona a persona.[15] El uso de cubrebocas quirúrgicos muestra cierta eficacia en la reducción de partículas de coronavirus en gotas respiratorias grandes y en aerosoles.[16] Es por ello que se debe agregar a la preparación de los pacientes quirúrgicos ordinarios la colocación de cubrebocas quirúrgico previo a su evento quirúrgico, además de instruirlos en el correcto uso y posicionamiento del mismo durante toda su estancia en el hospital.[17] Es importante señalar que todo paciente es sospechoso de portar SARS-CoV-2 hasta no demostrar lo contrario.

La persistencia del SARS-CoV-2 ha sido investigada. En el caso de los aerosoles, el virus puede persistir hasta tres horas, con una vida media de 1.1 horas (en forma experimental). En superficies, la vida media del SARS-CoV-2 es de 5.6 horas en metal y de 6.8 horas en plástico.[18] Debido a lo anterior, todos los elementos no necesarios en todas las salas durante los procedimientos quirúrgicos deben ser desalojados, incluidos mobiliario, medicamentos e insumos que no se vayan a utilizar en los distintos eventos quirúrgicos. Esto para evitar la contaminación de estos objetos por pacientes asintomáticos o en periodo prodrómico. Todos los elementos no requeridos para una cirugía deben resguardarse en zona cerrada, a fin de disminuir superficies capaces de contaminarse con el SARS-CoV-2.[8,12]

Preparación preoperatoria

Las indicaciones para cirugía de urgencia son las mismas en los pacientes con COVID-19 que en los pacientes ordinarios. La prioridad en este tipo de casos debe ser la protección del personal sanitario quirúrgico y de los pacientes ordinarios quirúrgicos.[19] Se recomienda realizar pruebas de tamizaje preoperatorio para COVID-19 de forma rutinaria y antes de una intervención quirúrgica urgente o electiva.[7,20] Ante la poca capacidad para realizar RT-PCR y el tiempo empleado en su realización, se recomienda realizar tomografía de tórax a todos los pacientes que van a ser intervenidos de forma electiva y urgente (especialmente), con el objetivo de seleccionar el mejor tratamiento para el paciente, la vía de abordaje y para que el personal sanitario tome las medidas de protección necesarias.[3,20] Incluso, en casos asintomáticos permite la detección de lesiones compatibles con COVID-19 hasta en un 70 al 100% de los casos.[15,21] La presencia de tomografía axial computarizada (TAC) normal e infección con SARS-CoV-2 se observa más frecuentemente en pacientes jóvenes (menores de 15 años).[15] En caso de resultados clínicos (fiebre y síntomas respiratorios) y tomográficos con sospecha de infección por COVID-19, deben referirse primero a Urgencias para que haya una investigación más exhaustiva.[10] El objetivo, en cuanto a la seguridad del paciente, será evitar intervenciones en pacientes ya infectados que puedan presentar un agravamiento de su situación respiratoria debido a la intubación y a la agresión quirúrgica.[3] Por otro lado, todo paciente sospechoso de padecer COVID-19 que requiera intervención quirúrgica debe ser tratado como positivo hasta no probar lo contrario, a fin de minimizar la diseminación de la infección.[12] Se debe evitar el contagio intrahospitalario de pacientes que no tienen COVID-19 durante el postoperatorio.[3]

En el caso de los procedimientos laparoscópicos, se agrega el riesgo de otro integrante al personal quirúrgico (técnico laparoscópico) cuya experiencia en el manejo del EPP suele ser limitada. Esto está en concordancia con la recomendación de limitar el número de profesionales en el interior del quirófano y de los movimientos que se realicen dentro. Limitar el uso de técnicas de laparoscopía en pacientes quirúrgicos con COVID-19 disminuye el riesgo directo al personal de anestesiología con el manejo de la vía aérea y mucosas, y la exposición a todo el equipo con la salida de gas durante las evacuaciones puntuales del neumoperitoneo y la exuflación final.[7] Si se requiere el uso del equipo de laparoscopía se deben usar filtros al momento de la exuflación, así como de unidades de succión al vacío o su combinación.[2,13,22] Además, dicho procedimiento debe ser realizado por el cirujano más experimentado disponible, a fin de asegurar que se

lleve a cabo en el menor tiempo posible.[22] En todo caso, el mejor abordaje es aquel que el cirujano domine mejor y que reduzca el tiempo quirúrgico.[2,13]

En el contexto de la pandemia actual, se debe asumir que todos los pacientes son positivos, por lo que se han de tomar medidas de protección para evitar una exposición innecesaria del personal. Los elementos de protección básicos que se deben utilizar en una intervención quirúrgica son respirador N95/FFP2, *goggles* y careta.[7]

En el caso de un paciente confirmado con COVID-19, se debe utilizar un EPP de máxima protección, junto con la indumentaria quirúrgica, a fin de asegurar la protección adecuada del personal quirúrgico. El procedimiento quirúrgico se considera como *contacto estrecho,* así como la intubación, la anestesia regional y la canalización de vías. Por lo tanto, el EPP debe ser portado forzosamente por el cirujano y el ayudante, el anestesiólogo y las enfermeras quirúrgica y circulante. Se requiere una colaboración estrecha de todos los integrantes del equipo para todas las acciones que se van a llevar a cabo en el área quirúrgica, así como la disminución de los tiempos de todas las etapas quirúrgicas. La enfermera circulante externa no requiere un EPP de máxima protección.[7]

Las cirugías para pacientes con COVID-19 podrían ser organizadas con un equipo de llamado. Esto requeriría el uso de horarios nocturnos o de baja afluencia de pacientes por el bloque quirúrgico, además de la optimización de recursos. Esta estrategia podría segregar más a los pacientes con COVID-19 de los que no tienen la enfermedad, además de promover la descontaminación completa de la sala.[12,13]

Idealmente, se debería contar con dos vías de tránsito para los pacientes quirúrgicos con COVID-19 y los que no lo tienen.[19] Al no tener esta opción, se debe minimizar el riesgo de infección en los demás pacientes, alejándolos del sitio de paso del paciente con COVID-19.[12] La sala quirúrgica designada para la atención de pacientes COVID-19 idealmente debe ser independiente o estar alejada de otros quirófanos;[7,8,23] de no ser posible, deberá ser aquella a la entrada del bloque de quirófanos.[8,12] Dicho quirófano se destinará a este uso durante toda la pandemia. El material y mobiliario contenido en él deberá ser exclusivo para pacientes con COVID-19. La sala, el mobiliario y el material deben marcarse visiblemente como pertenecientes para manejo de pacientes con COVID-19.[7,8,23] Solamente si se requirieran múltiples procedimientos de forma simultánea, las salas quirúrgicas deberán utilizarse en orden de proximidad a la entrada del bloque de quirófanos, con el fin de minimizar el riesgo de contaminación del bloque de quirófanos.[12] Bajo condiciones normales, las salas de quirófano emplean un flujo de aire de presión positiva. Dicho funcionamiento corre el riesgo de contaminar áreas adyacentes al quirófano, así como pasillos. Es por ello que se recomienda el funcionamiento de las salas con presión negativa.[2,19,22] Las cirugías en pacientes quirúrgicos ordinarios podrán realizarse en salas quirúrgicas con la presión positiva habitual.[10]

El traslado debe realizarse por el personal del área respiratoria (enfermera, médico o camillero que porte EPP completo)[23] hacia la sala quirúrgica, y debe hacerse de forma coordinada para evitar estancias prolongadas en los diferentes lugares de la transferencia del paciente. El paso del paciente por el *transfer* debe ser inmediato. El paciente no puede detenerse en ningún punto, ni entrar a sala de recuperación con el resto de los pacientes quirúrgicos.[12,23] Es importante mantener a la población en general, al personal sanitario y a los pacientes fuera de la vía de tránsito del paciente con COVID-19 quirúrgico.[12] El personal de traslado debe evitar el contacto físico con superficies, por lo que se deben dejar las puertas abiertas o abrirse justo antes del traslado del paciente para evitar que el personal de traslado con EPP manipule puertas y cerraduras. Si se requiere el uso de elevador, este debe estar detenido para la inmediata entrada del paciente. Es importante señalar que los pacientes deben ser trasladados de la forma más profesional y confidencial posible, a fin de minimizar el alarmismo injustificado.[12] El tránsito del paciente desde el área respiratoria debe quedar bloqueado a la vista de la población en general, por lo que deben ser desalojadas las salas inmediatas a la vía de paso del paciente quirúrgico con COVID-19.

El traslado del paciente debe realizarse con mascarilla quirúrgica colocada, o con ventilador si se encuentra intubado.[23] Se desaconseja el uso de bolsa-ventilación y tanque de oxígeno por el riesgo elevado de aerolización. Además, debe realizarse el traslado del paciente en cápsula de transporte.[7,12]

La camilla, la cápsula de transporte y los aditamentos (bomba de infusión, ventilador, tanque de oxígeno, etcétera) deberán permanecer dentro del quirófano durante todo el procedimiento quirúrgico y hasta el transporte del paciente al área COVID-19. En el cuadro I se identifican las fases del perioperatorio y las acciones propuestas para cada integrante básico del equipo quirúrgico.

Cuadro I. Fases perioperatorias y acciones que debe realizar el equipo quirúrgico

Fase	Coordinador	Enfermera circulante externa	Enfermera quirúrgica (EQ) y enfermera circulante interna (ECI)	Anestesiólogo	Cirujano y ayudante
Operatoria	– Activa y coordina al equipo – Avisa para despejar la ruta de tránsito	– Coloca avisos de control de infección en puertas – Cierra accesos innecesarios – Coloca EPP en carro – Dispone desinfectante de superficies – Dispone material para su inmediata utilización en la sala	– Preparan la sala y el material – EQ: realiza lavado quirúrgico de manos – Se equipan con EPP – EQ: se equipa con bata quirúrgica y guantes – ECI: realiza aseo del paciente	– Comprueba el respirador – Prepara ventilador, además de material e instrumental esencial – Prepara bandeja de medicación – Se equipa con EPP	– Realizan lavado quirúrgico de manos – Se equipan con EPP – Se equipan con bata quirúrgica y guantes
Intraoperatoria		– Proporciona material o medicación	– EQ: brinda material con método de transferencia indirecta – ECI: contacta con circulante externa para el material o la medicación que se requiera – Desechan todo el material o medicación que ha entrado a la sala – Hacen el llenado de documentos transoperatorios de enfermería	– Ejecuta plan anestésico – Desecha todo el material o medicación que ha entrado a la sala	– Realizan procedimiento quirúrgico según plan establecido – Desechan todo el material o medicación que ha entrado a la sala
Postoperatoria	– Avisa para despejar ruta de tránsito, 30 minutos previos al egreso programado del paciente	– Avisa a coordinador para el traslado del paciente	– Eliminan mantelería desechable y textiles en bolsas marcadas – EQ: sumerge instrumental en solución con cloro	– Reaniman al paciente en quirófano – Llenan documentos transoperatorios: técnica quirúrgica, nota postquirúrgica anestésica e indicaciones	
			– Preparan el traslado del paciente al área respiratoria – Trasladan al paciente al área respiratoria, con cápsula de transporte, evitando contacto con superficies		
		– Se quitan el EPP, bajo supervisión, con lista de chequeo, uno a uno, con calma – Se duchan después de la intervención (hay que despejar baños con ducha cercanos)			

Fuentes: modificado de Balibrea *et al.*[7] y Ti *et al.* [23]

Fase operatoria

Todos los elementos del personal quirúrgico deben estar oportunamente en la sala de cirugía, a fin de minimizar el tiempo que permanecen dentro de ella,[12,22] y debidamente vestidos con el EPP de máxima protección.[19] Opcionalmente, el personal anestésico será el primero en estar en sala, hasta la realización de la intubación, para que posteriormente ingrese el resto del personal quirúrgico, completamente preparado.[10] Es importante recalcar que el número de integrantes del equipo debe ser el menor posible.[19]

Se debe utilizar todo el material desechable que sea posible, incluidas la mantelería y las batas.[7] Los carros

de anestesia estándar deben reemplazarse con medicamentos preparados, manteniendo un *stock* mínimo, pero adecuado. Todos los materiales quirúrgicos requeridos (agujas, hojas de bisturí, etcétera) deberán mantenerse en recipientes esterilizables de acero. La enfermera quirúrgica y el cirujano deberán anticipar las necesidades reales para la cirugía y dejar una reserva de las posibles necesidades con la enfermera circulante externa, a fin de evitar que se prolongue el tiempo de espera y el tránsito frecuente en el bloque de quirófanos.[12,23]

Las puertas deben mantenerse cerradas, salvo para la circulación del personal, del paciente y del instrumental. Cuando sea absolutamente necesario hay que abrirlas, pero el mínimo de tiempo posible.[7] Es por ello que los documentos transoperatorios de enfermería deberán ser llenados por la enfermera circulante interna.

Si el paciente no se encuentra intubado y no se proyecta una cirugía con anestesia general, se debe mantener con mascarilla de protección (respirador N95) durante toda la duración del evento quirúrgico y se debe evitar a toda costa la remoción de la misma. El anestesiólogo debe vigilar el cumplimiento de esta indicación. Si se requiere la intubación del paciente, se deben elegir técnicas con la mayor posibilidad de éxito al primer intento, evitando la instrumentación repetida de la vía aérea. Se debe considerar la intubación de secuencia rápida para evitar la ventilación manual y la aerolización potencial. Si se requiere ventilación manual, se deben utilizar volúmenes pequeños. Por otro lado, si el paciente se encuentra intubado, en el paso del ventilador de transporte al ventilador de sala, el flujo de gas debe apagarse y se debe pinzar el tubo endotraqueal, a fin de disminuir el riesgo de aerolización.[12]

Se recomienda realizar abordajes quirúrgicos con la menor manipulación de tejidos, a fin de minimizar el contagio en los miembros del equipo quirúrgico. En el caso del COVID-19, se ha comprobado el contagio por vía aérea y contacto, sin descartarse la vía de transmisión fecal-oral. También debe considerarse el riesgo de aerolización de partículas y fluidos, con base en la experiencia de la presencia de virus en el neumoperitoneo durante la laparoscopía (como el virus de la hepatitis B[7] y el del papilomavirus), los cuales se aerolizan durante la electrocauterización.[13] El ARN del SARS-CoV-2 se ha encontrado en un rango del 1 al 15% de las muestras de sangre de pacientes con COVID-19.[22] Durante las cirugías, el uso del electrobisturí puede producir aerosoles (de la sangre en el campo quirúrgico), así como la apertura del tracto gastrointestinal, por lo que se deben evitar procedimientos con uso extensivo de electrobisturí o procedimientos con apertura de tracto gastrointestinal. Se debe priorizar el uso de hemostasia mecánica, más que el de electrobisturí.[2,7,19,22] Asimismo, este debe usarse con la menor cantidad de potencia posible (solo la necesaria para una adecuada hemostasia).[11] De requerirse la apertura del tracto gastrointestinal, se deben extremar las precauciones en su manipulación.[2,7,19]

Se debe tener cuidado con los instrumentos cortantes y punzantes. El paso de material debe realizarse por medio de transferencia indirecta. El intercambio de instrumentos se debe hacer mediante órdenes verbales y se debe evitar pasarlos mano a mano.[7,12]

Los procedimientos invasivos, como la colocación de catéteres venosos centrales o tubos endopleurales, deben realizarse en la cama del paciente dentro del área respiratoria y debe evitarse su colocación en el quirófano, esto con el fin de no prolongar la estancia del paciente en la sala de quirófano.[12]

Toda pieza extraída del paciente quirúrgico con COVID-19 debe ser doblemente empaquetada, con la advertencia visible de que se trata de una pieza obtenida de paciente con COVID-19.[23]

En la medida de lo posible, debe haber personal entrenado disponible de reserva (de todas las categorías quirúrgicas), en caso de haber un imprevisto, como la incapacidad para tolerar el EPP, mareo, malestar excesivo por calor, etcétera.[7]

Fase posoperatoria

El paciente deberá haberse recuperado lo más posible en el quirófano, pues no ingresará por ningún motivo a la sala de recuperación normal.[7,8,12] Si requiere estar en la unidad de cuidados intensivos (UCI), deberá trasladarse inmediatamente al área de cuidados intensivos dentro del área respiratoria.[23]

El traslado debe hacerse de forma coordinada para evitar estancias prolongadas en los diferentes lugares de la transferencia del paciente. El paso del paciente por el *transfer* debe ser inmediato. El personal debe evitar el contacto físico con superficies. Se deben dejar puertas abiertas o abrirse justo antes del traslado del paciente, evitando que el personal quirúrgico con EPP manipule puertas y cerraduras. Se realiza la entrega del paciente al personal médico y de enfermería en el área COVID-19, junto con los documentos transoperatorios.

Después de dejar al paciente con COVID-19 posoperado en el área quirúrgica, el personal quirúrgico debe proceder al retiro del EPP con calma, despacio, evitando los movimientos bruscos. Idealmente, la retirada del EPP debe hacerse de uno en uno, bajo

supervisión y con lista de chequeo. Algunas guías sugieren que el personal se retire el EPP lo más apartado posible del paciente y cerca de la puerta en la sala quirúrgica.[7] Se puede optar por la retirada del EPP una vez que el paciente haya sido trasladado por el personal quirúrgico completo hacia el área respiratoria. Esto disminuye el riesgo para otros integrantes, como la enfermera circulante externa y los camilleros, además de que evita el consumo innecesario de más material únicamente para el transporte de un paciente desde quirófano hasta el área respiratoria.

Posteriormente, el personal debe darse una ducha obligatoria, con cambio de pijama quirúrgica. Se requiere del coordinador para despejar los baños con ducha más cercanos, a fin de recibir uno a uno a los diferentes integrantes del equipo quirúrgico.[7,12,23] La sala quirúrgica, los materiales reusables y el mobiliario, así como la vía de traslado del paciente (por ejemplo: puertas, elevador, etcétera) deben ser desinfectados inmediatamente después de cada procedimiento.[12]

Un paciente posoperado con COVID-19 pareciera pertenecer a otro grupo de alto riesgo de mortalidad. En pacientes posquirúrgicos ordinarios debe descartarse el desarrollo de COVID-19 ante la presencia de fiebre en el posoperatorio. En este caso, es necesario realizar una TAC de tórax para descartar esta condición. La presencia de linfopenia y de niveles elevados de proteína C reactiva, interleucina 6, troponina cardiaca I y dímero-D se correlacionan con la gravedad de la hipoxemia y predicen la mortalidad hospitalaria.[20]

Recuperación del personal quirúrgico

Una vez realizada la actividad asistencial quirúrgica, si los miembros del personal quirúrgico no presentan síntomas, pueden continuar con su actividad normal y deberán monitorear su temperatura corporal dos veces al día. Por lo tanto, podrán seguir realizando procedimientos quirúrgicos electivos y urgentes, utilizando las medidas de protección para cada caso. Ante el desarrollo de cualquier síntoma, se deberán hacer una revisión médica lo antes posible y se podrán retirar de la actividad asistencial de acuerdo con la valoración.[7]

Conclusiones

Todo hospital requiere la implementación de protocolos estrictos para el manejo de pacientes con patología quirúrgica, especialmente aquellos con sospecha o confirmación de infección por SARS-CoV-2. Con ello se pretende evitar o mitigar la propagación de la infección entre el personal sanitario, los visitantes y los pacientes hospitalizados.[4,13,24]

Conflicto de intereres

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C He L, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. New Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
2. Brat GA, Hersey SP, Chhabra K, Gupta A, Scott J. Protecting surgical teams during the COVID-19 outbreak: A narrative review and clinical considerations. Ann Surg. 2020. Disponible en: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Documents/COVID%20Surgery_VF.pdf
3. Álvarez-Gallego M, Gortázar-de las Casas S, Pascual-Migueláñez I, Rubio-Pérez I, Barragán-Serrano C, Álvarez-Peña E, et al. Impacto de la pandemia por SARS CoV 2 sobre la actividad de un Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo en un hospital terciario. Cir Esp. 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.04.001
4. Ng K, Hoong PB, Kiat PTH, Shan QJL, Jia LW, Jun WY, et al. Covid and the risk to health care workers: A case report. Ann Intern Med. 2020. doi: https://doi.org/10.7326/L20-0175
5. Asociación Mexicana de Cirugía General. Cirugía y Covid 19. México: AMCG; sin fecha de publicación. Disponible en: http://amcg.org.mx/cirugia-y-covid-19-parte-1
6. Ferguson-Brian A, Milner R, Roggin KK, Angelos P, Matthews JB. Unknown unknowns: Surgical consent durint the COVID-19 pandemic. Ann Surg. 2020. Disponible en: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Documents/Unknown%20unknowns%20.pdf
7. Balibrea JM, Badia JM, Rubio PI, Martín AE, Álvarez PE, Martínez CS et al. Manejo quirúrgico de pacientes con infección por COVID-19. Recomendaciones de la Asociación Española de Cirujanos. Cir Esp. 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.03.001

8. Brindle ME, Gawande A. Managing COVID-19 in surgical systems. Ann Surg. 2020. Disponible en: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/FullText/2020/07000/Managing_COVID_19_in_Surgical_Systems.2.aspx
9. American College of Surgeons. COVID-19: Recommendations for management of elective procedures. Chicago, Illinois: ACS; 2020. Disponible en: https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-surgery
10. Yeo D, Yeo C, Kaushal S, Tan G. COVID-19 and the general surgical department – Measures to reduce spread of SARS-COV-2 among surgeons. Ann Surg. 2020. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188025
11. Correia MITD, Ramos RF, von Bahten LC. The surgeons and the COVID-19 pandemic. Rev Col Bras Cir. 2020;47:e20202536. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext and pid=S0100-69912020000100601 and lng=en and nrm=iso and tlng=en
12. Coccolini F, Perrone G, Chiarugi M, Di Marzo F, Ansaloni L, Scandroglio I, et al. Surgery in COVID-19 patients: operational directives. World J Emerg Surg. 2020;15:25. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137852
13. Stewart CL, Thornblade LW, Diamond DJ, Fong Y, Melstrom LG. Personal protective equipment and COVID-19 – A review for surgeons. Ann Surg. 2020. Disponible en: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/Documents/Personal%20Protective%20Equipment%20and%20COVID-19%20%E2%80%93%20A%20Review%20for%20Surgeons.pdf
14. Wax RS, Christian MD. Practical recommendations for critical care and anesthesiology teams caring for novel coronavirus (2019-nCoV) patients. Can J Anesth. 2020. doi: https://doi.org/10.1007/s12630-020-01591-x
15. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. Sci Life Sci. 2020;63:706-11. doi: https://doi.org/10.1007/s11427-020-1661-4
16. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP, et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of fase masks. Nature Med. 2020. doi: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0843-2
17. Desai AN, Aronoff DM. Masks and coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA 2020; E1. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764955
18. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. NEJM. 2020.
19. Gao Y, Xi H. Emergency surgery in suspected COVID-19 patients with acute abdomen: case series and perspectives. Ann Surg. 2020. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188052
20. Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, Ghorbani M, Delaney CP. COVID 19 outbreak and surgical practice: Unexpected fatality in perioperative period. Ann Surg. 2020;272(1):e27-9.
21. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. JAMA. 2020;323:1405-6.
22. Mallick R, Odejinmi F, Clark TJ. Covid 19 pandemic and gynaecological laparoscopic surgery: knows and unknows. Facts Views Vis Obgyn. 2020;12(1):3-7.
23. Ti LK, Ang LS, Foong TW, Wei NBS. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. Can J Anesth. 2020. doi: https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4
24. Varia M, Wilson S, Sarwal S, McGeer A, Gournis E, Galanis E, et al. Investigation of a nosocomial outbreak of severe acute respiratory síndrome (SARS) in Toronto, Canada. CMAJ. 2003;169(4):285-92.

Cómo citar este artículo:

Camacho-Aguilera JF, Pérez-Arredondo M, Aparicio-Mora RI. Protocolo de manejo de pacientes quirúrgicos y COVID 19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S260-267.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en época de COVID-19

Acute myocardial infarction with ST-segment elevation

Mario Alberto García-Esquivel[1], Fernando Huerta-Liceaga[1], Luis Alexander Martínez-Garzón[1], Rafael Alan Sandoval-Espadas[1] y Latife Salame-Khouri[2]*

Resumen

La infección por coronavirus SARS-CoV-2 es una emergencia sanitaria global que puede afectar gravemente a las personas cardiópatas. En condiciones normales, los pacientes que se presentan en las unidades médicas con diagnóstico de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAM-CEST) deben ser atendidos con estrategia de reperfusión coronaria de manera urgente. Sin embargo, no existen lineamientos bien establecidos sobre el tratamiento de los pacientes con IAM-CEST y COVID-19 debido a la aún escasa información al respecto, dada la súbita aparición de la enfermedad. En este artículo se exponen los principales aspectos de los artículos más relevantes sobre el manejo del IAM-CEST en el contexto de esta pandemia. El objetivo de esta publicación es apoyar en la toma de decisiones para el manejo del IAM-CEST en el contexto de la emergencia por COVID-19.

Palabras clave: *Infarto del Miocardio con Elevación del ST; Infecciones por Coronavirus; Intervención Coronaria Percutánea; Terapia Trombolítica*

Abstract

Coronavirus disease 19 (COVID-19) is the infection caused by the SARS-CoV-2 virus and it has become a global emergency. The disease has a hughe impact on cardiopaths. Under regular conditions, patients entering the emergency room with a ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) must be urgently treated with reperfusion strategy. However, due to the scarce knowledge about COVID-19, there have not being yet established the guidelines for management of patients with STEMI and COVID-19. In this review we expose the main conclusions of relevant articles published about STEMI management during this pandemic. We aim to provide a review to guide the decisions about the management of STEMI during the COVID-19 emergency.

Keywords: *ST Elevation Myocardial Infarction; Coronavirus Infections; Percutaneous Coronary Intervention; Thrombolytic Therapy*

Desde diciembre de 2019 los casos de enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19, por sus siglas en inglés) se han incrementado de manera exponencial, poniendo a los sistemas de salud en estado de emergencia.

La neumonía es la manifestación clínica dominante, sin embargo, se ha observado que existe particular vulnerabilidad en los pacientes con enfermedades cardiovasculares o con alto riesgo cardiovascular, lo cual puede precipitar complicaciones cardiacas *de novo*.[1]

[1]Petróleos Mexicanos (PEMEX), Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Servicio de Cardiología, Subdivisión de Cardiología Intervencionista; [2]Centro Médico ABC, Campus Observatorio, Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Mario Alberto García Esquivel
E-mail: mgarcia.cardio@gmail.com

Fecha de recepción: 11/05/2020
Fecha de aceptación: 12/06/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000138

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S268-281
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Patogenia

El coronavirus SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus de RNA. Se sabe que existen siete especies de beta-coronavirus que causan infecciones en el humano; cuatro de estas provocan síntomas gripales, mientras que las tres restantes causan síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés), síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS, por sus siglas inglés) y el actual COVID-19.

El virus SARS-CoV-2 está recubierto por proteínas espiculadas conformadas por un dominio de unión a receptor variable (RBD, por sus siglas en inglés).[2] Este dominio se une a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2) que se encuentra en el corazón, pulmones, riñones y tracto gastrointestinal. Cuando la proteína espiculada se una a la ECA-2, se forma un complejo que se adhiere a una serinproteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2). A continuación, se presenta un proceso proteolítico que internaliza la ECA-2 y activa la proteína espiculada, facilitando la entrada del virus a la célula diana.[2] Al entrar el virus a la célula se desencadena una respuesta inmune y una cascada inflamatoria iniciada por las células presentadoras de antígeno, mismas que presentan el antígeno a los linfocitos Th1 y liberan interleucina-12, que estimula aún más a los linfocitos Th1. A su vez, los linfocitos Th1 estimulan a los linfocitos Tk, que atacarán a las células que contienen el virus. Los linfocitos Th1 también activan a los linfocitos B que producirán los anticuerpos específicos contra el virus.[2]

El pulmón es un órgano vulnerable a la infección por SARS-CoV-2 ya que el 83% de la expresión celular de ECA-2 se encuentra en las células alveolares tipo 2.[3] Es importante mencionar que la ECA-2 se expresa ampliamente en la superficie luminal de las células del intestino, lo que sugiere que el tracto digestivo puede ser un sitio mayor de entrada para SARS-CoV-2, lo que tiene implicaciones en la transmisión fecal-oral.[3]

El sistema cardiovascular puede verse afectado de las siguientes maneras:[4,5]

1. Daño miocárdico directo: el SARS-CoV-2 ingresa a la célula a través de la ECA-2, la cual se encuentra expresada en gran cantidad en el tejido miocárdico y pulmonar. La ECA-2 es un homólogo de la ECA, misma que actúa como regulador esencial de la función cardíaca.[6]
2. Inflamación sistémica: el COVID-19 causa una respuesta inflamatoria severa por una tormenta de citocinas que puede llegar a producir falla orgánica múltiple.
3. Ruptura de placa y trombosis coronaria: la inflamación sistémica, así como el aumento del estrés parietal secundario al flujo coronario asentado, pueden condicionar ruptura de la placa de ateroesclerosis y, como desenlace, ocasionar un infarto agudo al miocardio. Otro factor importante es el estado protrombótico creado por la inflamación sistémica.
4. Alteración en la relación aporte-demanda miocárdico: el incremento de la demanda cardiometabólica secundaria a la infección sistémica se asocia a la hipoxia causada por la falla respiratoria; esto provoca un desbalance de la relación aporte-demanda que genera una lesión miocárdica aguda.
5. Efectos adversos de los tratamientos: algunos antivirales y los corticoesteroides tienen efectos adversos sobre el sistema cardiovascular.
6. Desequilibrio hidroelectrolítico: las alteraciones electrolíticas pueden ocurrir en cualquier enfermedad sistémica crítica y precipitar arritmias, especialmente en pacientes con enfermedades cardiacas de base. Existe particular interés con la hipocalemia debido a la interacción del COVID-19 con el sistema renina-angiotensina-aldosterona.[7]

Papel de las comorbilidades cardiovasculares

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes son más vulnerables a desarrollar COVID-19 y a presentar la enfermedad más severamente, resultados clínicos peores y mal pronóstico. La presencia de diabetes, enfermedad cardio-cerebrovascular e hipertensión se asocia al doble de riesgo de sufrir la variante más agresiva de la enfermedad o de requerir atención en una unidad de cuidados críticos.[8] El registro del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China reportó que la mortalidad por COVID-19 es de 2.3%; sin embargo, la mortalidad aumenta de acuerdo con la comorbilidad del paciente: para hipertensión arterial es de 6%, para diabetes mellitus tipo 2 es de 7.3% y para enfermedad cardiovascular del 10.5%.8 Estas tasas de mortalidad no aplican para la población global y pueden variar por región.[9]

En nuestro país, el porcentaje de letalidad es mayor en pacientes con las comorbilidades más asociadas a enfermedad cardiovascular (Cuadro I).[10] Al igual que en el resto de los países, la letalidad es mayor en hombres. Otros factores asociados a mayor letalidad son la edad y la institución del sistema de salud donde se atienda a los pacientes (Cuadro I).[10]

Cuadro I. Factores asociados a letalidad por COVID-19 en México

Comorbilidad	Porcentaje de letalidad (%)
Enfermedad renal crónica	33.0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	30.6
Diabetes	23.0
Inmunosupresión	22.2
Hipertensión arterial sistémica	21.5
Obesidad	4.2
Tabaquismo	12.4
Asma	8.6
Institución de asistencia	**Porcentaje de letalidad (%)**
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE)	17.1
Servicios estatales de salud	14.5
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)	12.6
Petróleos Mexicanos (PEMEX)	10.3
Institutos y hospitales federales	9.6
Medicina privada	5.9
Secretaría de Marina	4.5
Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA)	2.6
Sexo	**Porcentaje de letalidad (%)**
Mujer	8.2
Hombre	13.0
Grupo de edad (en años)	**Porcentaje de letalidad (%)**
0 a 9	3.1
10 a 19	0.8
20 a 29	1.2
30 a 39	2.9
40 a 49	7.5
50 a 59	14.0
60 a 69	23.2
70 a 79	30.8
80 a 89	34.4
90 y más	33.9

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en México y el mundo.[11,12] Durante la pandemia por SARS-CoV-2 muchos pacientes han dejado de acudir a sus consultas de seguimiento, son más propensos a abandonar o tomar con mayor irregularidad su tratamiento, lo que, en conjunto, aumentará su riesgo de descompensación. Además, presentan aumento del estrés provocado por factores como: pérdida del empleo, problemas financieros, cambios en la realización de actividad física, deceso o enfermedad de un ser querido, conflictos intrafamiliares, ansiedad, depresión y aumento del consumo de sustancias de abuso. El aumento del estrés físico y psicológico se ha asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares agudos.[13,14]

Aunado a esto, las infecciones respiratorias también se asocian a un aumento en el riesgo de infarto agudo al miocardio (IAM).[15,16,17] Considerando todos estos factores, se esperaría un aumento en la incidencia de IAM durante la pandemia. Resulta necesario, entonces, establecer guías de manejo de estos pacientes, que consideren la escasez de recursos a la que nos enfrentamos y busquen reducir el riesgo de contagio y propagación del virus.

Sin embargo, en algunos países se ha detectado que la pandemia ha tenido un efecto contrario en la incidencia de pacientes atendidos con eventos coronarios agudos. En 73 centros de España se reportó una disminución del 40% de los cateterismos por IAM-CEST, asimismo, se redujeron 56% los cateterismos diagnósticos y 48% los cateterismos terapéuticos.[18] En nueve centros de alto volumen de intervenciones cardiacas percutáneas en Estados Unidos se ha reportado la reducción de 38% de los cateterismos por IAM-CEST.[19] En 17 hospitales de Austria se reportó una disminución de 39.4% en las admisiones por síndromes coronarios agudos.[20] En un centro en Hong Kong se reportó aumento de la media de los tiempos de atención a los pacientes con IAM-CEST durante la pandemia: el promedio del tiempo entre el inicio de síntomas y el primer contacto con atención médica aumentó de 82.5 a 318 minutos, y el promedio del tiempo puerta-balón aumentó de 84.5 a 110 minutos.[21] Lo primero se atribuyó a que los pacientes tardan en acudir a los servicios de urgencias por temor a contagiarse de SARS-CoV-2 y porque no quieren saturar los servicios médicos. Lo segundo se asoció a que, una vez ingresado el paciente, se le realizan más estudios para descartar COVID-19 y el equipo del laboratorio de cateterismo tarda en colocarse el equipo de

protección personal y en adecuar la sala para el procedimiento.[21]

En México aún no contamos con reportes científicos sobre el efecto de la pandemia en la atención al IAM, pero esperamos un efecto similar, dadas las condiciones de nuestro sistema de salud.

Diagnóstico

A continuación presentamos las herramientas diagnósticas para IAM-CEST durante la pandemia por COVID-19, recomendadas por la Sociedad Mexicana de Cardiología Intervencionista (SOCIME) y las principales sociedades internacionales.[21,22,23,24]

1. Clínica: debe realizarse un interrogatorio y exploración como lo estipulan las guías y artículos sobre IAM-CEST publicados antes de esta contingencia, cuidando que se reduzca el tiempo de exposición con el paciente para reducir el riesgo de contagio.[23,25]
2. Electrocardiograma de 12 derivaciones: elemento esencial en el abordaje diagnóstico de los pacientes con infarto agudo al miocardio; sin embargo, debe tenerse en consideración la alta prevalencia de miocarditis en esta pandemia por COVID-19 que puede semejar electrocardiográficamente un infarto.
3. Biomarcadores de daño miocárdico: deben interpretarse con alto juicio clínico, ya que la forma de presentación cardiovascular más prevalente en la infección por COVID-19 es el daño miocárdico por otros mecanismos diferentes a los observados en el infarto agudo al miocardio.
4. Ecocardiograma: debido a las diversas alteraciones electrocardiográficas ocasionadas por COVID-19 que pueden crear confusión diagnóstica, el ecocardiograma permite orientar el diagnóstico al observar alteración en la movilidad segmentaria compatible con isquemia. Por lo tanto, esta herramienta adquiere mayor peso en los pacientes con infarto agudo al miocardio y COVID-19. En los pacientes en los que el diagnóstico de IAM-CEST es poco claro debido a síntomas atípicos, elevación difusa del ST o hallazgos electrocardiográficos atípicos, está indicado realizar una evaluación no invasiva. La intención de esta evaluación es estratificar el riesgo para COVID-19 en el futuro y evaluar específicamente la oclusión trombótica de las coronarias frente a otras patologías. Se sugiere realizar ecocardiografía en el punto de atención (POCUS, por sus siglas en inglés) o una evaluación ecocardiográfica tradicional para evaluar alteraciones en la movilidad de las paredes que puedan correlacionarse con los cambios electrocardiográficos.[23]
5. Angiotomografia coronaria: es una herramienta rápida y no invasiva que puede confirmar o excluir la presencia de enfermedad coronaria como causa de los síntomas. Este estudio agiliza el proceso de confirmación o descarte, acorta el tiempo de estancia hospitalaria, disminuye tanto el uso de insumos como el de las salas de hemodinamia, además de acortar la exposición al contagio del personal que participa en salas de hemodinamia.[22,24] La angiotomografía coronaria debe ser considerada en casos en que los hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos son divergentes.[23] Así también en pacientes con COVID-19, dolor torácico y elevación de troponinas para descartar enfermedad arterial coronaria, miocarditis, pericarditis o enfermedad de Takotsubo, para evitar un cateterismo innecesario si se descarta enfermedad coronaria. La angiotomografía coronaria proporciona también una vista de las estructuras pulmonares, lo que resulta relevante para descartar complicaciones en pacientes con COVID-19. Se prefiere realizar angiotomografías sin gatillado electrocardiográfico.[26]
6. Resonancia magnética: permite diferenciar miocarditis, infarto de miocardio con arterias coronarias no obstructivas (MINOCA, por sus siglas en inglés) y lesión miocárdica aguda. Las guías de la Sociedad Europea de Radiología Cardiovascular (ESCR) sugieren un protocolo rápido y enfocado para la evaluación cardiaca con secuencias CINE para evaluación funcional, edema para detección de lesión miocárdica aguda, mapeo en T1 y reforzamiento tardío con gadolinio para descartar causas isquémicas y no isquémicas de lesión miocárdica.[26]

Tratamiento

Durante esta pandemia, hacer el balance entre una emergencia cardiovascular y el control de COVID-19 se ha convertido en un reto global. Para los pacientes con infarto agudo al miocardio con COVID-19 se debe asegurar un entorno médico eficiente en paralelo con una terapia de repercusión efectiva.

La Sociedad Española de Cardiología recomienda continuar con intervención coronaria percutánea (ICP) primaria como la estrategia de reperfusión preferida en pacientes que se presentan dentro de las primeras 12 horas desde el inicio de los síntomas; esta estrategia disminuye la mortalidad, el reinfarto, el ictus y las complicaciones mecánicas, en comparación con la fibrinólisis.[24] Además, un porcentaje importante de pacientes tratados mediante angioplastia primaria pueden ser

dados de alta de manera precoz y sin necesidad de posteriores exploraciones invasivas para simplificar su abordaje. Esto disminuye la estancia hospitalaria y la congestión del sistema sanitario. Sin embargo, hay algunas consideraciones que deben hacerse durante la pandemia:

1. Los tiempos de traslado pueden aumentar.
2. Desinfectar las unidades de traslado (ambulancias) también causa retrasos para recibir la atención.
3. El traslado de un paciente con infección activa por COVID-19 puede desencadenar contagios a otros pacientes, personal de salud y al resto del equipo hospitalario.
4. En pacientes críticos con un infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST con diagnóstico de COVID-19 establecido, el tratamiento intervencionista podría no aportar beneficio clínico.

Aun con estas consideraciones, la Asociación de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología recomienda que la angioplastia primaria sea la estrategia de reperfusión preferida en la mayoría de los casos.[24]

Únicamente se recomienda fibrinólisis para casos diagnosticados en centros sin capacidad de angioplastia primaria que cumplan una de las siguientes condiciones:[24]

1. Tiempo estimado para la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) primaria mayor a 120 minutos.
2. Pacientes con COVID-19 con mala situación clínica que dificulte el traslado.
3. Pacientes con COVID-19 con bajo riesgo hemorrágico y síntomas de menos de 3 horas de evolución.

Después de la trombólisis se considerará el traslado a un centro con sala de hemodinamia según la situación clínica del paciente y la disponibilidad de camas de cuidados intensivos en el centro de destino. Como norma general, se recomienda no trasladar a pacientes con reperfusión demostrada y buena evolución clínica.

Tras la angioplastia primaria, se recomienda devolver a cada paciente a su centro, aunque se deberá individualizar en cada caso, según la situación clínica de cada paciente y la disponibilidad de camas de cada centro.

Consideraciones especiales:[24]

1. En pacientes con muerte súbita por su situación clínica, la liberación de microgotas implica alto riesgo de contagio a profesionales sanitarios si están infectados, pero a la vez, son muy vulnerables si no lo están. Por lo tanto, se aconseja no realizar angiografía inmediata en estos pacientes.
2. En pacientes con enfermedad multivascular o en choque cardiogénico, se recomienda tratar solo la arteria responsable y dejar para un segundo tiempo, cuando termine la pandemia, las lesiones restantes. Por otro lado, en los pacientes en los que sea clara la necesidad de revascularización completa en el ingreso, se recomienda valorar la conveniencia de tratar todas las lesiones en el mismo procedimiento si están en fase aguda.
3. En caso de que la intubación sea necesaria y sea posible, se debe realizar antes de la llegada a la sala de hemodinamia en condiciones más favorables para poder cumplir todas las recomendaciones de prevención.

La trombólisis fue el primer tratamiento de reperfusión que se utilizó para el manejo de los IAM-CEST, la fibrinólisis continúa siendo la estrategia de reperfusión en algunas zonas aisladas por el difícil acceso a un tratamiento de intervención coronaria. En los Estados Unidos de América, el 13% de los IAM-CEST se trata con trombólisis.[27]

En el estudio STREAM, se aleatorizaron pacientes que recibían trombolítico más PCI después de 6-24 horas frente a ICP en las primeras 3 horas de inicio de síntomas; la media en la diferencia de tiempo, entre la administración de fibrinolítico e ICP fue de 78 minutos o más.[28] Los desenlaces de muerte, choque, insuficiencia cardiaca y reinfarto fueron similares en ambos grupos. La necesidad de angiografía coronaria en el brazo de fibrinólisis fue de 36% y la mortalidad fue menor a 5% en ambos grupos. La hemorragia intracraneana fue mayor en el grupo de fibrinólisis (1% frente a 0.5%, $p = 0.02$).

El tiempo para realizar ICP durante la pandemia por COVID-19 ha aumentado, incluso en los pacientes negativos para COVID-19.[21] El equipo del laboratorio de cateterismo requiere más tiempo para la colocación del equipo de protección personal y realiza sus tareas usuales en mayor tiempo. En este contexto, la trombólisis mitiga los retrasos del sistema. Un tiempo puerta-aguja de 30 minutos es una meta más alcanzable que un tiempo puerta-balón de 90 minutos.

El beneficio de la ICP para disminuir la mortalidad se pierde si el tiempo puerta-balón se retrasa más de una hora, comparado con el tiempo puerta-aguja de la fibrinólisis.[29] Por lo tanto, el tiempo de reperfusión puede ser más importante que el modo de reperfusión.

Los recursos utilizados en la trombólisis y la ICP son diferentes. Un bolo de fibrinolítico es sencillo de administrar, por lo que es una mejor elección frente al retraso inevitable y los requisitos intensivos de la ICP en la era del COVID-19. Además, los pacientes con IAM-CEST con COVID-19 pierden la ventaja de menor tiempo de hospitalización con ICP, por el tiempo que requieren de estancia intrahospitalaria para el tratamiento de COVID-19. Por último, los pacientes que se trataron con trombólisis de manera inicial, podrían completar su manejo con la estrategia fármaco-invasiva durante el periodo de convalecencia (o después de haber descartado COVID-19 en un caso sospechoso), reduciendo así, el riesgo de infección en el personal médico.[29]

Las recomendaciones emitidas por *Pekin Union Medical College Hospital* para el manejo del infarto agudo al miocardio en este brote de COVID-19 se mencionan a continuación:[30]

1. Capacitar a todo el personal de los servicios de urgencias, cardiología, radiología y cardiología intervencionista para el reconocimiento temprano de COVID-19, conocer las medidas de desinfección y el equipo de protección personal (EPP) que debe usarse al tratar pacientes con sospecha de COVID-19.
2. La trombólisis intravenosa de emergencia es el tratamiento de primera elección para IAM-CEST. En todo momento deben protegerse el equipo médico y los otros pacientes, sin perder de vista el principio "*tiempo es miocardio*".
3. Para pacientes con IAM-CEST más COVID-19 confirmado:
   - Se inicia aislamiento de manera inmediata.
   - Se evalúan contraindicaciones para recibir trombolítico.
   - Si no tiene contraindicaciones, debe ser sometido a trombólisis de inmediato (meta de tiempo < 30 minutos de tiempo puerta-aguja).
   - Si tiene contraindicaciones, debe trasladarse a la institución médica designada para atender enfermedades infecciosas y deber valorarse el riesgo-beneficio de realizar ICP primaria solo a la arteria culpable.
4. Para pacientes con IAM-CEST y sospecha de COVID-19 (definida como fiebre, síntomas respiratorios y/o asociación epidemiológica a otros casos de COVID-19 o áreas de transmisión):
   - El paciente debe ser trasladado de manera inmediata.
   - Se debe notificar al servicio de infectología y se deben realizar estudios sanguíneos de rutina, proteína C reactiva y prueba detección de coronavirus por exudado faríngeo/esputo o muestra sanguínea, y se debe realizar tomografía axial computarizada (TAC) de tórax para confirmar o descartar COVID-19.
   - Deben evaluarse de inmediato las contraindicaciones para recibir trombolítico. Si no tiene contraindicaciones, el paciente debe ser sometido a trombólisis de manera inmediata (meta de tiempo: menos de 30 minutos de tiempo puerta-aguja).
   - Si tiene contraindicaciones para trombólisis, el paciente debe ser trasladado a la institución médica designada para tratar enfermedades infecciosas y se deberá valorar el riesgo-beneficio de realizar ICP primaria solo a la arteria culpable.
   - Si se confirma COVID-19 después de la trombólisis, el paciente debe ser trasladado a la institución médica designada para tratar enfermedades infecciosas para continuar su tratamiento.
   - Si se descarta COVID-19 u otras enfermedades infecciosas después de la trombólisis, el paciente debe ser transferido a la unidad de cuidados coronarios (UCC) y, dependiendo de su estado clínico, se podrá considerar tratamiento intervencionista solo a la arteria responsable o tratamiento farmacológico intensivo.
5. Si se puede descartar COVID-19 por un grupo experto en una hora o menos, y la probabilidad de COVID-19 es baja, deben evaluarse dos esquemas:
   - Monitorear de manera estrecha y realizar ICP primaria a la arteria responsable, solo después de descartar COVID-19.
   - O, proceder con la trombólisis en ese sitio y tomar decisiones de tratamiento después de considerar el riesgo-beneficio. Durante la trombólisis deben revisarse los electrocardiogramas, el ecocardiograma y la radiografía de tórax. Después de la trombólisis, se debe revisar si existen criterios de reperfusión y se debe realizar TAC de tórax inmediatamente.
6. Para pacientes con Infarto agudo al miocardio con riesgo bajo de COVID-19 (definido como ausencia de fiebre, ausencia de síntomas respiratorios, ausencia de exposición epidemiológica con otros casos COVID-19 o áreas de transmisión):
   - Deben realizarse estudios sanguíneos de rutina, electrocardiograma, TAC de tórax (en lugar de TAC de tórax, se puede realizar radiografía de tórax en

los pacientes con trastornos del movimiento o factores incontrolables), enzimas cardiacas y ecocardiograma de manera inmediata.
- Debe solicitarse interconsulta a un infectólogo de manera urgente, para valorar la necesidad de enviar muestras de exudado faríngeo, esputo o sangre en busca de SARS-CoV-2.
- Si el infectólogo considera que no es necesario enviar muestras, el paciente debe ser transferido de inmediato a la sala de hemodinamia para una intervención coronaria de emergencia, y tratar solo la arteria responsable o debe ser transferido a la UCC, después de la trombólisis intravenosa.
- Si el infectólogo considera indispensable enviar muestras para la detección de SARS-CoV-2, el paciente debe ser sometido inmediatamente a trombólisis en ese sitio, si no existen contraindicaciones. Las muestras deben ser enviadas después de iniciada la trombólisis. Después de la trombólisis, se debe valorar el traslado del paciente a la UCC o a la institución médica designada para tratar enfermedades infecciosas.
- Si el paciente tiene contraindicaciones para ser sometido a trombólisis, se debe esperar a tener el resultado de laboratorio para COVID-19.
- Los pacientes en los que se excluye COVID-19 deben ser trasladados de inmediato a sala de hemodinamia para tratamiento coronario intervencionista, solo de la arteria responsable.
- Los pacientes diagnosticados con COVID-19 deben ser trasladados a la institución médica designada para tratar enfermedades infecciosas.

Cabe mencionar que estas fueron de las primeras guías en publicarse, por lo que las recomendaciones de otras sociedades internacionales han cambiado conforme ha avanzado la pandemia.

El 13 de abril de 2020 se publicó un artículo en la revista *Circulation* donde se menciona que la trombólisis es una estrategia que elimina el retraso en la reperfusión que implica realizar una ICP durante la pandemia,[31] aunque es un tratamiento subestimado en la era de la angioplastia primaria. Al mismo tiempo, la trombólisis optimiza recursos para los sistemas de salud y disminuye el riesgo de infección entre el personal de la sala de hemodinamia, lo que hace sopesar de manera más favorable el uso de fibrinolíticos.

Por otro lado, en los centros que experimentan escasez de personal, la fibrinólisis es la opción de reperfusión si el centro es incapaz de proporcionar una ICP primaria de manera segura y sostenible.

Cuando se considere el traslado de un paciente a la sala de hemodinamia, se debe observar todo el panorama de implicaciones y no solo la dicotomía de riesgo-beneficio del paciente o la preferencia del operador.

El 20 de abril de 2020 se publicó en la revista JACC, un consenso de la Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares, el Colegio Americano de Cardiología y el Colegio Americano de Médicos de Urgencias, sobre el manejo del IAM-CEST durante la pandemia por COVID-19.[23] En este documento, se enfatiza que:

1. En los pacientes con IAM-CEST definitivo:
- Se deben implementar de forma rutinaria las pruebas rápidas para detección con SARS-CoV-2, si están disponibles.
- La ICP primaria es el tratamiento de elección en los pacientes con IAM-CEST definitivo dentro de los primeros 90 minutos de presentación.
- Después de la ICP primaria a la arteria responsable, si es clínicamente seguro y si está indicado, deben tratarse las demás arterias no relacionadas al infarto agudo en el mismo procedimiento. Esto, para reducir la exposición del personal de la sala de hemodinamia.
- Cuando no se pueda realizar ICP primaria, se debe considerar la estrategia farmacoinvasiva.

2. En los pacientes con posible IAM-CEST:
- Debe realizarse ecocardiograma convencional o POCUS para detectar alteraciones en la movilidad de las paredes, electrocardiogramas seriados y radiografía de tórax portátil.
- Debe considerarse miocarditis por COVID-19.
- El equipo médico deberá tomar la decisión de realizar angiotomografía coronaria o activar la sala de hemodinamia.

3. En los pacientes con IAM-CEST en centros sin ICP:
- Se recomienda el abordaje farmacoinvasivo.
- La fibrinólisis debe realizarse dentro de los primeros 30 minutos de diagnóstico, si el centro de ICP más cercano se encuentra a más de 120 minutos.
- Debe transferirse a un centro con ICP de rescate cuando sea necesario.

4. En los pacientes con paro cardiaco fuera del hospital:
- Debe considerarse la activación de la sala de hemodinamia si persiste la elevación del ST en el electrocardiograma y existen alteraciones de la movilidad de las paredes en el ecocardiograma.
- En pacientes sin elevación del ST no se recomienda un abordaje invasivo temprano, a menos de que

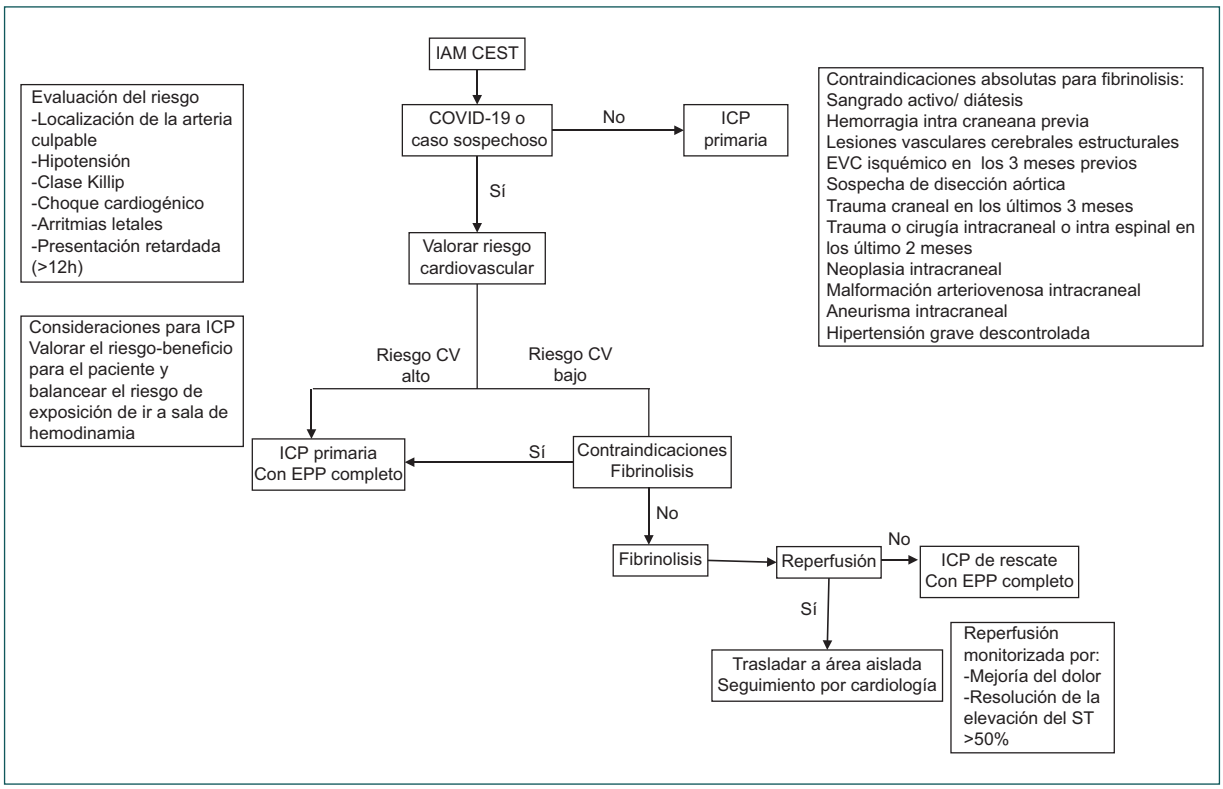


Figura 1. Algoritmo propuesto para tratamiento de reperfusión en IAM-CEST definitivo en COVID-19.
IAM-CEST definitivo: Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST determinado por clínica, electrocardiograma, enzimas cardiacas, ecocardiograma o angiotomografía; ICP: Intervención coronaria percutánea; COVID-19: Enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2; EPP: Equipo de protección personal; EVC: Evento vascular cerebral; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UCC: Unidad de Cuidados Coronarios.

presenten inestabilidad hemodinámica, que persista la sospecha alta de una oclusión coronaria aguda y que el equipo multidisciplinario concuerde.

5. En los pacientes con mal pronóstico (pacientes en unidad de cuidados intensivos con afección pulmonar grave o falla multiorgánica y alto riesgo de mortalidad):

– Considerar tratamiento médico compasivo y cuidados paliativos, tomando la decisión entre el equipo médico y los familiares, teniendo en cuenta los deseos del paciente, previo a su internamiento.

Esta publicación propone el siguiente algoritmo de tratamiento (Fig. 1).

En el cuadro II recopilamos los aspectos a considerar al momento de atender a un paciente con IAM-CEST durante la pandemia en nuestro país, tomando en cuenta las recomendaciones de las sociedades nacionales e internacionales.[22,23,24,32]

En el contexto de la pandemia, es importante revisar las interacciones farmacológicas de los medicamentos que más se emplean en los servicios de hemodinamia y cardiología, y los tratamientos actuales para la infección por COVID-19 (Cuadro III).[24,32] Esto resulta de particular importancia pues las interacciones farmacológicas pueden agravarse y complicar el cuadro de los pacientes. Cabe mencionar que la aspirina no tiene interacciones graves con los medicamentos que se emplean contra COVID-19 y que aún no contamos con información suficiente sobre las posibles interacciones con Remdesivir.

Medidas de higiene en la sala de hemodinamia

En marzo de 2020, la Asociación Americana del Corazón (*American Heart Association*), a través de la revista *Circulation*, recomendó que se cumplan a totalidad las recomendaciones[33] que a continuación se enlistan, cuando los pacientes confirmados o con sospecha de COVID-19 tengan alguna de las condiciones cardiovasculares graves que requieran intervención quirúrgica o en sala de hemodinamia de emergencia: infarto agudo

Cuadro II. Elementos implicados en el manejo de IAMCEST durante la pandemia por COVID-19 en México

Estatus de infección por SARS-CoV-2	- Interrogar sobre síntomas de COVID-19 a todos los pacientes - Determinar si el paciente tiene infección por SARS-CoV-2 para evitar contagios, aunque sea asintomático
Riesgo de eventos cardiacos adversos	- Evaluar el riesgo de cada paciente para determinar el tratamiento óptimo de acuerdo con los recursos disponibles
Fase de la pandemia según el área geográfica donde se encuentra el paciente	- Las directrices de manejo cambiarán de manera dinámica, según la ocupación hospitalaria
Sistema de Salud	- El manejo de IAM-CEST durante la pandemia dependerá del protocolo establecido por la institución a la que pertenece cada hospital - El manejo dependerá de la disponibilidad de recursos de cada institución y de cada hospital en particular
Número de salas de hemodinamia	- Los hospitales que cuentan con dos salas de hemodinamia pueden asignar una sala a pacientes con infección confirmada o sospechosa por SARS-CoV-2, y otra a pacientes sin infección para reducir el riesgo de contagio - Los hospitales con una sala pueden tratar de asignar horarios específicos para atender pacientes con y sin infección por coronavirus por separado, de acuerdo con sus posibilidades y la disponibilidad de sus recursos humanos y materiales
Recursos humanos	- El manejo dependerá de la disponibilidad de recursos humanos capacitados en intervención coronaria en cada hospital - Algunos hospitales cuentan con guardias permanentes para atender códigos infarto; mientras que en otros, la disponibilidad del personal es variable. Sin embargo, en algunos centros se ha dispuesto de estos profesionales sanitarios para atender pacientes con COVID-19 - Debe reducirse al mínimo el número de personas en los servicios. Esto se puede lograr asignando guardias - Debe reducirse al mínimo el número de personas que entran a un procedimiento a una sala de cateterismo
Equipo de protección personal	- Debe proporcionarse el equipo de protección necesario a todo el personal - El personal que interviene directamente en el procedimiento debe usar: mascarilla N95 o su equivalente, dos pares de guantes estériles, gorro, bata impermeable y estéril, protección ocular - El personal circulante debe usar: mascarilla N95 o su equivalente, guantes de nitrilo, gorro, bata impermeable, protección ocular - El paciente debe usar mascarilla quirúrgica
Ocupación hospitalaria	- Mientras exista escasez de camas y recursos por la pandemia, deberá acortarse el tiempo de estancia intrahospitalaria de los pacientes sometidos a tratamiento, siempre y cuando su condición clínica lo permita
Limpieza de la sala	- Debe realizarse una limpieza exhaustiva de la sala después de cada procedimiento

al miocardio con inestabilidad hemodinámica, infarto agudo al miocardio sin elevación del ST potencialmente letal con indicación urgente de revascularización, disección aórtica aguda tipo A o tipo B compleja, bradiarritmias complicadas por síncope o inestabilidad hemodinámica que requieran la implantación de un marcapasos o tromboembolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica en donde la trombólisis tenga un alto riesgo de condicionar sangrado intracraneal.

La intervención se debe llevar a cabo en un hospital designado para tratar pacientes con COVID-19.

- La ventilación de la sala se debe realizar con presión negativa.
- El equipo médico debe contar con protección grado 3.
- Se debe contar con aprobación de la comisión local de salud.

Para los pacientes con alguna de las emergencias antes mencionadas, en los que no se puede descartar COVID-19, en una región con baja incidencia de infección, deben seguirse en su totalidad las siguientes recomendaciones:[33,34,35]

- Contar con valoración de un panel de expertos en COVID-19 o un infectólogo.
- Entrar a la sala de hemodinamia o quirófano destinado para pacientes con COVID-19, en donde se deben llevar a cabo procesos de desinfección más

Cuadro III. Interacciones entre fármacos utilizados en hemodinamia y tratamientos utilizados en COVID-19

Fármaco utilizado en hemodinamia	Fármaco utilizado contra COVID-19
Combinaciones contraindicadas	
Clopidogrel con Lopinavir/ritonavir	Disminuye el efecto anticoagulante del clopidogrel aumentando el riesgo de trombos, IAM y eventos vasculares cerebrales
Ticagrelor con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea del ticagrelor, incrementando el riesgo de sangrados que comprometen la vida
Rivaroxabán con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea del rivaroxabán, incrementando el riesgo de sangrados que comprometen la vida
Apixabán con Azitromicina	Aumenta la concentración sanguínea del apixabán, incrementando el riesgo de sangrados que comprometen la vida
Apixabán con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea del apixabán, incrementando el riesgo de sangrados que comprometen la vida
Edoxabán con Azitromicina	Aumenta la concentración sanguínea del edoxabán, incrementando el riesgo de sangrados que comprometen la vida
Edoxabán con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea del edoxabán, incrementando el riesgo de sangrados que comprometen la vida
Eplerenona con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de eplerenona, lo que puede provocar hiperkalemia, lesión renal, parálisis muscular, arritmias y paro cardiaco. Los efectos adversos son más probables en adultos mayores, deshidratación, diabetes, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca
Ivabradina con Litonavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de ivabradina, lo que puede provocar bradicardia y arritmias letales
Ivabradina con hidroxocloroquina	Puede aumentar el riesgo de arritmias potencialmente letales
Amiodarona con Azitromicina	Puede provocar arritmias letales, daño hepático, neumonitis, neuropatía
Amiodarona con Hidroxicloroquina	Puede provocar prolongación del QT
Ranolazina con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de ranolazina, lo que puede provocar arritmias letales
Ranolazina con Hidroxicloroquina	Prolongación del QT
Propafenona con Hidroxicloroquina	Prolongación del QT
Propafenona con Lopinavir/ritonavir	Arritmias potencialmente letales
Flecainida con Hidroxicloroquina	Prolongación del QT
Flecainida con Lopinavir/ritonavir	Arritmias potencialmente letales
Simvastatina con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de simvastatina, lo que puede provocar daño hepático, rabdomiólisis, lesión renal e, incluso, muerte
Atorvastatina con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de simvastatina, lo que puede provocar daño hepático, rabdomiólisis, lesión renal e, incluso, muerte
Interacciones potenciales	
Dabigatrán con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de dabigatrán, por lo que debe vigilarse el riesgo de sangrado y ajustar su dosis
Dabigatrán con Azitromicina	Aumenta la concentración sanguínea de dabigatrán, por lo que debe vigilarse el riesgo de sangrado y ajustar su dosis
Rivaroxabán con Azitromicina	En enfermedad renal crónica aumenta la concentración sanguínea de rivaroxabán, por lo que debe vigilarse el riesgo de sangrado y ajustar su dosis
Rivaroxabán con Tocilizumab	Disminuye la concentración sanguínea de rivoraxabán, por lo que debe vigilarse su efecto terapéutico y el riesgo de trombosis
Warfarina con Azitromicina	Aumenta el riesgo de sangrado. Debe ajustarse la dosis de warfarina con base en el INR
Warfarina con Tocilizumab	Puede disminuir la concentración sanguínea de la warfarina. Debe ajustarse la dosis de warfarina con base en el INR

(*Continúa*)

Cuadro III. Interacciones entre fármacos utilizados en hemodinamia y tratamientos utilizados en COVID-19 *(Continuación)*

Fármaco utilizado en hemodinamia	Fármaco utilizado contra COVID-19
Warfarina con Lopinavir/ritonavir	Se pueden alterar los efectos de la warfarina. Debe ajustarse la dosis de warfarina con base en el INR
Heparina con Azitromicina	Se pueden alterar los efectos de la heparina. Debe ajustarse la dosis de heparina con base en el TTP
Digoxina con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de la digoxina, por lo que debe vigilarse con frecuencia
Digoxina con Hydroxicloroquina	Aumenta la concentración sanguínea de la digoxina, por lo que debe vigilarse con frecuencia
Digoxina con Azitromicina	Aumenta la concentración sanguínea de la digoxina, por lo que debe vigilarse con frecuencia
Ranolazina con Azitromicina	Puede provocar arritmias potencialmente letales
Valsartán con Lopinavir/ritonavir	Puede aumentar la concentración sanguínea de valsartán, por lo que debería ajustarse la dosis
Amlodipino con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de amlodipino, lo que puede provocar arritmias, edema, insuficiencia cardiaca e hipotensión
Amlodipino con Tocilizumab	Disminuye la concentración sanguínea de Tocilizumab, por lo que se debe ajustar la dosis
Diltiazem con Lopinavir/ritonavir	Aumenta el riesgo de arritmias
Nifedipino con Lopinavir/ritonavir	Aumenta el riesgo de arritmias
Nifedipino con Tocilizumab	Disminuye la concentración sanguínea de nifedipino, por lo que se debe ajustar la dosis
Verapamilo con Lopinavir/ritonavir	Aumenta el riesgo de arritmias
Atorvastatina con Azitromicina	Aumenta el daño muscular
Atorvastatina con Hidroxicloroquina	Aumenta la probabilidad de neuropatía
Atorvastatina con Tocilizumab	Disminuye la concentración sanguínea de atorvastatina, por lo que se debe ajustar la dosis
Simvastatina con Azitromicina	Puede provocar daño muscular
Propafenona con Azitromicina	Puede provocar arritmias
Propafenona con Tocilizumab	Disminuye la concentración sanguínea de propafenona, por lo que se debe ajustar la dosis
Lidocaína con Tocilizumab	Disminuye la concentración sanguínea de lidocaína, por lo que se debe ajustar la dosis
Flecainida con Azitromicina	Prolongación del QT
Flecainida con Tocilizumab	Disminuye la concentración sanguínea de flecainida, por lo que se debe ajustar la dosis
Propranolol con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de propranolol, aumentando el riesgo de arritmias
Nebivolol con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de nebivolol, aumentando el riesgo de arritmias
Metoprolol con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de metoprolol, aumentando el riesgo de arritmias
Carvedilol con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de carvedilol, aumentando el riesgo de arritmias
Bisoprolol con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de bisoprolol, aumentando el riesgo de arritmias
Atenolol con Lopinavir/ritonavir	Aumenta la concentración sanguínea de atenolol, aumentando el riesgo de arritmias
Amiodarona con tocilizumab	Disminuye la concentración sanguínea de amiodarona, por lo que se debe ajustar la dosis

rigurosos que los procedimientos estándar y que cumplan a cabalidad con regulaciones para el control de infecciones.
- Que se interrumpa cualquier tipo de ventilación o flujo de aire acondicionado si no hay presión negativa en la sala.
- Que el equipo médico cuente con protección de segundo o tercer grado.

En todos los procedimientos la sala debe contar con desinfección terminal. La luz ultravioleta, la exposición a 56 °C por 30 minutos, los solventes lipídicos como el dietiléter, el etanol al 75%, los desinfectantes con corina o derivados de ácido peracético y cloroformo pueden inactivar efectivamente al SARS-CoV-2; por otro lado, se ha observado que la clorhexidina es inefectiva.

Los requisitos principales incluyen:[36,37,38]
- Usar aerosol de peróxido de hidrógeno (3%) para la desinfección del aire después de la operación.
- Los instrumentos deben limpiarse con una solución desinfectante clorada de 2000 mg/L, y después de 30 minutos, se debe usar agua limpia para lavar los instrumentos.
- Si hay sangre o secreciones sobre el piso, la pared y otras superficies, el material contaminante debe eliminarse por completo antes de rociar aerosol, limpiar el piso y la pared restantes. Se debe limpiar con una solución desinfectante clorada de 2000 mg/L y rociadas con peróxido de hidrógeno al 3% nuevamente si es necesario (o esterilizado con una máquina de desinfección de aire).
- Después de la desinfección, el departamento de infecciones nosocomiales debe ser consultado antes de reutilizar la sala.

Riesgo de infección en el personal de la sala de hemodinamia

El virus SARS-CoV-2 es altamente contagioso, la diseminación depende de la proximidad y es viable en aerosoles y superficies por horas o días.[39] La protección del personal de salud es un tema muy importante, en Italia y España entre el 8 y el 12% de los infectados son profesionales de la salud.[9] Las infecciones no fatales, pero con las que el personal médico debe permanecer en cuarentena, pueden diezmar los equipos de atención clínica. En el contexto del largo periodo de incubación del virus y la duración de la pandemia, la ausencia de proporción significativa de cardiólogos intervencionistas y del personal técnico de la sala de hemodinamia, puede tener consecuencias más graves en los sistemas de salud.[31]

Perspectiva de los autores

La principal estrategia de reperfusión coronaria en el contexto de un infarto agudo al miocardio hasta este momento es la ICP, ya que reduce los tiempos de hospitalización, complicaciones mecánicas, mortalidad y eventos cardiovasculares futuros. Sin embargo, la ICP primaria debe realizarse, estrictamente, bajo los lineamientos de protocolos internacionales de protección ante COVID-19. Lo anterior implica contar con un equipo multidisciplinario adiestrado en el tema de la infección por SARS-CoV-2, insumos necesarios de protección para el personal hospitalario, pacientes y áreas hospitalarias, así como medidas de desinfección de acuerdo con los lineamientos internacionales. Si se realiza ICP primaria a un paciente con COVID-19 sin estas condiciones de protección, la salud del personal hospitalario y de otros pacientes puede verse gravemente comprometida, lo que aumentaría costos y tiempos de atención de las unidades médicas.

Ante el escenario de no contar con medidas de protección óptimas, la trombólisis toma lugar como estrategia de reperfusión de primera línea, pues minimiza el riesgo de exposición del personal hospitalario y cumple con las características de no retrasar el tiempo de reperfusión, a expensas de, probablemente, aumentar el tiempo de hospitalización del paciente que recibe el tratamiento: hasta el 50% de las trombólisis requerirán ICP de rescate.[23] Esto puede resultar contraproducente en un contexto de escasez de camas hospitalarias y de terapia intensiva.

No existe consenso entre las diferentes sociedades cardiológicas sobre la decisión de trasladar a un paciente sometido a estrategia farmacoinvasiva, pues depende de múltiples factores (personal capacitado, salas de hemodinamia destinadas a pacientes con COVID-19, camas de unidad coronaria/unidad intensiva disponibles) que deben ser tomados en cuenta de acuerdo con cada centro.

La experiencia con la que se cuenta sobre COVID-19, en la mayoría de las especialidades, es muy escasa y debe individualizarse en cada área de trabajo. Esta opinión médica, así como las publicaciones existentes, puede y debe estar sujeta a cambios que perfeccionen o cambien los lineamientos, cuando se cuente con mayor experiencia y evidencia científica a nivel mundial.

Declaración de conflicto de intereses

los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382:1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Rabi F, Al Zoubi M, Kasasbeh G, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: what we know so far. Pathogens. 2020;9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
3. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting Enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(4):586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
4. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. Eur Heart J. 2020;41(19):1798-1800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa231.
5. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Clin Res Cardiol. 2020;109:531-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
6. Prabakaran P, Xiao X, Dimitrov D. A model of the ACE2 structure and function as a SARS-CoV receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2004; 314(1):235-41. doi: 10.1016/j.bbrc.2003.12.081.
7. Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China. JAMA Netw Open. 2020;3(6):e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122.
8. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease Control and prevention. JAMA. 2020;323 (13):1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
9. The World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Disponible en: https://www. who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/?gclid=Cj0KCQjwz4z3BRcgARIs AES_OVe0WaFxgoLFq-6cYthBOQhvNm_5Bz_sqWxmFnShgTI-5kRApw-5zAR-MaAg8bEALw_wcB
10. Departamento de Salud Pública de la Facultad de Medicina de la UNAM. Boletín sobre COVID-19, salud pública y epidemiología. 2020;1(3). Disponible en: http://dsp.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2013/12/COVID-19-No.3-00-Bolet%C3%ADn-completo.pdf
11. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Indicadores Sociodemográfícos en la República Mexicana 2018. Ciudad de México, México: INEGI; 2019. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/app/indicadores/?ind=6204482262 and tm=6#divF-V6204482233#D6204482262
12. The World Health Organization. Mortality Data Base. Ginebra, Suiza: WHO; 2019. Disponible en: https://www.who.int/healthinfo/mortality_data/en
13. Mittleman MA, Mostofsky E. Physical, psychological and chemical triggers of acute cardiovascular events: Preventive strategies. Circulation. 2011;124(3):346-54. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.968776.
14. Dimsdale JE. Psychological stress and cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2008;51(13):1237-46. doi: 10.1016/j.jacc.2007.12.024.
15. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, Marinich IG, Kiselev OI, Lobzin YV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: Results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. Eur Heart J. 2007;28(10):1205-10. doi: 10.1093/eurheartj/ehm035.
16. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Carnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. N Engl J Med. 2018;378(4):345-353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090.
17. Blackburn RM, Zhao H, Pebody R, Hayward A, Warren-Gash C. Laboratory-confirmed respiratory infections as predictors of hospital admission for myocardial infarction and stroke: time-series analysis of English data for 2004–2015. Clin Infect Dis. 2018;67:8-17. doi: 10.1093/cid/cix1144.
18. Rodríguez-Leora O, Cid-Álvarez B, Ojeda S, Martín-Moreiras J, Rumoroso JR, López-Palop R, et al. Impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la actividad asistencial en cardiología intervencionista en España. REC Interv Cardiol. 2020;2:82-89. doi: https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000120
19. Garcia S, Albaghdadi MS, Meraj PM, Schmidt C, Garberich R, Jaffer FA, et al. Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020;75(22):2871-2872. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.011.
20. Metzler B, Siostrzonek P, Binder RK, Bauer A, Reinstadler SJ. Decline of acute coronary syndrome admissions in Austria since the outbreak of COVID-19: the pandemic response causes cardiac collateral damage. Eur Heart J. 2020;41(19):1852-1853. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa314.

21. Tam C-CF, Cheung KS, Lam S, Wong A, Yung A, Sze M, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13(4):e006631. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631.
22. Piña-Reyna Y, García-Rincón A, Ortiz-Fernández PH, Alcocer-Gamba MA, Gutiérrez-Fajardo P, Merino-Rajme JA, et al. Atención de la cardiopatía isquémica en salas de cateterismo durante la contingencia sanitaria por pandemia de COVID-19. Recomendaciones de la Sociedad de Cardiología Intervencionista de México (SOCIME). REC Interv Cardiol. 2020. doi: https://doi.org/10.24875/RECIC.M20000123
23. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP, Messenger JC, Rao SV, Grines C, et al. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: a consensus statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). Catheter Cardiovasc Interv. 2020. doi: 10.1002/ccd.28946.
24. Romaguera R, Cruz-González I, Ojeda S, Jiménez-Candil J, Calvo D, García-Seara J, et al. Consideraciones sobre el abordaje invasivo de la cardiopatía isquémica y estructural durante el brote de coronavirus COVID-19. Documento de consenso de la Asociación de Cardiología Intervencionista y la Asociación de Cardiopatía Isquémica de la Sociedad Española de Cardiología. REC Interv Cardiol. 2020; 2: 106-111. doi: https://doi.org/10.24875/RECICE.M20000116
25. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment Elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment wlevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
26. Beitzke D, Salgado R, Francone M, Kreitner KF, Natale L, Bremerich J, et al. Cardiac imaging procedures and the COVID-19 Pandemic: recommendations of the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). Int J Cardiovasc Imaging. 2020;1-10. doi: 10.1007/s10554-020-01892-8.
27. Roe MT, Messenger JC, Weintraub WS, Cannon CP, Fonarow GC, Dai D, et al. Treatments, trends, and outcomes of acute myocardial infarction and percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. 2010;56:254-263. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.008.
28. Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P, Wilcox R, Danays T, Lambert Y, et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction. N Engl J Med. 2013;368:1379-1387. doi: 10.1056/NEJMoa1301092.
29. Nallamothu BK, Bates ER. Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything? Am J Cardiol. 2003;92:824-826. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00891-9
30. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, Chai WZ. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. Eur Heart J. 2020;41(19):1791-1794. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa258.
31. Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA, Kumbhani DJ. Reperfusion of STEMI in the COVID-19 Era - Business as Usual? Circulation. 2020;141:1948-1950. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122.
32. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. Sophia Antipolis, France: ESC; 2020. Disponible en: https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance
33. Han Y, Zeng H, Jiang H, Yang Y, Yuan Z, Cheng X, et al. CSC Expert Consensus on principles of clinical management of patients with severe emergent cardiovascular diseases during the COVID-19 epidemic. Circulation. 2020;141:e810-e816. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047011
34. National Health Committee of People's Republic of China. Regulation for prevention and control of healthcare associated infection of airborne transmission disease in healthcare facilities. Beijing, China: NHCPRC; 2016. Disponible en: http://en.nhc.gov.cn/index.html
35. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. Ginebra, Suiza: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/10665-331495
36. National Health Committee of the People's Republic of China. Basic Rules on infection prevention and control in medical institution (Trial Edition). Beijing, China: NHCPRC; 2019. Disponible en: http://en.nhc.gov.cn/index.html
37. National Health Committee of the People's Republic of China. Chinese Clinical guideline for COVID-19 diagnosis and treatment (5th Edition). Beijing, China: NHCPRC; 2020. Disponible en: http://en.nhc.gov.cn/index.html
38. Yang Q, Liu Q, Xu H, Lu H, Liu S, Li H. Imaging of Coronavirus Disease 2019: A Chinese Expert Consensus Statement. Eur J Radiol. 2020;127:109008. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109008
39. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson B, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020; 382:1564-1567. Doi: 10.1056/NEJMc2004973.

Cómo citar este artículo:

García-Esquivel MA, Huerta-Liceaga F, Martínez-Garzón LA, Sandoval-Espadas RA, Salame-Khouri L. Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en época de COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S268-281.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

COVID-19 en pacientes oncológicos pediátricos: riesgo de infección, vigilancia y contención

COVID-19 in pediatric cancer patients: risk of infection, surveillance and containment

Juan Manuel Mejía-Aranguré[1] Ana Paola Ocampo-Aguilar[2] y Gabriela Edid-Jaris[2]*

Resumen

La enfermedad del coronavirus del 2019 (COVID-19) continúa afectando a las personas a lo largo del planeta debido a su alta tasa de contagio. Los pacientes afectados por la enfermedad que reciben tratamientos inmunosupresores corren el riesgo de desarrollar los aspectos más graves de la COVID-19. Entonces, ¿cómo afecta este nuevo coronavirus a los pacientes oncológicos pediátricos que están constantemente inmunosuprimidos? ¿Cómo es posible disminuir el riesgo de contagio en los departamentos de oncología y hematología? Realizamos una síntesis de un par de artículos importantes sobre el tema.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Neoplasias; Incidencia; Epidemiología; Enfermedades Hematológicas; Plan de Control*

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) continues to affect people throughout the planet due to its high contagion rate. Patients affected by the disease who received immunosuppressive treatments are at risk of developing the most serious aspects of COVID-19. So how does this new coronavirus affect pediatric cancer patients who are constantly immunosuppressed? How is it possible to reduce the risk of contagion in the oncology and hematology departments? We synthesized a couple of important articles on the subject.

Keywords: *Coronavirus Infections; Neoplasms; Incidence; Epidemiology; Hematologic Diseases; Control Plan*

A pesar de que para el 17 de junio de 2020 se había reportado en México[1] la cantidad de 154 863 casos confirmados y 18 310 fallecidos, y en el mundo[2] se había alcanzado la cifra de 8 061 550 casos con 440 290 muertes, la incidencia de casos pediátricos es extremadamente baja en comparación con los casos en adultos. En una revisión reciente de la literatura sobre el manejo de niños con cáncer infectados por COVID-19, no se encontraron publicaciones en PubMed hasta el 5 de abril de 2020.[3] De hecho, en una publicación reciente en la que se analizan propuestas para desarrollar el manejo de estos pacientes, se reportó que en hospitales de Beijing tampoco se reportaron niños con cáncer infectados con COVID-19.[4]

Sobre la pregunta ¿cómo afecta este nuevo coronavirus a los pacientes oncológicos pediátricos? se debe considerar que los niños con cáncer que están recibiendo quimioterapia inmunosupresora presentan deficiencias cuantitativas y cualitativas en la función de las células T y además en los niveles de inmunoglobulinas,[3] incluso meses después de completar el tratamiento, lo que los hace susceptibles para todo tipo de infecciones. El primer caso de un niño con cáncer infectado de SARS-CoV-2 fue un niño con leucemia

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Investigación en Salud, Área de Vinculación de la Investigación; [2]Universidad Anáhuac México, Campus Norte, Facultad de Medicina, Programa Investiga. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Juan Manuel Mejía Aranguré
E-mail: Juan.mejiaa@comunidad.unam.mx

Fecha de recepción: 13/05/2020
Fecha de aceptación: 18/06/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000139

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S282-284
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

linfoblástica aguda en Wuhan, China. Sus lesiones pulmonares progresaron rápidamente y se necesitó de apoyo ventilatorio.

En la carta publicada por Ruggiero *et al.*,[3] no se encontró ningún artículo con información lo suficientemente relevante sobre la epidemiología o el manejo clínico en niños con cáncer de la enfermedad COVID-19. Tampoco se encontró ningún reporte acerca de muertes en niños con cáncer y COVID-19.

Es interesante e importante para el desarrollo de proyectos de investigación que hasta ahora no se cuente con información suficiente para poder determinar el riesgo de infección ni la incidencia en pacientes pediátricos con cáncer; sin embargo, a falta de una vacuna o un tratamiento específico para COVID-19, la implementación de un sistema de control y contención se ha vuelto una necesidad en todos los servicios clínicos y más aún en servicios de hematología y oncología.

¿Cómo es posible disminuir el riesgo de contagio en los departamentos o servicios de oncología y hematología? Se sugiere un plan estratégico en el que se divida al hospital en cuatro áreas específicas, muy parecidas a las zonas que ahora se conocen en los hospitales COVID-19 en México. Cada una de estas áreas está diseñada para evitar la transmisión y la infección por SARS-CoV-2. Cada una de las áreas designadas debe contar con personal médico que esté actualizado en todo momento con la información más reciente y que pueda realizar revisiones periódicas en busca de posibles casos en sus pacientes.

Se propone que los hospitales que atienden niños con cáncer debieran tener la oportunidad de dividirse en cuatro zonas.[4] La primera zona se designa para la vigilancia y detección de nuevos casos con infección por SARS-CoV-2. A todos aquellos que potencialmente puedan estar infectados, se les vigila hasta que en una consulta médica se les confirme el diagnóstico. La segunda zona será de cuarentena para sospechosos de COVID-19. Cada paciente será aislado en sus habitaciones hasta que se tenga el diagnóstico definitivo. Para tratar a pacientes ya confirmados, se designará la tercera zona para cuarentena confirmada. Su funcionamiento depende de los recursos y las condiciones del hospital; de otra manera, los pacientes podrán ser transferidos a lugares donde sí se cuente con el tratamiento necesario. La última zona, la cuarta, se denomina Sala de Oncología Hematológica y es a donde se van a dirigir a los pacientes con neoplasias y donde se tiene la confirmación de que no padecen la enfermedad de COVID-19.

Para minimizar el riesgo de una infección asociada a la estancia hospitalaria, se recomienda implementar señalamientos en el interior del hospital, tanto para el personal como para los pacientes y sus familiares. Cada paciente pediátrico debe ir acompañado y ni ellos ni sus cuidadores deberían tener permiso de abandonar la sala mientras están siendo atendidos. Además de eso, a todos se les proporcionará equipo de protección personal, así como instrucciones para poder usarlo correctamente, en especial se está recomendando el adecuado lavado de manos y el uso de cubrebocas; con el cubrebocas quirúrgico se asume que es suficiente cuando no se está conviviendo con pacientes enfermos por COVID-19.[5] Un modelo sería similar a la capacitación que se recibe al abordar un avión. En el caso del personal médico, el equipo de protección personal consta de gorros, gafas, prendas y equipos de protección. Antes de abandonar cualquier sala, debe removerse el equipo y ser colocado en contenedores de bioseguridad. A menos de que sea necesario, el personal no debe entrar o salir de las diferentes zonas.[4] Se asume que las medidas higiénicas que normalmente reciben los niños con cáncer, como el hecho de usar el cubrebocas, lavarse las manos frecuentemente, evitar el contacto con personas con enfermedades en vías respiratorias, así como evitar lugares públicos con alta concentración de personas, posiblemente es lo que ha traído como ganancia secundaria el que los niños con cáncer hayan hasta ahora presentado baja frecuencia de la infección por este virus.[3]

Para controlar a los pacientes ambulatorios del departamento de hematología y oncología, se propone que las consultas se reserven con anticipación vía telefónica. De esta manera se podrá organizar de manera ordenada y eficaz cada revisión del paciente y limitar el contacto innecesario con otras personas que potencialmente pudieran estar infectadas.

Se recomienda que a todos los niños con leucemia linfoblástica aguda o con leucemia mieloblástica aguda que se encuentren en fase de inducción a la remisión no se les suspenda su quimioterapia a menos que se sospeche o se confirme la enfermedad COVID-19. En el caso de los niños que ya están en remisión completa se recomienda hacer una prueba para COVID-19 y esperar hasta siete días para recibir el resultado y comenzar el tratamiento, sin mayor dilación. Para pacientes con linfomas o tumores sólidos, sin importar si están o no en remisión, se recomienda que se les haga la prueba para SARS-CoV-2 y se espere un máximo de siete días para descartar el diagnóstico de COVID-19 y después continuar con el tratamiento

normal. Para los pacientes que están en fases de mantenimiento, se propone no suspender por más de 14 días, hacer una prueba para descartar la infección por SARS-CoV-2 y si no está presente se debería seguir su esquema habitual de tratamiento.

Se propone formar un comité de expertos en COVID-19 en cada hospital donde se atienden niños con cáncer. Este comité será el encargado de tomar cualquier decisión con respecto a los pacientes infectados y, por lo tanto, debe diseñar estrategias para mantener al personal de cada servicio muy informado y actualizado sobre las novedades en la atención de esta infección.[4]

Todos los pacientes y sus familias deben estar conscientes del COVID-19 y deben conocer toda la información necesaria para la prevención de la infección; además, se recomienda que el hospital cuente con ayuda psicológica para aquellos pacientes que han sido diagnosticados con COVID-19 y, si es necesario, se pueda atender también a sus familiares.

Siguiendo las indicaciones de seguridad y contención, se pretende evitar la propagación de la infección por SARS-CoV-2 en los servicios de hematología y de oncología. No obstante, estas medidas son dependientes de la cantidad de recursos médicos, la atención médica y las políticas que dicte el gobierno correspondiente. Estas recomendaciones y todo el material educativo puesto dentro de pizarrones dentro de los hospitales pueden incidir en un menor contagio de este virus, lo cual a su vez resultará más económico que estar atendiendo más pacientes infectados o con riesgo de recaer por el cáncer subyacente. A la fecha se han publicado cinco artículos similares en Web of Science,[5,6,7,8,9] que además de ser consistentes con las recomendaciones aquí señaladas, advierten que en países en vías de desarrollo se está viendo un retraso en diagnosticar a estos pacientes y que no se está cubriendo completamente el tratamiento que requieren estos niños.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Comunicado Técnico Diario COVID-19 México al 17 de junio 2020. México: Secretaría de Salud; 17 de junio de 2020.
2. Organización Mundial de la Salud. Situation Report-111 al 17 de junio de 2020. Ginebra, Suiza: OMS; 2020.
3. Ruggiero A, Romano A, Attinà G. Covid-19 and children with cancer: are they at increased risk of infection? Pediatr Res. 2020. doi: 10.1038/s41390-020-0919-1
4. He Y, Lin Z, Tang D, Yang Y, Wang T, Yang M. Strategic plan for management of COVID-19 in paediatric haematology and oncology departments. Lancet Haematol. 2020;7(5):e359-e362. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30104-6.
5. Sullivan M, Bouffet E, Rodriguez-Galindo C, Luna-Fineman S, Khan MS, Kearns P, et al. The COVID-19 pandemic: A rapid global response for children with cancer from SIOP, COG, SIOP-E, SIOP-PODC, IPSO, PROS, CCI, and St Jude Global. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(7):e28409. doi: 10.1002/pbc.28409
6. Bouffet E, Challinor J, Sullivan M, Biondi A, Rodriguez-Galindo C, Pritchard-Jones K. Early advice on managing children with cancer during the COVID-19 pandemic and a call for sharing experiences. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(7):e28327. doi: 10.1002/pbc.28327
7. De Rojas T, Perez-Martinez A, Cela E, Baragano M, Galán V, Mata C, et al. COVID-19 infection in children and adolescents with cancer in Madrid. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(7):e28397. doi: 10.1002/pbc.28397
8. Ferrari A, Zecca M, Rizzari C, Porta F, Provenzi M, Marinoni M, et al. Children with cancer in the time of COVID-19: An 8-week report from the six pediatric onco-hematology centers in Lombardia, Italy. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(8):e28410. doi: 10.1002/pbc.28410
9. Weinkove R, McQuilten ZK, Adler J, Agar MR, Blyth E, Cheng AC, et al. Managing haematology and oncology patients during the COVID-19 pandemic: interim consensus guidance. Med J Aust. 2020;212(10):481-9. doi: 10.5694/mja2.50607

Cómo citar este artículo:

Mejía-Aranguré JM, Ocampo-Aguilar AP, Edid-Jaris G. COVID-19 en pacientes oncológicos pediátricos: riesgo de infección, vigilancia y contención. 2020;58 Supl 2:S282-284.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Enfermedad por coronavirus 2019 y embarazo

Coronavirus disease 2019 and pregnancy

Jorge Valencia-Ortega[1] Renata Patricia Saucedo-García[1], Mary Flor Díaz-Velázquez[2] y Marcelino Hernández-Valencia[1]*

Resumen

Históricamente, las infecciones respiratorias virales en mujeres embarazadas han mostrado un incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad. En relación con el COVID-19 la información es limitada y no ha mostrado un mayor riesgo de morbilidad severa o mortalidad en comparación con la población en general; sin embargo, las mujeres embarazadas con comorbilidades como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial han presentado una mayor severidad de la enfermedad de manera más consistente a lo que ocurre en la población general con esas comorbilidades. El riesgo de transmisión vertical parece bajo: no se ha podido demostrar en ningún caso durante el brote actual de COVID-19 en China, ni tampoco en epidemias previas por otros coronavirus similares (SARS-CoV y MERS-CoV). Los estudios existentes no han evidenciado presencia del virus en fluidos genitales, líquido amniótico, ni tampoco en la leche materna. Los casos descritos de infección en recién nacidos provienen probablemente de transmisión horizontal, por lo que se sugiere la lactancia materna con medidas de higiene respiratoria. Debido a que la enfermedad por coronavirus se ha extendido a nivel mundial y el conocimiento actual es aún insuficiente, es imperativo el cúmulo de evidencia y profundizar en los mecanismos de acción del virus SARS-CoV-2, responsable de la enfermedad, y también que se actualicen constantemente las medidas de prevención y manejo de la enfermedad.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; SARS-CoV-2; Embarazo; Infecciones del Sistema Respiratorio*

Abstract

Historically, viral respiratory infections in pregnant women have shown an increase in the risk of morbidity and mortality. With regards to COVID-19, information is limited and a greater risk of severe morbidity or mortality has not been shown, when compared to general population; however, pregnant women with comorbidities such as obesity, type 2 diabetes mellitus and hypertension have shown a greater severity of the disease, consistent with the general population with these comorbidities. The risk of vertical transmission appears to be low: it has not been demonstrated in any case during the current outbreak of COVID-19 in China, nor in previous epidemics of similar coronaviruses (SARS-CoV and MERS-CoV). Existing studies have not demonstrated the presence of the virus in genital fluid, amniotic fluid or maternal milk. Described cases of infection in newborns probably come from horizontal transmission, which suggests breastfeeding with respiratory hygiene measures. Given that COVID-19 is a new disease that has extended around the world and that current knowledge is still insufficient, it is mandatory the continued accumulation of data to discover in depth the action mechanisms of SARS-CoV-2 virus, responsible for the disease, and constant update of means of prevention and handling of the disease.

Keywords: *Coronavirus Infections; SARS-CoV-2; Pregnancy; Respiratory Tract Infections*

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, División de Obstetricia. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Renata Patricia Saucedo García
E-mail: sgrenata@yahoo.com

Fecha de recepción: 26/05/2020
Fecha de aceptación: 13/08/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000140

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S285-291
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

En diciembre de 2019 surgió en Wuhan, provincia de Hubei, China, una nueva enfermedad, denominada por consenso internacional como COVID-19 (enfermedad por coronavirus de 2019), la cual es causada por el virus SARS-CoV-2. Esta enfermedad se ha extendido a diversos países y fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. Para el 6 de julio se han identificado 11 327 790 casos a nivel mundial, los cuales han causado 532 340 muertes.[1] En México, se han reportado 261 750 casos positivos y 31 119 defunciones.[2] La tasa de letalidad global se estima en 4.7%.

El virus SARS-CoV-2 es un betacoronavirus de 100 nm cuyo genoma está compuesto de ARN de cadena sencilla en sentido positivo y que codifica para cuatro proteínas estructurales: proteína S *(spike protein)*, proteína E *(envelope)*, proteína M *(membrane)* y proteína N *(nucleocapsid).* La proteína S se encarga de la unión al receptor y la posterior entrada del virus en las células huésped. Las proteínas M y E participan en el ensamblaje del virus y la proteína N es necesaria para la síntesis de ARN. La transmisión del virus es de persona a persona a través de gotas respiratorias al hablar, toser o estornudar o al tocar superficies contaminadas por las secreciones de una persona infectada y llevarse las manos a la boca, nariz o los ojos. El periodo de incubación es de 5.2 días y los síntomas clínicos aparecen de dos a 14 días después de la exposición.[3]

La enfermedad ocasionada por el virus SARS-CoV-2 afecta principalmente a personas de entre 30 y 79 años. El 81% de los casos presenta un cuadro leve (tos, fiebre, cansancio, dolor muscular, pérdida del gusto o el olfato, erupciones cutáneas), el 14% una forma grave (disnea, frecuencia respiratoria ≥ 30/min, saturación de oxígeno en sangre ≤ 93%, relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado < 300, o infiltrados pulmonares > 50% dentro de 24 a 48 horas) y el 5% restante un cuadro crítico (falla respiratoria, choque séptico, o disfunción orgánica múltiple); en la mayoría de estos dos últimos grupos los pacientes son mayores de 60 años y presentan obesidad, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria crónica, inmunosupresión, cáncer o tabaquismo.[4]

A las personas embarazadas se las clasifica como en mayor riesgo de complicación y muerte por COVID-19 por la experiencia con otros virus de vías respiratorias. Es cierto que las mujeres embarazadas tienen cambios adaptativos fisiológicos en su sistema inmunológico; sin embargo, el viejo concepto de que estas mujeres se encuentran en un estado de inmunosupresión ha quedado atrás y hoy día sabemos que el sistema inmune está completamente funcional y, de hecho, marcadamente activo a lo largo de la gestación. Ahora bien, se ha documentado que las mujeres gestantes son afectadas de forma más severa por infecciones de virus como el virus de la influenza A, virus de la hepatitis E y virus del herpes simple en comparación con mujeres no gestantes; sin embargo, por lo menos en el caso de la influenza A, parece ser que esto no se debe a una cuestión inmunológica, sino a que la infección viral se acopla con ciertos cambios fisiológicos del embarazo y resultan en enfermedad grave. Consideremos solo el caso del virus de la influenza A por ser del tipo respiratorio como el caso del SARS-CoV-2. Se sabe que en el embarazo suceden cambios cardiopulmonares, como el aumento de la frecuencia cardiaca y del volumen sistólico y la reducción de la capacidad residual funcional.[5] Por sí solos, estos cambios pueden aumentar el riesgo de hipoxemia, de manera que el aporte de una infección viral respiratoria probablemente aumentará el riesgo de gravedad. Cabe mencionar que durante la pandemia H1N1 del 2009, así como en los periodos interpandémicos, las mujeres en el tercer trimestre de gestación presentaron un mayor riesgo de gravedad (por ejemplo, enfermedad que requirió admisión a una unidad de cuidados intensivos o que resultó en muerte materna) en comparación con mujeres en etapas más tempranas del embarazo.[6] Esto tiene sentido si consideramos que los cambios cardiopulmonares mencionados son más marcados en el tercer trimestre de gestación.

En la influenza N1H1 de 1918 se identificó que la mortalidad en embarazadas infectadas fue de 27%.[7] En el pasado reciente durante la pandemia del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) del 2003, en un estudio realizado en Hong Kong, China, el 25% de las embarazadas infectadas falleció y el resto presentó una frecuencia elevada de abortos espontáneos, restricción al crecimiento intrauterino y parto pretérmino.[8] En la más reciente influenza A H1N1 de 2009 que afectó a nuestro país, la infección viral ocupó el tercer lugar (16.3%) como causa de mortalidad materna cuando habitualmente esta afección se posiciona en el lugar 12 o 13.[9] En la última infección respiratoria grave, el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV), identificada en 2012, se reportó una mortalidad materna de 27%.[10]

Si se considera que el SARS-CoV-2 es un coronavirus, al igual que el SARS-CoV y el MERS-CoV, se ha

sugerido que las mujeres embarazadas afectadas por COVID-19 pueden desarrollar complicaciones graves y presentar resultados perinatales adversos.

Primera mitad del embarazo

Se desconoce con precisión el efecto de la infección por SARS-CoV-2 en el feto en el primer o segundo trimestre de embarazo, ya que la mayoría de los estudios se han realizado en mujeres al término de la gestación. En una serie de casos en la que se incluyeron 25 hospitales de China y 116 embarazadas, no se encontró un incremento en el riesgo de aborto espontáneo.[11] Sin embargo, en el Hospital de la Universidad de Lausanne, Suiza, se reportó el caso de un aborto espontáneo en una mujer obesa de 28 años con 19 semanas de gestación afectada por COVID-19. Además del SARS-CoV-2, los autores decidieron evaluar la presencia en la madre, el feto y la placenta de las bacterias *Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Ureaplasma urealyticum y Mycoplasma hominis,* que se relacionan con abortos espontáneos. El feto, la madre y la placenta fueron negativos a infección bacteriana; sin embargo, la placenta fue positiva al virus SARS-CoV-2 y además presentaba infiltrados inflamatorios compuestos por neutrófilos y monocitos.[12] Esta observación sugiere que la infección placentaria por SARS-CoV-2 se relaciona con aborto espontáneo, pero no es evidencia de transmisión vertical.

Segunda mitad del embarazo

Los primeros estudios realizados en Wuhan, China, señalan que las mujeres con gestación a término afectadas por COVID-19 muestran síntomas similares al resto de la población infectada y no sugieren un incremento de riesgo de la forma grave de COVID-19 en el embarazo.[13,14] Se ha evaluado que la infección por COVID-19 en las embarazadas es moderada en el 86% de las mujeres, severa en el 9% y crítica en el 5%, de manera similar al resto de la población. Asimismo, una reciente revisión de expedientes en la que compararon a las mujeres embarazadas con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva atendidas en el Hospital Central de Wuhan por la forma moderada de COVID-19 encontró que el curso clínico de la enfermedad fue similar entre los dos grupos, sin encontrar diferencia entre la gravedad de la enfermedad, la eliminación del virus y el tiempo de estancia hospitalaria.[15] Finalmente, en la serie de casos que incluyó 25 hospitales de China no se encontró evidencia de que las mujeres embarazadas con COVID-19 fueran más vulnerables a desarrollar neumonía severa en comparación con las no embarazadas.[11]

En una revisión sistemática que incluyó un total de 108 embarazadas en el tercer trimestre de gestación afectadas por COVID-19 de distintos países, como China, Suecia, Estados Unidos, Corea y Honduras, se encontró que la mayoría de las pacientes presentaban tos (34%) y fiebre (68%) al momento de ser admitidas al hospital. La linfocitopenia (59%) y la elevación de la proteína C reactiva (70%) también fueron comunes, así como la resolución del embarazo por cesárea (91%), entre la que el estrés fetal fue la principal indicación para su realización; los casos en los que hubo parto vaginal no mostraron complicaciones.[16] En esta revisión únicamente se describen tres mujeres ingresadas a la unidad de cuidados intensivos, dos de ellas con un IMC > 35 y comorbilidades agregadas como DM2, hipertensión arterial y asma; asimismo, no se refiere ninguna muerte materna.

La forma grave o crítica de COVID-19 en el embarazo ha sido poco estudiada. En un estudio de cohorte realizado en Estados Unidos con 44 embarazadas con la forma grave y 20 con la forma crítica se describe que el curso clínico de la enfermedad es similar al resto de la población, excepto por una menor estancia hospitalaria, así como una menor mortalidad, debido a que en esta cohorte ninguna mujer falleció; sin embargo, en el 50% de la población se resolvió el embarazo a través de cesárea durante su hospitalización por COVID-19 debido a la gravedad de la condición materna. El promedio de semanas de gestación en el grupo grave fue de 37 y en el grupo crítico de 32; no obstante, no ocurrió ninguna muerte neonatal.[17]

En México, en el estudio de Lira-Lucio, *et al.*, que analizó los datos abiertos reportados por la Secretaría de Salud de pacientes COVID-19 hasta el 26 de abril de 2020, se identificó que las mujeres embarazadas son susceptibles a tener un curso clínico más severo de la infección por SARS-CoV-2 en comparación con mujeres en edad fértil de 15 a 44 años. En el estudio se describen 84 mujeres embarazadas con la enfermedad; de ellas, 56 tuvieron la forma leve (67%), 22 la forma moderada (26%) y seis la forma severa (7%). Los autores compararon diversas características entre las embarazadas y 2836 mujeres en edad fértil no embarazadas con COVID-19 y encontraron que en este último grupo el 82.5% tuvo una presentación leve, el 14.7% la moderada y el 2.8% mostró la grave. De tal manera que se señala un mayor riesgo de la forma grave de infección en embarazadas en quienes se

registró un mayor ingreso hospitalario (33.3% frente a 17.2%), requirieron con mayor frecuencia intubación (2.4% frente a 0.08%) y atención en cuidados intensivos (3.6% frente a 1.3%) que las mujeres no embarazadas. Asimismo, la severidad en las embarazadas se relacionó con alguna comorbilidad como diabetes (50%) y tabaquismo (33%).[18]

Transmisión materno-fetal del virus

Algunos investigadores han sugerido una transmisión materno-fetal del virus. En un estudio realizado en el Hospital de Zhongnan en China en seis mujeres embarazadas afectadas por la forma leve de COVID-19 a las cuales se les realizó una cesárea en el tercer trimestre con múltiples medidas de control de infecciones, incluido el aislamiento del recién nacido inmediatamente después del nacimiento, se identificaron anticuerpos IgM para SARS-CoV-2 en dos de los seis recién nacidos a pesar de no presentar síntomas y de que todos ellos fueran negativos al ácido nucleico viral. Además, cinco de los recién nacidos presentaron niveles de anticuerpos IgG para SARS-CoV-2 elevados.[19] Se sabe que los anticuerpos IgG pueden atravesar la placenta; sin embargo, los IgM, al ser de mayor tamaño, generalmente no la atraviesan. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 puede transmitirse *in utero*. Asimismo, en otro estudio realizado en el Hospital Renmin en China en una embarazada con neumonía por COVID-19 a la que se le realizó una cesárea con múltiples medidas para evitar un contagio al recién nacido, también se identificaron anticuerpos IgG e IgM para SARS-CoV-2 en el neonato a las dos horas de nacido y nuevamente la prueba al ácido nucleico viral fue negativa.[20] Se ha identificado que los anticuerpos IgM se desarrollan después de un rango de tres a siete días de haber adquirido la infección, por lo que estos autores también sugieren una transmisión vertical del virus. La sensibilidad y la especificidad del análisis de IgM en estos dos estudios fueron de 88.2 y 99.0%, y 70.2 y 96.2%, respectivamente. En este mismo sentido, en un estudio realizado en Toronto, Canadá, se describe una posible infección congénita de SARS-CoV-2 en un neonato de una madre con COVID-19 grave, quien además padecía diabetes gestacional y neutropenia familiar. Al neonato le tomaron muestra de exudado nasofaríngeo el día de nacimiento y los días 2 y 7 para la detección de SARS-CoV-2, y resultó positivo en todas las muestras analizadas. Los autores apoyan la idea de la infección congénita, porque la vía de resolución del embarazo fue cesárea, las membranas estaban intactas antes de este procedimiento y no hubo contacto piel a piel con la madre antes de la primera toma de muestra del recién nacido.[21] Sin embargo, la infección congénita la describen como probable al no haber podido analizar la presencia del virus en el tejido y la sangre de cordón. Por otra parte, un estudio realizado en Irán a una embarazada con la forma severa de COVID-19 identificó el virus en líquido amniótico y en la muestra de exudado nasofaríngeo del neonato a las 24 horas de nacido.[22]

Por otra parte, otros autores han señalado que el virus causa enfermedad en los recién nacidos infectados, esto al evaluar a 33 neonatos de madres con COVID-19 e identificar el virus en tres de ellos y advertir que estos desarrollaron neumonía entre los días 2 y 4 de nacimiento.[23] Sin embargo, en un estudio reciente realizado en Nueva York, Estados Unidos, no se encontró evidencia de transmisión vertical en 43 embarazadas afectadas por COVID-19[24] y otros estudios de series de casos realizados en China en los que analizaron muestras de líquido amniótico, tejido placentario, sangre de cordón umbilical y exudado faríngeo en los recién nacidos también fueron negativos.[11,13,14,15]

Debido a que la evidencia de la transmisión del virus de la madre al feto o la transmisión de la madre al neonato durante el parto es escasa, se ha sugerido evitar el término de transmisión vertical u horizontal y utilizar un sistema que considere los resultados de las pruebas maternas, el estado clínico del neonato al nacimiento y los resultados de las pruebas realizadas al neonato en las que se clasifique la transmisión como: infección congénita en muerte intrauterina/óbito, infección congénita en recién nacido vivo, infección neonatal adquirida durante el parto, o infección neonatal adquirida posnatalmente.

Vía de resolución del embarazo

Aún no se ha establecido cuál es la vía de resolución del embarazo más segura en las mujeres afectadas por COVID-19. Se desconoce si la vía vaginal incrementa el riesgo de infección, aunque algunos autores han analizado la presencia del virus en secreción vaginal de embarazadas con neumonía por COVID-19 y esta ha sido negativa.[20] La mayoría de los estudios publicados al momento señalan la realización de cesárea por estrés fetal. Los primeros estudios realizados en China describieron resultados satisfactorios en la madre y neonato después de la realización de cesárea o de parto vaginal en las embarazadas con neumonía

relacionada al virus SARS-CoV-2; además, en ningún neonato se identificó el virus.[25]

Lactancia materna

No hay evidencia de transmisión del virus por leche materna; las muestras de esta han sido negativas al virus, por lo que no hay contraindicación para la lactancia materna.[26,27] La OMS recomienda en mujeres con COVID-19 la lactancia con medidas de higiene respiratoria que incluyen el uso de mascarilla médica, lavado de manos antes y después de tocar al neonato y la limpieza y desinfección de manera rutinaria de las superficies con las que se tiene contacto.[28]

Mortalidad materna

Se desconoce la mortalidad materna relacionada con el virus. En revisiones sistemáticas con datos de Europa, China y Estados Unidos no se reportan casos de mortalidad materna;[16,26] sin embargo, en países en vías de desarrollo el panorama ha sido distinto. Hantoushzadeh S. *et al.*, en un estudio retrospectivo de una serie de casos realizado en nueve embarazadas de Irán con la forma grave de COVID-19 y que se encontraban al final del segundo o tercer trimestre de gestación, reportó que siete mujeres murieron por complicaciones cardiopulmonares y que una se mantenía intubada al momento de la publicación. El 71% de las pacientes eran mayores de 35 años, pero de manera interesante no presentaban alguna comorbilidad.[29] Del mismo modo, en Brasil se han reportado cinco muertes maternas en mujeres en etapa de puerperio y sin comorbilidades asociadas.[30]

En México, según información de la Dirección General de Epidemiología, en su apartado de Informes Semanales para la Vigilancia Epidemiológica 2020 del 6 de julio, suman 64 muertes maternas por COVID-19 y esta se ubica ya como la cuarta causa de muerte materna.[31] En el estudio de Lira-Lucio *et al.*, se encontró que las seis embarazadas con infección grave fallecieron y hubo una letalidad en embarazadas de 7.14% y en no embarazadas de 0.70%.[18] Por otra parte, en otro estudio en el que se analizaron los datos nacionales obtenidos hasta el 17 de mayo de 2020, se encontró una letalidad en embarazadas de 2.3% y la mortalidad se asoció a una mayor edad (37 frente a 30 años) y a una mayor frecuencia de diabetes (57.1 frente a 3.7%), obesidad (28.6 frente a 15.0%) y otras comorbilidades (14.3 frente a 5.0%) en comparación con mujeres embarazadas que no fallecieron.[32]

Es conocido que la DM2, la hipertensión arterial y la obesidad son factores de riesgo para una forma grave de la enfermedad y para una mayor mortalidad. Datos recientes señalan que en México la prevalencia de diabetes en embarazadas es cercana al 30%, la de hipertensión es del 10% y la de obesidad de 20%, lo cual ubica a nuestro país en una mayor vulnerabilidad.[18,33]

Tamizaje universal en embarazadas

El Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG, por sus siglas en inglés) no recomienda el tamizaje universal del virus en mujeres embarazadas; sin embargo, un estudio realizado en Nueva York, Estados Unidos, que ha sido la ciudad más afectada por el virus a nivel mundial, recomienda la realización de la prueba en toda mujer admitida al hospital para la resolución del embarazo.[34] En dicho estudio se realizó la toma de muestra nasofaríngea para la detección del virus en todas las mujeres admitidas y se encontró que, de un total de 215 pacientes analizadas al momento de admisión, cuatro tenían fiebre y otros síntomas de COVID-19 y las cuatro fueron positivas a SARS-CoV-2 (1.9%). En 210 mujeres restantes que eran asintomáticas, 29 fueron positivas (13.7%). De tal manera que 29 de 33 (87.9%) participantes positivas al momento de admisión no tenían síntomas en ese momento. El estudio tiene generalización limitada, pero pone de manifiesto que en áreas donde hay elevada prevalencia de la enfermedad es necesario tomar medidas adicionales que preserven la salud de la madre, el neonato y del personal de salud.

Medidas tomadas en México

En México, el 10 de abril se publicó el "Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención del embarazo, parto, puerperio, y de la persona recién nacida" en el que se clasificaron como esenciales los servicios de salud sexual y reproductiva para que se mantuvieran en apego a las medidas de prevención y mitigación de la transmisión de SARS-CoV-2. El lineamiento incluye un flujograma de atención obstétrica.[35]

Desde el mes de marzo se reforzaron en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) las medidas de prevención para limitar los contagios por COVID-19 mediante la instalación de filtros sanitarios en clínicas y hospitales de ginecobstetricia, identificando casos sospechosos por alguna enfermedad respiratoria y evaluándolos de forma oportuna. Además, la institución

presentó la estrategia de incapacidad por maternidad a partir de la semana 34 de gestación y la de un certificado único por 84 días para cuidar la salud de las mujeres embarazadas y en el mes de abril tomó la decisión de atender la resolución del embarazo en hospitales privados para disminuir el riesgo de contagio por COVID-19.

Conclusión

Hasta el momento, la mayoría de los estudios publicados señalan que las mujeres embarazadas con COVID-19 muestran síntomas similares al resto de la población y no sugieren un incremento de riesgo de la forma grave del padecimiento. Sin embargo, en nuestro país se ha señalado un mayor riesgo de la forma grave de infección relacionada con alguna comorbilidad como diabetes y tabaquismo. Asimismo, en México la infección por el virus SARS-CoV-2 ocupa la cuarta causa de muerte materna y se asocia a la edad y a enfermedades crónicas subyacentes como diabetes y obesidad. Dada la elevada prevalencia de enfermedades metabólicas en embarazadas de México es necesaria una vigilancia materno-fetal estrecha con especial atención en mujeres vulnerables.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las químicas Yolanda García y Sandra Campos por su apoyo en la recopilación de la información.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. World Health Organization. WHO Coronavirus disease (COVID-19) Dashboard. [Consultado el 6 de julio de 2020]. Disponible en https://covid19.who.int/
2. Secretaría de Salud. Información general COVID-19 México. México: Secretaría de Salud [Internet]; 2020 [consultado el 6 de julio de 2020]. Disponible en https://coronavirus.gob.mx/datos/
3. Inzunza-Cervantes G, Ornelas-Aguirre JM, Trujillo-García JJ, Peña-Valenzuela AN. Para entender el SARS-CoV-2: un análisis de la pandemia actual. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. COVID-19. 2020: 1-10. Disponible en http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/3673/3737
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648
5. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. N Engl J Med. 2014; 370(23):2211-8. doi: 10.1056/NEJMra1213566
6. Siston AM, Rasmussen SA, Honein AM, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. JAMA. 2010;303(15):1517-25. doi: 10.1001/jama.2010.479
7. Harris JW. Influenza occurring in pregnant women. JAMA. 1919;72(14):978-80. doi:10.1001/jama.1919.02610140008002
8. Wong SF, Chow KM, Leung TN, Ng WF, Ng TK, Shek CC, et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2004;191(1):292-7. doi: 10.1016/j.ajog.2003.11.019
9. Torres-Ramírez A. La influenza pandémica A(H1N1) en mujeres embarazadas. Ginecol Obstet Mex. 2010;78(2):121-7.
10. Alfaraj SH, Al-Tawfiq JA, Memish ZA. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) infection during pregnancy: report of two cases and review of the literature. J Microbiol Immunol Infect. 2019;52(3):501-3. doi: 10.1016/j.jmii.2018.04.005
11. Yan J, Guo J, Fan C, Juan J, Yu X, Li J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in pregnant women: a report based on 116 cases. Am J Obstet Gynecol. 2020;S0002-9378(20)30462-2. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.014
12. Baud D, Greub G, Favre G, Gengler C, Jaton K, Dubruc E, et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection JAMA. 2020;e207233. doi: 10.1001/jama.2020.7233
13. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. Lancet. 2020;395(10226):809-15. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30360-3
14. Chen L, Li Q, Zheng D, Jiang H, Wei Y, Zou L, et al. Clinical characteristics of pregnant women with Covid-19 in Wuhan, China. N Engl J Med. 2020;NEJMc2009226. doi: 10.1056/NEJMc2009226

15. Qiancheng X, Jian S, Lingling P, Lei H, Xiaogan J, Weihua L, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnancy. Int J Infect Dis. 2020;95:376-83. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.065
16. Zaigham M, Andersson O. Maternal and perinatal outcomes with COVID-19: a systematic review of 108 pregnancies. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020. doi: 10.1111/aogs.13867
17. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, Khoury R, Bernstein PS, Avila K, Penfield CA, et al. Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020:100134. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134
18. Lira-Lucio JA, Roldán-Rodríguez E, Ochoa-Millán JG, Hernández-Escobar L, Padilla-Rivera CI, Ochoa-Gaitán G. Factores asociados con mal pronóstico en embarazadas con diagnóstico de SARS-CoV-2. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(7):450-7. doi: 10.24245/gom.v88i7.4242
19. Zeng H, Xu C, Fan J, Tang Y, Deng Q, Zhang W, et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. JAMA. 2020;323(18):1848-9. doi: 10.1001/jama.2020.4861
20. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. JAMA. 2020;323(18):1846-8. doi: 10.1001/jama.2020.4621
21. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. CMAJ. 2020;cmaj.200821. doi: 10.1503/cmaj.200821
22. Zamaniyan M, Ebadi A, Aghajanpoor Mir S, Rahmani Z, Haghshenas M, Azizi S. Preterm delivery in pregnant woman with critical COVID-19 pneumonia and vertical transmission. Prenat Diagn. 2020. doi: 10.1002/pd.5713
23. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates born to mothers with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Pediatr. 2020:e200878. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
24. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, Miller R, Martinez R, Bernstein K, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City Hospitals. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020;100118. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118
25. Yu N, Li W, Kang Q, Xiong Z, Wang S, Lin X, et al. Clinical features and obstetric and neonatal outcomes of pregnant patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective, single-centre, descriptive study. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):559-64. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30176-6
26. Schwartz DA. An analysis of 38 pregnant women with COVID-19, their newborn infants, and maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2: maternal coronavirus infections and pregnancy outcomes. Arch Pathol Lab Med 2020. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA
27. Marinelli KA, Lawrence RM. Safe handling of containers of expressed human milk in all settings during the SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic. J Hum Lact. 2020:890334420919083. doi: 10.1177/0890334420919083
28. World Health Organization. Breastfeeding with COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020 [consultado el 6 de julio de 2020]. Disponible en https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_1
29. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, Seferovic MD, Aski SK, Arian SE, et al. Maternal death due to COVID-19 disease. Am J Obstet Gynecol. 2020:S0002-9378(20)30516-0. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.030
30. Ramos Amorim MM, Soligo-Takemoto ML, Borges da Fonseca E. Maternal deaths with coronavirus disease 2019: a different outcome from low- to middle-resource countries?. Am J Obstet Gynecol. 2020; S0002-9378(20)30471-3. doi: 10.1016/j.ajog.2020.04.023
31. Secretaría de Salud. Informe semanal de notificación inmediata de muerte materna. Semana epidemiológica 27 de 2020. México: Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología [Internet]; 2020 [consultado el 6 de julio de 2020]. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/561674/MM_2020_SE27.pdf
32. Lumbreras-Marquez MI, Campos-Zamora M, Lizaola-Diaz de Leon H, Farber MK. Maternal mortality from COVID-19 in Mexico. Int J Gynaecol Obstet. 2020;150(2):266-7 doi: 10.1002/ijgo.13250
33. Sánchez-Carrillo V, Ávila-Vergara MA, Peraza-Garay F, Vadillo-Ortega F, Palacios-González B, García-Benavente D. Complicaciones perinatales asociadas con la ganancia excesiva de peso durante el embarazo. Ginecol Obstet Mex. 2017;85(2):64-70.
34. Sutton D, Fuchs K, D'Alton M, Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. N Engl J Med. 2020:NEJMc2009316. doi: 10.1056/NEJMc2009316
35. Secretaria de Salud. Lineamiento para la prevención y mitigación de COVID-19 en la atención de embarazo, parto, puerperio y de la persona recién nacida. México: Secretaría de Salud [Internet]; 2020 [consultado el 23 de mayo de 2020]. Disponible en https://funsalud.org.mx/lineamiento-para-la-prevencion-y-mitigacion-de-covid-19-en-la-atencion-del-embarazo-parto-puerperio-y-de-la-persona-recien-nacida/

Cómo citar este artículo:

Valencia-Ortega J, Saucedo-García RP, Díaz-Velázquez MF, Hernández-Valencia M. Enfermedad por coronavirus 2019 y embarazo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S285-291.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Patología clínica, diagnóstico y tratamiento en la infección por SARS-CoV-2

Clinical pathology, diagnostic and treatment in SARS-CoV-2 infection

*Eduardo Mucito-Varela[1], Ricardo Arturo Osorio-Juárez[2], Roberto Rosales-Reyes[3] y Luis Enrique Jiménez-Hernández[1]**

Resumen

El SARS-CoV-2 es un nuevo virus que causa la enfermedad denominada COVID-19. Este virus ha generado hasta el 7 de julio de 2020 12 millones de contagios y más de 550 000 muertes en todo el mundo. Se sabe que la tasa de transmisión es muy alta y su origen está relacionado con una especie del murciélago. Sin embargo, la información científica relacionada con la COVID-19 cambia rápidamente, por lo que este trabajo tiene como objetivo aportar información reciente y relacionada con el desarrollo de la respuesta inflamatoria exacerbada, que con frecuencia causa falla orgánica múltiple y muerte del paciente. La rápida identificación de los individuos infectados es clave para detener la propagación de esta enfermedad y en los casos más graves establecer estrategias que permitan la reducción de la infección y del riesgo de muerte. En esta revisión, hemos considerado los últimos hallazgos recopilados de los estudios clínicos, pruebas diagnósticas y de tratamiento para COVID-19. La información presentada en este trabajo contribuirá al entendimiento de esta enfermedad.

Palabras clave: *Patología Clínica; Diagnóstico; Terapéutica; SARS-CoV-2, COVID-19*

Abstract

SARS-CoV-2 is a new virus causing an infection and illness referred to as COVID-19. As of July 7th of 2020, this virus has been associated worldwide with over 12 million of infections and more than 550,000 deaths. Transmission rate of SARS-CoV-2 in the population is high, and the origin of this coronavirus appears to be related to some species of the bat. However, scientific information related to the pathogenesis, and immune response to COVID-19 changes rapidly, which is why the aim of this work is to provide recent information related to an exacerbated inflammatory immune response which causes multiorgan failure and patient death. The timely identification of infected individuals will be key to stop the spread of infection and in severe cases to establish optimal strategies to reduce the risk of death in critically ill patients. In this review, we have considered the latest findings collected from the clinical studies, diagnostic tests, and treatment for COVID-19. Information presented here will help to the better understanding of this disease.

Keywords: *Pathology, Clinical; Diagnosis; Therapeutics; SARS-CoV-2, COVID-19*

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan en China, se identificó un nuevo virus de la familia de los coronavirus que tiene la capacidad de infectar humanos y generar el síndrome respiratorio agudo severo (SARS).[1] Su análisis genómico mostró una homología cercana al 82% a nivel del RNA con el primer coronavirus causante de SARS (SARS-CoV), por lo que se le denominó SARS-CoV-2.[2] La Organización Mundial de la Salud (OMS) la denominó enfermedad por coronavirus del 2019 (*coronavirus disease 2019:* COVID-19) y el 11 de

[1]Universidad del Valle de México, Campus Coyoacán, Escuela de Ciencias de la Salud y Medicina, Coordinación de la Licenciatura en Químico Farmacéutico Biotecnólogo; [2]Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud; [3]Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Laboratorio de Infectología, Microbiología e Inmunología Clínicas. Ciudad de México, México

Correspondencia:
Luis Enrique Jiménez Hernández
E-mail: luis.jimenezh@uvmnet.edu

Fecha de recepción: 04/06/2020
Fecha de aceptación: 10/07/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000141

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S292-300
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

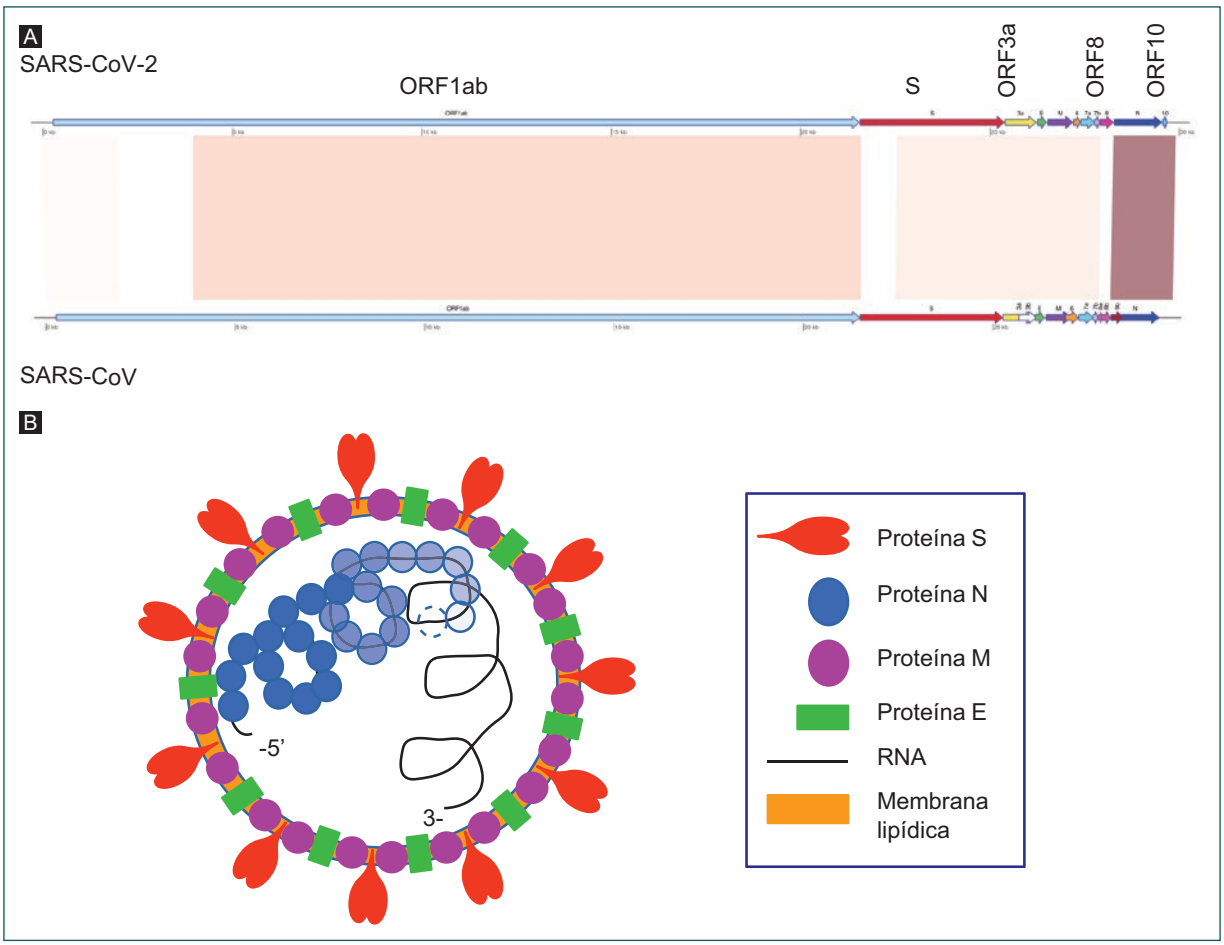


Figura 1. Ilustración de la organización del genoma y estructura de SARS-CoV-2. **A:** representación esquemática donde se observa la comparación del genoma de SARS-CoV-2 con SARS-CoV. Representación esquemática del alineamiento de los genomas que se han publicado en la base de datos de la *National Center for Biotechnology Information* (números de acceso: NC_045512.2 y NC_004718.3 respectivamente). Las flechas indican la orientación del marco de lectura. Las bandas de color que conectan a ambos genomas señalan las regiones de homología. La intensidad de color esquematiza el grado de similitud a nivel de la secuencia de nucleótidos. La comparación se realizó con BLASTN y la ilustración fue diseñada en R con la ayuda de la paquetería GenoPlotR. ORF1ab: marco de lectura abierto del gen *1ab;* S: secuencia codificante de glicoproteína de membrana; ORF3a: marco de lectura abierto del gen *3a;* ORF8: marco de lectura abierto del gen *8;* ORF10: marco de lectura abierto del gen *10.* **B:** ilustración en la que se esquematiza la estructura del virión; en ella se representan las principales proteínas de envoltura y de la nucleocápside.

febrero de 2020 fue oficialmente reconocido como el agente causal de la epidemia que actualmente nos afecta. A diferencia del SARS-CoV, SARS-CoV-2 tiene una tasa de transmisión muy alta. Hasta el 7 de julio, este virus había infectado a 12 000 000 de individuos y provocado la muerte de 550 000 en 216 países.[3]

Genómica del SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 está genéticamente relacionado con el SARS-CoV.[2] Los coronavirus son virus conformados por un genoma de RNA de polaridad positiva, poseen una nucleocápside helicoidal y una envoltura lipídica. Su genoma tiene un tamaño de 30 Kb y codifica para 11 genes que se traducen en 26 proteínas diferentes (Fig. 1A).[4] El transcriptoma de SARS-CoV-2 muestra que además del mRNA de las proteínas canónicas, se transcriben varios RNAs reguladores que resultan de procesos de recombinación genómica y cuya función es desconocida.[5] La envoltura lipídica proviene de la membrana celular del hospedero a la que se le incorporan proteínas virales de envoltura (E), de membrana (M) y de la espícula (S) (Fig. B). El virus utiliza la proteína S para reconocer al receptor de la enzima

Cuadro I. Genes asociados en los procesos de replicación, transcripción y traducción de SARS-CoV-2

Gen	Función de la proteína/péptido
Nsp2	Posible regulador traduccional
Nsp3	Participa junto con *Nsp4* en la replicación viral
Nsp4	Participa junto con *Nsp3* en la replicación viral
Nsp5	Proteinasa tipo 3C, permite generar péptidos maduros
Nsp7	Subunidad de RNA primasa
Nsp8	Subunidad de RNA primasa
Nsp9	Proteína involucrada en la replicación del genoma viral
Nsp10	Proteína reguladora de la transcripción
Nsp12	RNA polimerasa
Nsp13	Helicasa, participa en la replicación del genoma viral
Nsp14	Exonucleasa 3′-5′
Nsp15	Endo RNAsa
Nsp16	2′-O-ribosa metiltransferasa, participa en el proceso de transcripción

Fuente: adaptación de la información consultada en el sitio del Instituto Suizo de Bioinformática[7]

Cuadro II. Genes involucrados en la señalización y el ensamblado del virión

Gen	Función de la proteína/péptido
Nsp1	Inhibe a la subunidad 40S del ribosoma
Nsp3	Inhibe la producción de IFN-I y bloquea la señalización de NFkB
Nsp6	Participa en la formación de autofagasomas
Nsp11	Función desconocida
N	Participa en la transcripción, replicación y ensamblado del virión
E	Participa en el ensamblado del virión. Induce apoptosis.
M	Participa en el ensamblado del virión
S	Glicoproteína de membrana, interacciona con el receptor ACE2 celular
ORF3a	Formación de canales de potasio, induce apoptosis y bloquea a IFN-I
ORF6	Posible determinante de virulencia, induce apoptosis
ORF7a	Proteína indispensable en la infección
ORF7b	Función desconocida
ORF8	Facilita la interacción del virión con el hospedero, inhibidor de IFN-I
ORF10	Función desconocida

Fuente: adaptación de la información consultada en el sitio del Instituto Suizo de Bioinformática[7]

convertidora de angiotensina 2 (ACE2)[6] e invadir a las células del hospedero, además, es la responsable de la forma de corona, característica del virión visto al microscopio y de la que deriva su nombre. La función de las proteínas codificadas en el genoma de SARS-CoV-2 fue inferida por homología con las proteínas de SARS-CoV (Cuadros I y II).[5,7]

Los coronavirus infectan a una gran variedad de animales silvestres, entre ellos murciélagos, felinos, serpientes, dromedarios, cerdos y vacas.[5] El origen más próximo del SARS-CoV-2 son los coronavirus que infectan al murciélago RaTG13 *(Rhinolophus affinis)* y al pangolín *(Manis javanica).* La similitud global del genoma de SARS-CoV-2 con el genoma del coronavirus de pangolín es del 91%, mientras que la del coronavirus de RaTG13 es del 96%.[2] La secuencia de unión a receptor (RBD) de la proteína S de los coronavirus que infectan naturalmente al pangolín tiene una similitud de 97.5% con la proteína S del SARS-CoV-2, mientras que con la de coronavirus de murciélagos es de 96.7%, lo que sugiere que el pangolín podría ser una especie más próxima al SARS-CoV-2.[8] No obstante, su origen exacto es aún desconocido, este virus tiene características genéticas únicas que sugieren una selección previa en un hospedero animal aún no identificado o en algunos seres humanos que tuvieron contacto con un virus ancestro del SARS-CoV-2 y que podrían haber tenido infecciones endémicas con poca transmisibilidad en el sitio de orígen.[2]

Fisiopatología

El cuadro clínico de COVID-19 incluye fiebre (87.9%), tos seca (67.7%), fatiga (38.1%), producción de esputo (33.4%), sensación de falta de aire (18.6%), dolor de garganta (13.9%), dolor de cabeza (13.6%), mialgias y artralgias (14.8%), escalofríos (11.4%), náusea, vómito, congestión nasal, diarrea y hemoptisis (<5%).[1] El periodo de incubación es de 5-6 días, aunque puede llegar hasta 14 días. En general, el 80% de los

Cuadro III. Hallazgos de laboratorio de pacientes con COVID-19

Muestra	Examen	Hallazgos en pacientes graves	Referencia
ST	BH	Leucocitosis, neutrofilia, linfopenia	1,9
Su	QS	Dímero-D (>200 mg/L); Azoemia, ↑Ck-MB, ↑LDH, ↑AST, ↑ALT, ↑Bilirrubina, ↑Procalcitonina, ↑CRP-U, ↑Ferritina	1,9
	Se	↑IL2, ↑IL7, ↑IL10, ↑GCSF, ↑IP10, ↑MCP1, ↑MIP1A, ↑TNFα.	1
Plasma	Se	↑IL2, ↑IL6, ↑IL10, ↑TNFα.	9
CM	TRL	↓Linfocitos T CD4, ↓Linfocitos T CD8,↓Linfocitos Treg	9
ABA	TG	Sobreexpresados: CCXL2, TGFB2, CCL3L1, CXCL6, CCL8, SCGB3A1, TNFSF10, CCL2, CXCL1, IL33 Subexpresados: GRN, CXCL16	11
GB	TG	Sobreexpresados: IL10, CXCL10, TNFSF10, NRG1, TIMP1, CTSB, CTSZ, CTSD, CTSL, DDIT4, RRAS, TP53I3, STEAP3. Subexpresados: GDF11, CCL4, CMTM2, CXCL8, IFNG, NTRK1, IGFBP3	11
Biopsia de pulmón	H	Pulmón: Edema, descamación de epitelio alveolar, formación de membrana hialina, infiltrado de linfocitos, células sinciciales multinucleadas, fibrosis intersticial y exudado fibrinoide intra-alveolar. El efecto citopático en los neumocitos, citoplasma anfofílico granular.	10

ST: sangre total; Su: suero; TG: transcriptogenómica; ABA: aspirado broncoalveolar; BH: biometría hemática; QS: química sanguínea; TRL: tipificación y recuento de linfocitos; GB: glóbulos blancos; Se: serología; H: histopatología, CM: citometría; CRP-U: proteina C reactiva ultrasensible; Treg: linfocitos T reguladores; Ck: citocinas; Ck-MB: creatina cinasa; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; IL: interlecucina; IFNG: interferon gamma

individuos desarrollan una enfermedad leve-moderada, en contraste, los individuos que desarrollan la versión grave presentan: neumonía, síndrome pulmonar agudo, coagulación intravascular diseminada,[1] disnea, frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre < 93%, índice de Kirby PaO_2/FiO_2 < 300, e infiltrados pulmonares > 50% de la superficie pulmonar (primeras 24-48h), falla respiratoria, choque séptico y falla multiorgánica (Fig. 2).[9]

Este cuadro va acompañado por un aumento de citocinas proinflamatorias y una disminución de linfocitos T circulantes (Cuadro III). El establecimiento de linfopenia puede ser consecuencia de la infiltración celular en el tejido pulmonar,[10] o de la inducción de apoptosis.[11] Los linfocitos T $CD8^+$ circulantes se encuentran hiperactivados, fenotipo que puede contribuir al incremento del daño tisular.[10]

El SARS-CoV-2 entra al tracto respiratorio a través de secreciones respiratorias de personas infectadas. En el pulmón, SARS-CoV-2 se replica en los neumocitos tipo II, en ellos, el virus reconoce a la molécula ACE2 a través de la proteína S. Los estudios cristalográficos muestran que la afinidad de unión de la proteína S de SARS-CoV-2 al receptor ACE2 es de 10 a 20 veces mayor que la de SARS-CoV, lo que podría explicar la mayor capacidad de propagación de este virus.[12] Una vez que la proteína S de SARS-CoV-2 se une al receptor es cortada por proteasas del hospedero para facilitar la fusión de las membranas y entrada del virión a la célula,[2] junto con la replicación viral se inicia la producción de citocinas pro-inflamatorias y quimiocinas como IL-1β, IFN-γ, CXCL10/IP-10, MCP-1, IL-4 e IL-10, la activación de linfocitos T $CD8^+$ y la producción de anticuerpos IgM e IgG (Fig. 3).[9]

Los coronavirus generan una disminución de la producción de interferón tipo I (IFN-I),[13] sin embargo, se desconoce si SARS-CoV-2 usa este mismo mecanismo. Los datos de expresión génica muestran una tendencia a la disminución de la producción y respuesta a IFN-I en muestras de exudado broncoalveolar de pacientes con COVID-19, aunque no se observa significancia estadística.[11] Recientemente, se observó que en células VeroE6 pre-tratadas con IFN-I se disminuyó la eficiencia de infección de SARS-CoV-2, pero no de SARS-CoV,[14] en este sentido, la disminución de IFN-I podría favorecer la replicación del virus, confiriéndole la capacidad de diseminarse, contribuyendo así a la patogenia de la enfermedad pulmonar, probablemente mediante la disminución de expresión de ACE2, ya que este receptor es expresado en respuesta a IFN-I.[15] La disminución de la expresión de ACE2 es contraproducente en la patogenia de la enfermedad debido a que se perdería el efecto vasodilatador, pero se mantendrían valores de presión elevados que dañarían al endotelio y

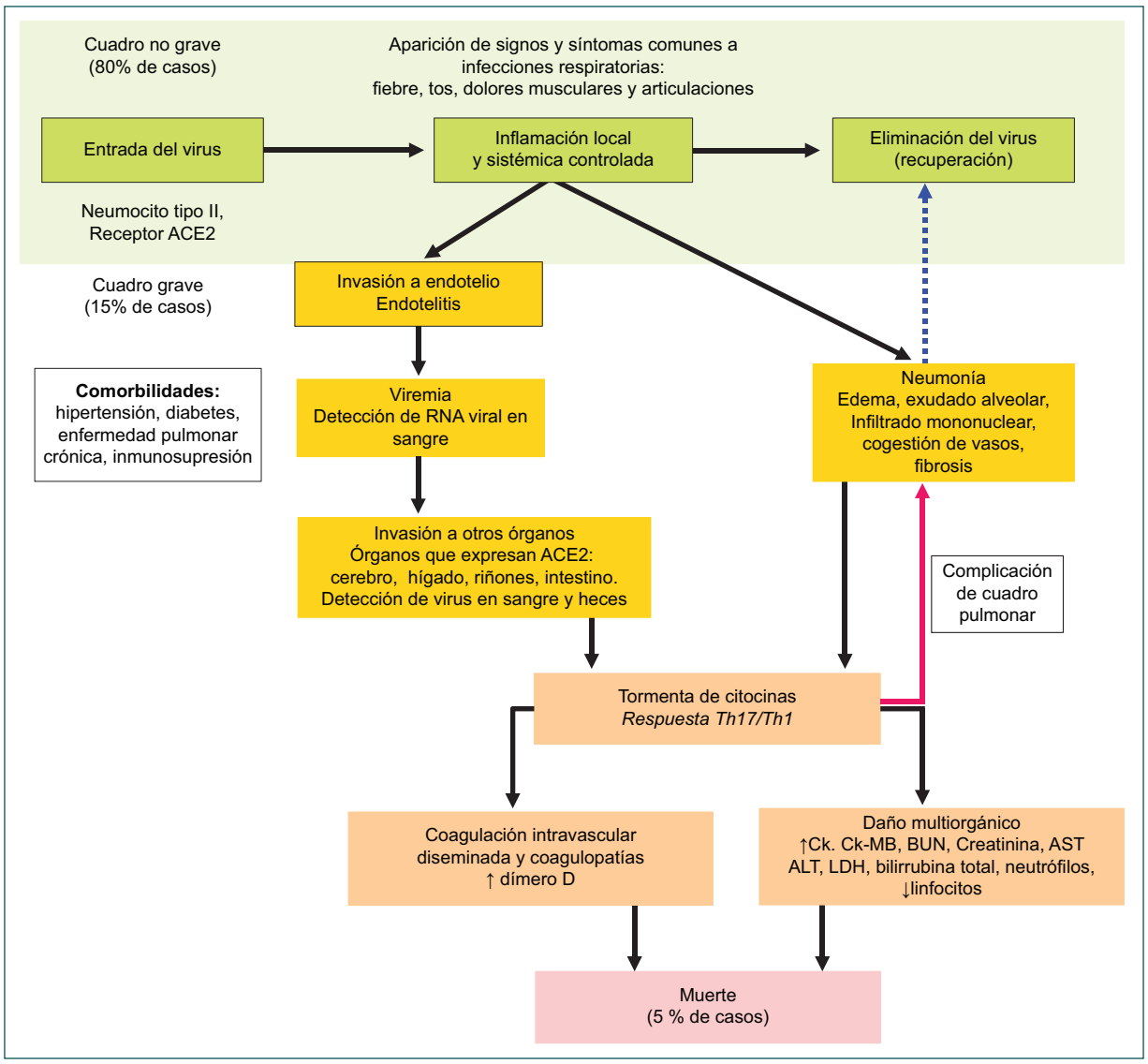


Figura 2. Esquematización de la patogenia del SARS CoV 2.
La enfermedad de COVID-19 se genera cuando el virus SARS-CoV-2 causa una infección pulmonar; en ella, el 80% de los pacientes desarrollan una respuesta inflamatoria local moderada que permite eliminar al virus; no obstante, el 20% restante sufrirá de las formas moderadas a graves que pueden culminar en la muerte. La presencia de comorbilidades favorece las formas graves. El virus también puede dañar el endotelio, ocasionando una inflamación descontrolada, diseminación sistémica y daño multiorgánico. Las flechas negras indican el curso normal de la infección por SARS-CoV-2, la flecha roja indica una complicación del cuadro pulmonar y la flecha azul la recuperación del paciente. ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; Th17: linfocitos Th17; Th1: linfocitos Th1; Ck: citocinas; Ck-MB: creatina cinasa; BUN: nitrógeno ureico en sangre; AST: aspartato transaminasa; ALT: alanina aminotransferasa; LDH: lactato deshidrogenasa.

contribuirían a la lesión pulmonar. Las comorbilidades podrían afectar la señalización del IFN-I, pues la terapia combinada con IFN-I en pacientes con SARS y MERS (Síndrome Respiratorio de Oriente Medio) no resultó efectiva.[16] Esto mismo podría resultar para SARS-CoV-2, de hecho, en un grupo de pacientes adultos con alta prevalencia de diabetes e hipertensión, la terapia con IFN-I no mostró mejoría y la letalidad fue del 100%.[17] Adicionalmente, se ha reportado en pacientes hipertensos y diabéticos tratados con metformina que el tratamiento con IFN-I podría aumentar la presión pulmonar. Por el contrario, en pacientes pediátricos que no presentan comorbilidades, la terapia con interferón parece ser efectiva, además de que la

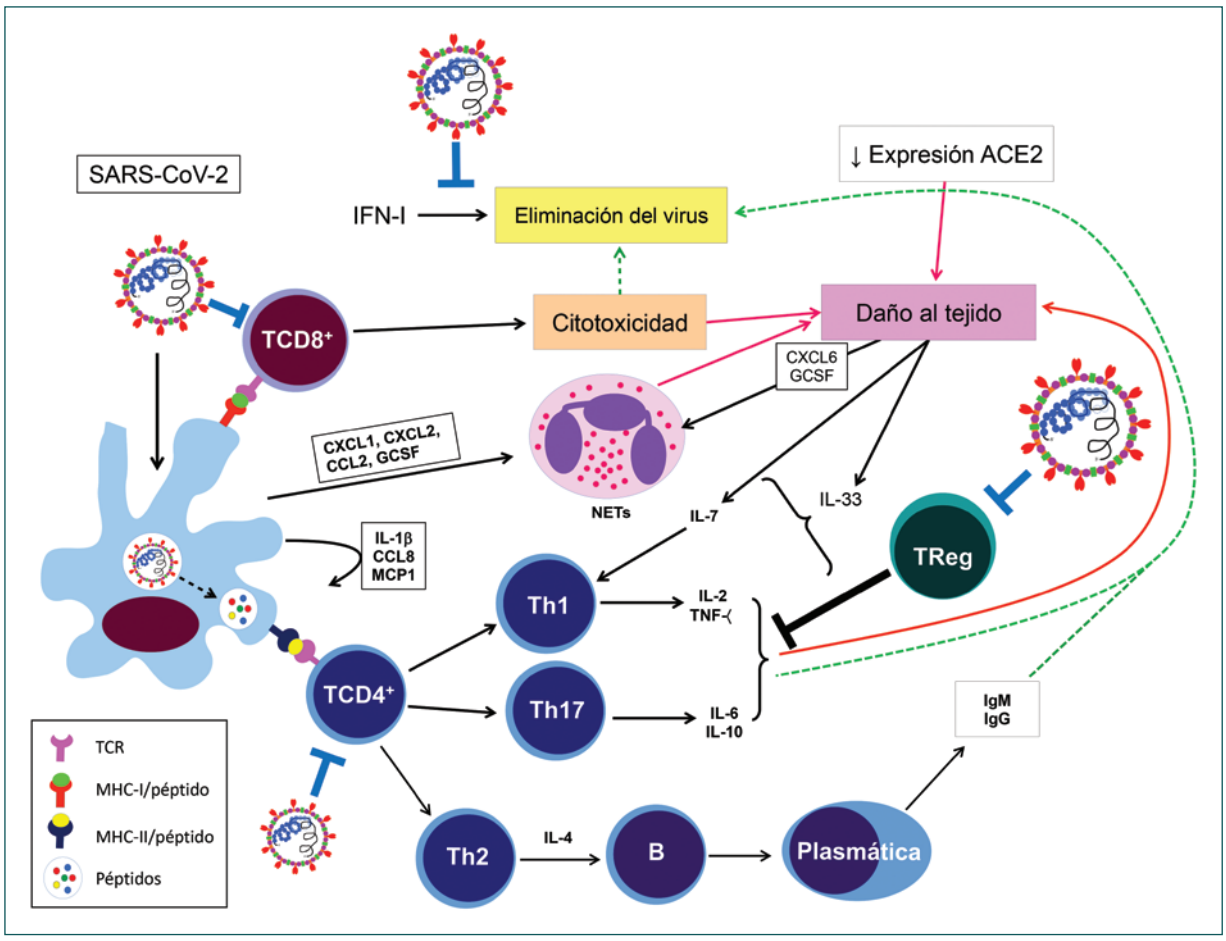


Figura 3. Ilustración de los eventos moleculares de la respuesta inmune hacia SARS-CoV-2 cuando se genera la forma grave de COVID-19.
La replicación de SARS-CoV-2 disminuye la respuesta inmune mediada por el interferon de tipo I, este evento provoca que el virus replique fácilmente en el pulmón, donde se favorece su diseminación a otros órganos, con la consecuente transmisión entre individuos cercanos. Las flechas negras indican el curso normal de la infección por SARS-CoV-2, las flechas rojas indican las contribuciones al daño tisular, las flechas azules indican las comorbilidades en la replicación viral y las flechas verdes los eventos que contribuyen a la resolución de la infección. ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; Th1: linfocitos Th1; Th2: linfocitos Th2; Th17: linfocitos Th17; TCD4+: Linfocitos TCD4+; TCD8+: Linfocitos T CD8+, B: Linfocitos B; Plasmática: Células productoras de anticuerpos; TCR: Receptor del linfocito T; MHC-I: Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase I; MHC-II: Moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II.

manifestación de COVID-19 es de ligera a moderada.[18] Finalmente, se ha observado que la metformina inhibe la respuesta a IFN-I en linfocitos T CD4,[19] lo que se traduciría en una viremia mayor.

El ACE2 es expresado en cerebro, hígado, riñones, corazón e intestino,[20] lo que correlaciona con la presencia de SARS-CoV-2 en sangre, líquido cefalorraquídeo y heces.[21] La detección de SARS-CoV-2 en líquidos corporales extra-pulmonares es baja e inconsistente entre estudios por lo que se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos. Por otra parte, algunos pacientes han reportado: anosmia, hipogeusia, parestesia, alteración de conciencia y epilepsia. No se descarta la posibilidad de que los síntomas neurológicos deriven del compromiso pulmonar o viceversa, y que originen hipoxia, acidosis metabólica y pulmonar.[22] Sin embargo, el reporte de meningoencefalitis asociada a la infección por SARS-CoV-2[21] debe considerar un posible neurotropismo.

La edad incrementa la probabilidad del desarrollo de enfermedades crónicas, estados inmunológicos suprimidos, deterioro vascular y daño en órganos vitales como pulmón, cerebro y corazón. De hecho, la expresión del receptor ACE2 incrementa con la edad.[23]

Diagnóstico molecular

El diagnóstico de COVID-19 se realiza mediante la obtención de la historia clínica, antecedentes epidemiológicos, pruebas de imagen y de laboratorio. El genoma viral se detecta mediante sondas tipo FRET específicas para el gen *orf1ab* que codifica para RNA polimerasa, o bien de los genes que codifican para las proteínas E o N en una reacción de RT-PCR a partir de las secreciones del aparato respiratorio. Actualmente, se está evaluando a la PCR digital en emulsión (dd-PCR) por su capacidad para detectar muestras con menor carga viral. La amplificación isotérmica en asa (RT-LAMP) reduce el tiempo y facilita su lectura (resultados colorimétricos o cambios de turbidez).[24] La combinación de plataformas electrónicas como "CARMEN" y "SHERLOCK" y el uso de herramientas moleculares como CRISPR-Cas prometen diferenciar simultáneamente a los virus asociados en humanos, reduciendo tiempo y costos.[25]

Tratamientos

Dada la tendencia a superar las capacidades de los sistemas de salud, es urgente la búsqueda y diseño de estrategias terapéuticas que mitiguen los efectos del SARS-CoV-2. El uso de metronidazol disminuye los niveles de IL-6, IL-8, TNF-α, IL1-b, IL12, IFNγ, de la proteína C reactiva (CRP) y del número de neutrófilos, pero con aumento del número de linfocitos.[26] El tratamiento con tocilizumab (TCZ), mostró una disminución drástica de los niveles de la CRP (de 126.9 mg/L a 11.2 mg/L) y de IL-6, resultando en una mejoría notable de los pacientes.[27] El uso de TCZ y baricitinib podrían actuar como antivirales y anti-inflamatorios. Particularmente, baricitinib causó una mejoría en los pacientes tratados. Otros sugieren que la emetina podría reducir la entrada del virus e inhibir la síntesis del RNA viral. Adicionalmente, la cloroquina, hidroxicloroquina, clorpromazina, tamoxifeno y toremifeno podrían tener efectos antivirales.[28]

Un estudio *in silico* entre diferentes fármacos y la RNA polimerasa de SARS-CoV-2 muestra una efectividad inhibitoria de ribavirina, sofosbuvir y demdisivir. Este tipo de análisis también permitió identificar motivos proteicos altamente conservados en diferentes coronavirus para diseñar fármacos que bloqueen sitios específicos de SARS-CoV-2 y evitar la infección.[29] Por otra parte, el uso de macaflavanona E, belachinal y vibsanol B también podrían disminuir la actividad de los canales iónicos generados por la proteína E de SARS-CoV-2.[30] Otros han reportado a ribavirina y telbivudina, antibióticos (pirazinamida y aminosalicilato de sodio), vitaminas (vitamina B12 y la nicotinamida), anticonvulsivos, anticancerosos, broncodilatadores, vasoprotectores e incluso diuréticos.[31] Por otro lado, la farmacología de sistemas y los análisis del interactoma han permitido identificar a la melatonina, mercaptopurina y sirolimus.[32] Recientemente, un grupo observó que el trasplante de células troncales mesenquimales ACE2$^+$ aumenta significativamente la función pulmonar y disminuye los niveles séricos de CRP y de TNF-α, así como el número de células CD4$^+$CXCR3$^+$, CD8$^+$CXCR3$^+$ y NK CXCR3$^+$.[33] También, se han utilizado anticuerpos neutralizantes contra otros miembros de la familia de coronavirus. La mayor parte de estos anticuerpos están diseñados para bloquear los sitios S1-RBD, S1-NTD (dominio N-terminal de la proteína S1) y la región S2 (subunidad S2). Particularmente, los anticuerpos obtenidos de pacientes recuperados de COVID-19 han tenido un impacto significativo en pacientes con COVID-19.[34] En este sentido, 4 anticuerpos monoclonales de origen humano muestran capacidad neutralizante.

Actualmente, no hay ninguna vacuna disponible para la prevención de COVID-19, no obstante, se encuentran en estudio seis candidatos a vacuna.[35]

Conclusiones

El esfuerzo por entender la patología de la infección se ha traducido en el establecimiento de prácticas clínicas adecuadas para evitar el contagio y para mejorar las estrategias terapéuticas. No obstante, la alta letalidad en individuos de alto riesgo hace imprescindible el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que generen un menor efecto colateral en el paciente. Así mismo, es importante determinar y validar nuevas moléculas que funcionen como biomarcadores que a su vez permitan definir la progresión y desenlace de la enfermedad. Finalmente, creemos que el extraordinario esfuerzo de la comunidad científica para el establecimiento de estrategias que permitan el desarrollo de una vacuna contra COVID-19 tendrá éxito muy pronto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses potencial respecto a esta investigación, publicación o autoría de este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]; 2020;395(10223):497–506. Fecha de consulta: 15 de Febrero de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. Nat Med [Internet]. 2020;26(4):450–2. Fecha de consulta: 22 de marzo 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9
3. Organización Muldial de la Salud. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation. Ginebra, Suiza: Organización Muldial de la Salud; 2020 [Internet]. [Última actualización 2020/07/07; Citado 2020, 07 de julio]. Disponible en: https://covid19.who.int
4. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature [Internet]. 2020;579(7798):265–9. Fecha de consulta: 18 de Febrero 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3
5. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. Nat Rev Microbiol [Internet]. 2019;17(3):181–92. Fecha de consulta: 03 de Abril de 2020. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9
6. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Gallagher T, editor. J Virol [Internet]. 17 de marzo de 2020; 2020;94(7):e00127-20. Fecha de consulta: 12 de Abril de 2020. Disponible en: http://jvi.asm.org/content/94/7/e00127-20.abstract
7. Instituto Suizo de Bioinformática. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Instituto Suizo de Bioinformática. Swiss-Model Repository. Lausana, Suiza; 2020. [Internet]. [Última actualización 2020/06/24, Citado 2020 25 de junio]. Disponible en: https://swissmodel.expasy.org
8. Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Pangolin homology associated with 2019-nCoV. bioRxiv [Internet]. Fecha de consulta: 1° de Marzo de 2020. Disponible en: http://biorxiv.org/content/early/2020/02/20/2020.02.19.950253.abstract
9. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest [Internet]; 2020;130(5):2620–9. Fecha de consulta: 1º de Mayo de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1172/JCI137244
10. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med [Internet]. 2020;8(4):420–2. Fecha de consulta: 18 de Abril de 2020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32085846
11. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect [Internet]; 2020;9(1):761–70. Fecha de consulta: 17 de Abril de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1747363
12. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science (80-) [Internet]; 2020;367(6483):1260 LP–1263. Fecha de consulta: 13 de Marzo de 2020. Disponible en: http://science.sciencemag.org/content/367/6483/1260.abstract
13. Totura AL, Baric RS. SARS coronavirus pathogenesis: host innate immune responses and viral antagonism of interferon. Curr Opin Virol [Internet]. 2012;2(3):264–75. Fecha de consulta: 16 de Marzo de 2020. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879625712000715
14. Lokugamage KG, Schindewolf C, Menachery VD. SARS-CoV-2 sensitive to type I interferon pretreatment. bioRxiv [Internet]; 2020.03.07.982264. Fecha de consulta: 27 de Marzo de 2020. Disponible en: http://biorxiv.org/content/early/2020/03/09/2020.03.07.982264.abstract
15. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. Cell [Internet]. Fecha de consulta: 29 de Mayo de 2020. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420305006
16. Al-Tawfiq JA, Momattin H, Dib J, Memish ZA. Ribavirin and interferon therapy in patients infected with the Middle East respiratory syndrome coronavirus: an observational study. Int J Infect Dis [Internet]; 2014;20:42–6. Fecha de consulta: 28 de Abril de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.12.003
17. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan: A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. Fecha de consulta: 3 de Abril de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0543OC
18. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. Lancet Infect Dis [Internet]. Fecha de consulta: 17 de Mayo de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5

19. Titov AA, Baker H V, Brusko TM, Sobel ES, Morel L. Metformin Inhibits the Type 1 IFN Response in Human CD4+ T Cells. J Immunol [Internet]. Fecha de consulta: 5 de Marzo de 2020. Disponible en: http://www.jimmunol.org/content/early/2019/05/31/jimmunol.1801651.abstract
20. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. ACS Chem Neurosci [Internet]; 2020;11(7):995–8. Fecha de consulta: 1° de Abril de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00122
21. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis [Internet]; 2020;94:55–8. Fecha de consulta: 13 de Mayo de 2020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251791
22. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. CNS Neurosci Ther [Internet]; 2020;26(5):499–501. Fecha de consulta: 1º de mayo de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1111/cns.13372
23. Santesmasses D, Castro JP, Zenin AA, Shindyapina A V, Gerashchenko M V, Zhang B, et al. COVID-19 is an emergent disease of aging. medRxiv [Internet]. Fecha de consulta: 20 de Abril de 2020. Disponible en: http://medrxiv.org/content/early/2020/04/15/2020.04.15.20060095.abstract
24. Yan C, Cui J, Huang L, Du B, Chen L, Xue G, et al. Rapid and visual detection of 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) by a reverse transcription loop-mediated isothermal amplification assay. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2020; Fecha de consulta: 3 de Abril de 2020. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X20301865
25. Ackerman CM, Myhrvold C, Thakku SG, Freije CA, Metsky HC, Yang DK, et al. Massively multiplexed nucleic acid detection with Cas13. Nature [Internet]. 2020; Fecha de consulta: 2 de Mayo de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2279-8
26. Gharebaghi R, Heidary F, Moradi M, Parvizi M. Metronidazole; a Potential Novel Addition to the COVID-19 Treatment Regimen. Arch Acad Emerg Med Vol 8, No 1 Contin Vol - 1022037/aaem.v8i1645 [Internet]. Fecha de consulta: 31 de Marzo de 2020. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7114714
27. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: A single center experience. J Med Virol [Internet]. Fecha de consulta: 8 de Abril de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1002/jmv.25801
28. Bleasel DM, Peterson MG. Emetine, Ipecac, Ipecac Alkaloids and Analogues as Potential Antiviral Agents for Coronaviruses. Vol 13, Pharmaceuticals. Fecha de consulta: 25 de Marzo de 2020. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151655
29. Robson B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. Comput Biol Med [Internet]; 2020;119:103670. Fecha de consulta: 26 de Febrero de 2020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209231
30. Gupta MK, Vemula S, Donde R, Gouda G, Behera L, Vadde R. In-silico approaches to detect inhibitors of the human severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel. J Biomol Struct Dyn [Internet]; 2020;1–11. Fecha de consulta: 19 de Abril de 2020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32238078
31. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. Life Sci [Internet]; 2020;251:117627. Fecha de consulta: 18 de Junio de 2020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251634
32. Zhou Y, Hou Y, Shen J, Huang Y, Martin W, Cheng F. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. Cell Discov [Internet]. 2020;6(1):14. Fecha de consulta: 30 de Marzo de 2020. Disponible en: https://doi.org/10.1038/s41421-020-0153-3
33. Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2(-) Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. Aging Dis [Internet]; 2020;11(2):216–28. Fecha de consulta: 12 de Marzo de 2020. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32257537
34. Jiang S, Hillyer C, Du L. Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. Trends Immunol [Internet]. 2020;41(5):355–9. Fecha de consulta: 04 de Mayo de 2020. Disponible en: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471490620300570
35. Caddy S. Developing a vaccine for covid-19. BMJ [Internet]; 2020;369:m1790. Fecha de consulta: 4 de Mayo de 2020. Disponible en: http://www.bmj.com/content/369/bmj.m1790.abstract

Cómo citar este artículo:

Mucito-Varela E, Osorio-Juárez RA, Rosales-Reyes R, Jiménez-Hernández LE. Patología clínica, diagnóstico y tratamiento en la infección por SARS-CoV-2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S292-300.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Algoritmo de tratamiento COVID-19 centrado en identificación temprana de factores de riesgo

COVID-19 treatment algorithm focused on early identification of risk factors

*Mariana Berenice Colli-Cortés**

Resumen

El coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) es el causante de la enfermedad respiratoria denominada COVID-19 y del estado de emergencia sanitaria mundial. En la actualidad no existe tratamiento específico ni información científica suficiente para generar un consenso o guías internacionales únicos sobre cómo tratar la COVID-19. Se sugiere que adaptar las acciones de evaluación, monitorización y tratamiento de los pacientes con COVID-19, centradas en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y en los factores de riesgo conocidos, podría mejorar la presentación de los desenlaces adversos en los pacientes. En este trabajo se presenta un flujograma de atención y tratamiento para el paciente con COVID-19 durante la hospitalización, centrado en la identificación de la etapa de la enfermedad, la revaloración constante con énfasis en la identificación temprana de los factores de mal pronóstico y propuestas del tratamiento de acuerdo con las guías actuales.

Palabras clave: *Algoritmos; Infecciones por Coronavirus; Terapéutica; Factores de Riesgo; Protocolos Clínicos*

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is the cause of the respiratory disease called COVID-19 and of the state of global health emergency. Currently, there is no specific treatment or sufficient scientific information to generate consensus or unique international guidelines on how to treat COVID-19. It is suggested that adapting the actions of evaluation, monitoring and treatment of patients with COVID-19, focused on the knowledge of the pathophysiology of the disease and on the known risk factors, could improve the presentation of adverse outcomes in patients. In this work, a flow chart of care and treatment for the patient with COVID-19 during hospitalization is presented, focused on the identification of the stage of the disease, constant reassessment with emphasis on the early identification of poor prognosis factors and treatment proposals according to current guidelines.

Keywords: *Algorithms; Coronavirus infections; Therapeutics; Risk Factors; Clinical Protocols*

Introducción

El coronavirus 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) fue descrito en diciembre de 2019 y es el causante de la enfermedad respiratoria denominada COVID-19, la cual ha producido una emergencia sanitaria mundial.[1]

A pesar de que la investigación sobre el SARS-CoV-2 y el COVID-19 ha experimentado un incremento exponencial, con cerca de 18 000 publicaciones en seis meses en buscadores como PubMed, no existe en la actualidad información clínica suficiente para generar un consenso o guías internacionales únicos sobre cómo tratar el COVID-19.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 197, Servicio de Medicina Interna. Texcoco, Estado de México, México

Correspondencia:
*Mariana Berenice Colli Cortés
E-mail: mariana_colli@hotmail.com

Fecha de recepción: 05/06/2020
Fecha de aceptación: 22/07/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000142

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S301-308
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Actualmente, aún no se cuenta con fármacos específicos para el tratamiento del COVID-19.[2,3] Al momento las guías internacionales y nacionales sobre tratamiento de esta enfermedad indican de forma inicial que se debe identificar la etapa de la enfermedad del paciente y posteriormente sugieren tratamiento con enfoque en sus formas clínicas, dividiendo las recomendaciones generalmente en función del estado de COVID-19 moderado, grave y de pacientes en estado crítico.[2,3] Además, en todas se realiza la recomendación de la vigilancia de los factores clínicos y bioquímicos de mal pronóstico.

La *International Society for Infectious Diseases* (IDSA), mediante la publicación de Zheng, *et al.*, propone una estrategia de tratamiento para pacientes COVID-19 basada en su riesgo, determinado por sus características iniciales.[4] Para esto, determinó tres grupos de riesgo con base en características clínicas (síntomas clínicos, saturación y parámetros gasométricos), así como criterios por imagen (tomografía de tórax) para dividir a los pacientes en riesgo leve, moderado y grave. En su protocolo, los pacientes recibieron diferentes esquemas terapéuticos de acuerdo con dicha clasificación de la enfermedad. Siguieron 55 casos del *Cancer Center of Whuan Union Hospital* de forma retrospectiva y encontraron que el 91.2% de los individuos clasificados de forma inicial con COVID-19 leve tuvieron remisión de manifestaciones clínicas después de dos semanas, además de mejoría radiológica en el 82.4 y 76.2% en los grupos leve y grave, respectivamente, después de dos semanas, sin reportarse defunciones durante el tiempo de seguimiento. Los autores sugieren que la estrategia de tratamiento adaptado por riesgo podría asociarse a mejoría clínica y por imagen significativa.

Por otra parte, Galluccio, *et al.* proponen un algoritmo de tratamiento con abordaje multidisciplinario, en el que, con los datos disponibles a la fecha, reconocen la importancia de otorgar el tratamiento adecuado, basado en el mecanismo de acción individual de cada grupo farmacológico y en el momento del curso de la enfermedad, en el que podría resultar más adecuado y con menor riesgo, por ejemplo, en etapas tempranas antes de la fase de hiperinflamación.[5] Por lo tanto, se enfatiza atender con especial importancia el tiempo en que cada tratamiento podría tener el mayor beneficio y el menor riesgo. También se reconoce el papel preponderante del reconocimiento temprano de los factores de laboratorio de mal pronóstico, con el fin de iniciar el tratamiento oportuno y una monitorización estrecha.

A partir de estas observaciones, se construyó un flujograma centrado en la identificación de la etapa de la enfermedad de cada paciente y su revaloración constante con énfasis en la vigilancia e identificación temprana de los factores de mal pronóstico; posteriormente se hacen propuestas del tratamiento más indicado para cada escenario, de acuerdo con la evidencia disponible, así como intervenciones terapéuticas y de monitorización.

Metodología

Se hizo una revisión de la literatura con los términos MESH *COVID-19, treatment strategies* y *risk factors*. Se revisó la literatura y se determinaron objetivos para optimizar la atención del paciente hospitalizado. Para la construcción del algoritmo, se solicitaron sugerencias de especialistas (radiólogo, infectólogo y neumólogo) para la incorporación de las prácticas clínicas más apropiadas y asequibles en el medio hospitalario real. Se llevó a cabo revisión en tres ocasiones consecutivas, hasta alcanzar el consenso de las recomendaciones.

A pesar de que existen distintos métodos para clasificar la etapa de la enfermedad en el COVID-19,[6,7] se eligió la clasificación presentada en los lineamientos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)[8] por su practicidad.

Algoritmo de atención y tratamiento para pacientes con COVID-19 hospitalizados

Los objetivos establecidos para optimizar la atención del paciente hospitalizado fueron:

- Identificar de forma inmediata al paciente críticamente enfermo.
- Estandarizar medidas no farmacológicas, farmacológicas y de vigilancia para los pacientes con COVID-19 hospitalizados cuyo estado fuera estable.
- Identificar en el medio hospitalario los factores pronósticos clínicos, de laboratorio y de imagen asociados con desenlaces adversos en pacientes con COVID-19.
- Determinar el tratamiento farmacológico y no farmacológico con mayor evidencia de beneficio y seguridad para las formas moderadas y graves de COVID-19, basadas en recomendaciones de organismos internacionales.
- Crear una herramienta sencilla y completa que permita orientar al clínico sobre la toma de decisiones terapéuticas, basadas en la revaloración frecuente

del paciente y orientadas por medio de la vigilancia de factores de riesgo conocidos.
- Favorecer la estandarización de procedimientos y la recolección de datos sobre la evolución y los desenlaces de los pacientes con COVID-19, con el fin de analizar prácticas, encontrar áreas de oportunidad y evaluar seguridad y eficacia de tratamientos en población de nuestro medio.
- Permitir mejorar la calidad de la atención hospitalaria, así como abatir los desenlaces adversos en los pacientes con COVID-19. (Fig. 1)

El inicio de la valoración del paciente con COVID-19 en hospitalización debe partir de la identificación de la etapa de la enfermedad. Para ello se recomienda siempre tomar en cuenta la fecha de inicio de los síntomas, dado que aproximadamente en el día 10 se encuentra el inicio del estado de sepsis y en el día 12 el desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.[9] Asimismo, debe tomarse en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad transcurrido previo al ingreso y durante la estancia hospitalaria, a fin de identificar probables complicaciones asociadas con la enfermedad (como trombosis arterial y venosa[10] o miocarditis)[11] y agregadas, por ejemplo, las relacionadas con intubación endotraqueal y postración prolongadas.

El tratamiento, que incluye medidas farmacológicas y no farmacológicas (como el aporte de oxígeno suplementario y la pronación temprana), debe otorgarse siempre después de una valoración individualizada de los factores de riesgo, así como del análisis sobre la mejoría o el empeoramiento clínico del paciente.

En el empleo del algoritmo presentado en este trabajo, se propone la vigilancia frecuente de los factores de riesgo como medida central para la toma de decisiones farmacológicas, conducta que puede ser mantenida independientemente del estado de estabilidad del paciente o en condición de enfermedad crítica con requerimiento de soporte vital.

Factores de riesgo

Existen grandes cohortes internacionales que han reportado como factores de mala progresión (presentación de COVID grave, ingreso a unidad de cuidados intensivos [UCI], tormenta de citocinas o mortalidad):[12,13,14,15,16,17,18] edad, género masculino, incremento de deshidrogenasa láctica, daño miocárdico, hiperglucemia, dosis altas de glucocorticoides, hipoxemia < 90 y disnea, hipoalbuminemia, incremento de IL-2, IL-6, IL-10 y TNF alfa, disminución de conteo de linfocitos T CD4 + y T CD8 +.

De ellos, se encuentran datos sobre el riesgo incrementado para presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte: neutrofilia, disfunción orgánica y coagulopatía.[19] En una revisión sistemática se encontró que los biomarcadores que se modifican durante el COVID-19 grave son: incremento en PCR, amiloide sérico, IL-6, índice neutrófilo/linfocito, dímero D, troponina I, urea y creatinina, y disminución de linfocitos y plaquetas totales.[20] Los valores incrementados del índice neutrófilo/linfocito (NLR) se ha encontrado como herramienta útil en la identificación temprana de COVID-19 grave,[21,22] e incluso mortalidad,[23] con base en la presentación temprana de linfopenia como marcador de gravedad de la enfermedad. Un estudio encontró AUC 0.93, para punto de cohorte de NLR 5.5.[24]

El puntaje incrementado (> 169 puntos) del HScore[25] identifica a pacientes con riesgo de desarrollar síndrome de linfohistiocitosis macrofágica secundaria o tormenta de citocinas, por lo que constituyen un subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse del cambio en la estrategia de tratamiento con la adición de fármacos experimentales (por ejemplo, tocilizumab).

Recientemente, un estudio encontró mediante análisis univariado que de las características radiológicas evaluadas por tomografía, el puntaje CO-RADS > 7 tuvo razón de verosimilitud de 19 para identificar pacientes con COVID-19 y neumonía severa.[26]

Para la evaluación de la probabilidad de que un paciente presente mala evolución clínica en la valoración inicial, se han publicado dos sistemas basados en factores de riesgo: *CALL score*[27] y ABC-GOALS$_{CL}$,[28] de los cuales el primero fue desarrollado por la IDSA y el segundo en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; su objetivo es estimar el riesgo de progresión a forma grave de COVID-19 y el riesgo de requerimiento de ingreso a UCI, respectivamente. Ambos fueron construidos mediante la identificación de las variables en el análisis multivariado, que fueron capaces de predecir de forma independiente los grupos de pacientes con desenlace adverso. Posteriormente se definió un sistema de puntuación calibrado que se basó en dichas variables, el cual resultó con una AUC 0.91 y 0.87 para cada escala, respectivamente.

Para el *CALL score* la progresión se definió como desarrollo de COVID-19 grave (frecuencia respiratoria 30 respiraciones o más por minuto, saturación de oxígeno en reposo de 93% o menos, presión parcial de oxígeno arterial [PaO^2/concentración de oxígeno [FiO^2 de 300 mmHg o menos o requerimiento de ventilación

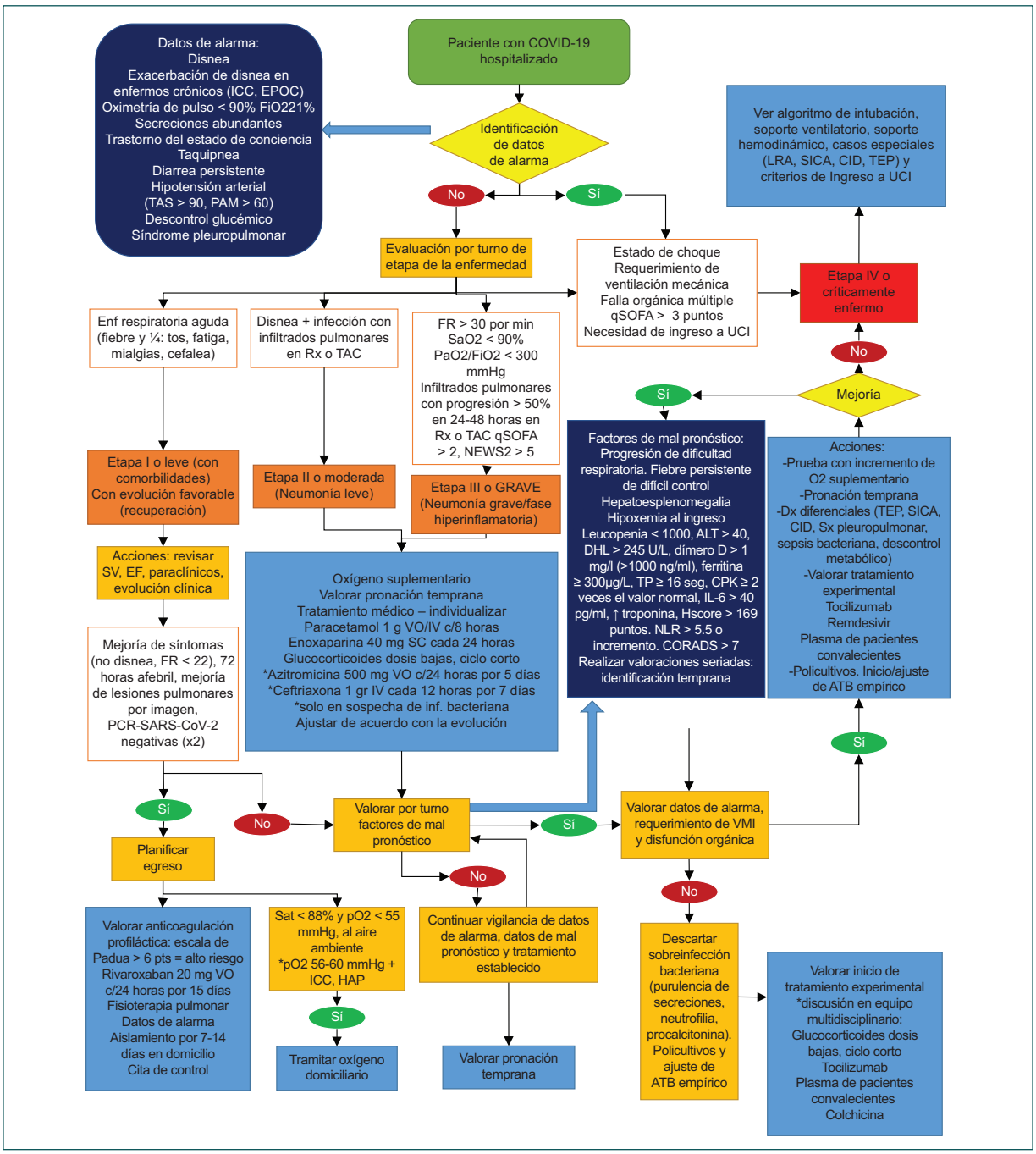


Figura 1. Algoritmo de atención y tratamiento para pacientes con COVID-19 en hospitalización.
Cuadros verde y rojo: etapas de la enfermedad; cuadros amarillos y naranja claro: los momentos de valoración y toma de decisiones: cuadros azul marino: factores indispensables sugeridos para apoyar la toma de decisiones: datos de alarma y factores de riesgo; cuadros azul celeste: terapéutica farmacológica y no farmacológica sugerida.
COVID-19: enfermedad por coronavirus 19; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; TAS: tensión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; LRA: lesión renal aguda; SICA: síndrome isquémico coronario agudo; CID: coagulación intravascular diseminada; TEP: tromboembolia pulmonar; FR: frecuencia respiratoria; SaO_2: saturación de oxígeno por pulsioximetría; PaO_2/FiO_2: relación presión arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirada de oxígeno; Rx: radiografía de tórax; TAC: tomografía axial de tórax; qSOFA: escala *Quick Sequential Organ Failure Assessment* score; NWES2: *National Early Warning Score 2*; UCI: unidad de cuidados intensivos; SV: signos vitales; EF: exploración física; PCR-SARS-CoV-2: reacción en cadena de polimerasa para coronavirus 2 asociado a síndrome respiratorio agudo severo; ALT: alaninaminotransferasa; DHL: lactato deshidrogenasa; TP: tiempo de protrombina; CPK: creatininfosfoquinasa; IL-6: interleucina 6; NLR: neutrófilo/linfocito ratio; CORADS COVID-19: *Reporting and Data System*; ATB: antibiótico: pO_2: presión parcial de oxígeno; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

mecánica) o empeoramiento de los hallazgos de la tomografía computarizada pulmonar. Las variables que fueron asociadas de forma independiente en la regresión logística multivariada para progresión de la enfermedad fueron: comorbilidades, tener 60 años o más, conteo linfocitario total menor que 1000 cel/L y lactato deshidrogenasa (DHL) de 250-500 U/L. En el sistema de puntuación se definieron tres niveles de riesgo de acuerdo con sus probabilidades de progresión: 4-6 puntos, riesgo bajo o clase A (menos de 10% de probabilidad de progresión); 7-9 puntos, riesgo intermedio o clase B (10-40% de probabilidad de progresión), y 10-13 puntos, clase C (más de 50% de probabilidad de progresión).[27] El *CALL score* ha sido evaluado prospectivamente en población mexicana para su rendimiento en la identificación del requerimiento de UCI y ha resultado con una AUC 0.72.[28]

En el caso del ABC-GOALS$_{CL}$,[28] se identificaron los pacientes que requirieron ingreso a la UCI de aquellos que no lo requirieron y fueron dados de alta. Se generaron tres sistemas de puntuaciones y solo se utilizaron variables clínicas o se agregaron parámetros de laboratorio o de tomografía, respectivamente. Las variables clínicas incluidas fueron: sexo masculino, presión arterial sistólica < 100 mmHg, disnea, índice de Charlson, glucosa, obesidad, albúmina, DHL y $SatO_2/FiO_2$, que cuentan con un sistema de puntuación, cuyo resultado de 0-3 puntos indica riesgo bajo (4%) de requerimiento de UCI, de 4-9 puntos riesgo moderado (23-40%) y más de 17 puntos riesgo alto (53-99%).

La caracterización e identificación de factores de riesgo es indispensable para ayudar a identificar oportunamente al paciente con mayores probabilidades de complicaciones, progresión a formas graves de la enfermedad, requerimiento de cuidados intensivos y mortalidad, con el fin de mejorar su monitorización y tratamiento oportuno. Actualmente no se conoce un factor (o combinación de ellos) que sea capaz de predecir con exactitud cuáles pacientes desarrollarán la forma grave de COVID-19; sin embargo, hay un intenso trabajo de investigación mundial al respecto, en torno a factores del agente, genéticos, ambientales, entre otros. La incorporación de la detección de los factores de riesgo ya conocidos, de forma estandarizada y frecuente, así como la identificación de su tendencia (por ejemplo, el incremento de los reactantes de fase aguda y de parámetros subrogados de disfunción orgánica y el empleo de escalas de riesgo para progresión o ingreso a UCI) podría contribuir en la mejora de la calidad de la atención médica, así como en el impedimento de que la enfermedad progrese hasta sus últimas etapas.

Tratamiento farmacológico

En las últimas revisiones de las guías internacionales (OMS,[2] NIH/CDC,[3] IDSA)[29] y de la institucional,[8] se establece que aún no se conoce el tratamiento específico para el COVID-19. Por lo tanto, el tratamiento propuesto, así como el momento de su inicio se llevó a cabo con base en las guías disponibles y los lineamientos internos del IMSS.[8] Para revisión de las indicaciones, consideraciones en grupos especiales, así como la evidencia científica disponible sobre su empleo, se remitirá al lector a dichas fuentes.

Hasta el momento, el empleo de glucocorticoides en dosis bajas y de ciclo corto es el único tratamiento que ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con COVID-19 grave que presentaron requerimiento de oxígeno suplementario o de ventilación mecánica invasiva, según los resultados preliminares del estudio RECOVERY.[30] El beneficio parece limitarse a pacientes con evolución de la enfermedad de alrededor de 10 días y con requerimiento de oxígeno suplementario, los cuales tienen evidencia de inflamación sistémica; por el contrario, en pacientes con formas leves de la enfermedad (sin requerimiento de oxígeno suplementario) no se encuentra beneficio e incluso dicho tratamiento podría resultar en incremento de riesgo de mortalidad. El esquema recomendado es con dexametasona, 6 mg, cada 24 horas por 10 días y en las recomendaciones de las guías NIH se incluyen esquemas con dosis equivalentes (prednisona, 40 mg, metilpredisolona, 32 mg, o hidrocortisona, 160 mg) y duración similar.[3]

Los tratamientos como remdesivir, tocilizumab y plasma de pacientes convalecientes se incluyen en este trabajo como tratamientos experimentales, debido a que el nivel de recomendación sobre su indicación en COVID-19 aún no está establecido, son medicamentos costosos y no disponibles en todos los centros hospitalarios y su empleo está mejor indicado para pacientes incluidos en ensayos clínicos. De ellos, el remdesivir ha demostrado acortar el tiempo hasta la mejoría en pacientes con COVID-19 hospitalizados,[31] pero ninguno ha logrado disminuir la mortalidad.

Fármacos propuestos para COVID-19 sin beneficio comprobado

Hay una intensa investigación entre grupos farmacológicos diversos que pudieran ser útiles para el tratamiento del COVID-19 y atienden diversos aspectos de la fisiopatología: unión del virus a la célula, entrada a la célula del virus, antivirales directos y modulación de la

respuesta inmunológica exagerada secundaria; incluso hay grupos que apuestan a los efectos antioxidantes sistémicos. Entre ellos se han propuesto fármacos como estatinas, antiinflamatorios no esteroideos y multivitamínicos (vitamina C y D), todos todavía sin resultados de ensayos clínicos suficientes para poder emitir una recomendación.[2,6] Se deberá mantener seguimiento sobre el resultado, preferentemente de ensayos clínicos aleatorizados y doblemente cegados, para considerar su incorporación al esquema de tratamiento.

La colchicina es un fármaco que produce la inhibición del inflamasoma, el cual es un mediador muy importante de la familia de las citocinas IL-1. Se ha utilizado en el tratamiento de otras enfermedades con gran incremento de citocinas (como miocarditis por citomegalovirus, fiebre mediterránea familiar, síndromes autoinflamatorios familiares).[32,33] En el ensayo GRECCO-19,[34] que constituyó un estudio prospectivo, abierto, con 105 pacientes sin requerimiento de soporte ventilatorio aleatorizados para recibir tratamiento médico estandarizado o con adición con colchicina, se comprobó mejoría estadísticamente significativa en el tiempo para el deterioro clínico, sin diferencias entre los grupos para requerimiento de ventilación ni mortalidad. Se requieren más estudios para generar un consenso sobre la indicación y la seguridad de la colchicina en pacientes con COVID-19.

Aporte de oxígeno suplementario

El escalamiento del dispositivo con el que se aporte el oxígeno suplementario (puntas nasales, mascarillas simples, con bolsa reservorio) es un procedimiento de vital importancia en el tratamiento de los pacientes con COVID-19. Es crucial implementar su vigilancia y ajuste de forma frecuente en la atención de estos enfermos. Los métodos de escalamiento, el uso de dispositivos de alto flujo, dispositivos de ventilación no invasiva, así como las indicaciones de la realización de intubación endotraqueal e inicio de ventilación mecánica invasiva escapan a los objetivos de este trabajo. Aun así, el beneficio de la pronación temprana en pacientes despiertos y ventilados artificialmente, así como el empleo de las estrategias de ventilación de protección y de reclutamiento alveolar ha sido reconocido en el manejo de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda y COVID-19.[2,6]

Egreso hospitalario

Se deberá hacer la valoración de los criterios de egreso hospitalario[35] para los pacientes con evolución estable, la cual deberá ser revisada de forma frecuente, con el fin de identificar de forma oportuna los candidatos para el alta, estratificar su riesgo de trombosis y determinar el requerimiento de continuar la anticoagulación profiláctica,[10] así como planificar las acciones posteriores al alta, como la rehabilitación, la educación sobre datos de alarma y el seguimiento.

Conclusiones

El tratamiento basado en la vigilancia estrecha y frecuente de los factores de riesgo de mala evolución en pacientes con COVID-19 podría permitir optimizar la indicación oportuna de tratamientos en el momento más conveniente, con la intención de mejorar los desenlaces clínicos. Es importante continuar con trabajo multidisciplinario con el fin de incorporar recomendaciones pertinentes para abordaje del paciente de forma integral y evitar complicaciones asociadas a la enfermad o al daño/disfunción orgánica asociada. Asimismo, estas prácticas deben modificarse de forma periódica y con la frecuencia necesaria, según se avance en conocimientos de fisiopatología de este agente emergente y el resultado de ensayos clínicos que localicen factores cuya identificación e incidencia temprana contribuyan a mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

Agradecimientos

La autora agradece a la radióloga Christian Duvignau Moreno, al infectólogo Leonardo Darío De la Torre Carmona y a la neumóloga Marisol García César por su asesoría.

Declaración de conflicto de intereses

La autora ha completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Helmy A, Fawzy M, Elaswad A, Sobieh A, Kenney S, Shehata A. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. J Clin Med. 2020;1225(9). doi: 10.3390/jcm9041225
2. World Health Organization. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. Última actualización 27 de mayo de 2020. [Internet, consultado el 22 julio 2020]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance-publications
3. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health [Internet]. Última actualización 17 de julio de 2020 [consultado el 22 julio 2020]. Disponible en: https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/about-the-guidelines/whats-new/
4. Zheng C, Wang J, Guo H, Lu Z, Ma Y, Zhu Y, et al. Risk-adapted Treatment Strategy For COVID-19 Patients. Int J Infect Dis. 2020;94:74-77. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.047
5. Galluccio F, Ergonenc T, Garcia A, Ei-Sayed A, Pérez M, Aguilar R. Treatment algorithm for COVID-19: a multidisciplinary point of view. Clin Rheumatol. 2020. doi:10.1007/s10067-020-05179-0
6. Gandhi R, Lynch J, Del Río C. Mild or Moderate Covid-19. N Engl J Med 2020;10.1056/NEJMcp2009249. doi: 10.1056/NEJMcp2009249
7. Berlin D, Gulick R, Martinez F. Severe Covid-19. N Engl J Med 2020;10.1056/NEJMcp2009575. doi: 10.1056/NEJMcp2009575
8. Instituto Mexicano del Seguro Social. Algoritmos internos para atención del COVID-19. Ciudad de México: IMSS; 25 de junio de 2020 [consultado el 22 julio 2020]. Disponible en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/coronavirus/algoritmos
9. Zhou F, Yu T, Ronghui D, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;395:1054-62.
10. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, an Follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020;75(23):2950-73.
11. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, Salah M, Addad F, Harada-Ribeiro M, et al. Cardiovascular implications of the COVID-19 pandemic: a global perspective. Can J Cardiol. 2020. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.05.018
12. Wang D, Yin Y, Hu C, Liu X, Zhang X, Zhou S, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. Critical Care. 2020;24:188.
13. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. J Allergy Clin Immunol 2020;S0091-6749(20)30495-4. doi: 10.1016/j.jaci.2020.04.006
14. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. Mayo Clin Proc. 2020;95(6):1138-1147. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.04.006
15. Chen J, Qi T, Liu L, Ling Y, Qian Z, Li T, et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. Journal of Infection 2020;80:e1–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.004
16. Chen G, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. J Clin Invest 2020. doi: 10.1172/JCI137244
17. Buckner F, McCulloch D, Atluri V, Blain M, McGuffin S, Nalla A, et al. Clinical Features and Outcomes of 105 Hospitalized patients with COVID-19 in Seattle, Washington. doi: 10.1093/cid/ciaa632/5842263.
18. Sun X, Wang T, Cai D, Hu Z, Chen J, Liao H, et al. Cytokine storm intervention in the early stages of COVID-19 pneumonia. Cytokine and Growth Factor Reviews. 09 abril 2020. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.04.002
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in whuan, China. JAMA Intern Med. 2020;e200994.
20. Kermali M, Kaur R, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – A systematic review. Life Sciences. 2020. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.20
21. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis. 2020:ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248
22. Lagunas F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. J Med Virol. 2020;1-2. doi: 10.1002/jmv.25819
23. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. Journal of Infection. 2020;17:28. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.002
24. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. EBioMedicine. 2020;55:102763. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763
25. Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, et al. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
26. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. Invest Radiol. 2020;55: 00–00). doi: 10.1097/RLI.0000000000000672
27. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. Clinical Infectious Diseases. 2020;71(6):1393-99. doi: 10.1093/cid/ciaa414

28. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Fernández-Camargo D, Medez-Perez RA, Morales-Buenrostro LE, Hernandez-Gilsoul T. A Risk Score to Predict Admission to Intensive Care Unit in Patients With COVID-19: The ABC-GOALS Score. medRxiv. 2020. doi: 10.1101/2020.05.12.20099416
29. Bhimraj A, Morgan R, Hirsch A, Lavergne V, Baden L, Chi-Chung V, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID- 19. Version 1.0.4 [consultado el 22 de julio de 2020]. Disponible en https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management
30. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. N Engl J Med. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
31. Beigel J, Tomashek K, Dodd L, Mehta A, Zingman B, Kalil A, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 — preliminary report. N Engl J Med 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
32. Piantoni S, Patroni A, Toniati P, Furloni R, Franceschini F, Andreoli L, et al. Why not to use colchicine in COVID-19? An old anti-inflammatory drug for a novel auto-inflammatory disease. Rheumatology (Oxford). 2020;keaa217. doi:10.1093/rheumatology/keaa217
33. Montealegre-Gomez G, Garavito E, Gómez A, Rojas A, Parra R. Colchicina: una herramienta terapeutica potencial frente a COVID-19. Experiencia en 5 pacientes. Reumatología Clínica 2020. doi: 10.1016/j.reuma.2020.05.001
34. Deftereos S, Giannopoulos G, Vrachatis D, Siasos G, Giotaki S, et al. Effect of Colchicine vs Standard Care on Cardiac and Inflammatory Biomarkers and Clinical Outcomes in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019. The GRECCO-19 Randomized Clinical Trial. Jama Netw Open 2020;3(6):e2013136. doi: 10.101/jamanetworkopen.2020.13136.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Technical Report. Novel coronavirus (SARS-CoV-2). Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases – When is it safe to discharge COVID-19 cases from the hospital or end home isolation?

Cómo citar este artículo:

Colli-Cortés MB. Algoritmo de tratamiento COVID-19 centrado en identificación temprana de factores de riesgo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S301-308.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Uso actual de las aminoquinolinas para el tratamiento de la COVID-19

Updated use of aminoquinolines for the treatment of COVID-19

*Héctor Hugo ArredondoNiño**

Resumen

La pandemia producida por el virus SARS-CoV-2 ha desencadenado una carrera científica en donde se busca encontrar medicamentos para el tratamiento y profilaxis de pacientes con COVID-19. Existen en la literatura múltiples estudios en donde se ha demostrado que la cloroquina e hidroxicloroquina inhiben la replicación in vitro del virus. Sin embargo hasta la fecha la gran mayoría de la información in vivo que se ha publicado proviene de estudios observacionales, algunos de estos con notables erratas en su metodología. Por lo tanto es necesario realizar conclusiones basadas en el conjunto de resultados que arrojen los ensayos clínicos aleatorizados que se están realizando en la actualidad.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Terapéutica; Cloroquina; Hidroxicloroquina; COVID-19*

Abstract

Due to the current pandemic produced by the SARS-CoV-2, there has been a scientific race in order to find an appropriate treatment and prophylaxis for patients with COVID-19. Multiple studies in the literature have shown that chloroquine and hydroxychloroquine inhibits the virus in vitro. However the majority of the in vivo data comes from observational studies, some of these with severe flaws in their study design. It's important to make conclusions based on the results of the randomized controlled trials that are underway.

Keywords: *Coronavirus Infections; Therapeutics; Chloroquine; Hydroxychloroquine; COVID-19*

Debido a la pandemia de la COVID-19, la cual afecta a las naciones y sistemas de salud, la investigación sobre posibles tratamientos para contrarrestar la infección producida por el SARS-CoV-2 se ha incrementado. La alta tasa de mortalidad de este virus ha desencadenado un aumento en el desarrollo de múltiples ensayos clínicos, en los que se valora la eficacia *in vivo* de medicamentos que han demostrado inhibir la replicación del virus *in vitro*.[1] La cloroquina y su derivado hidroxicloroquina cuentan con varios años de existencia; por lo tanto, sus usos en diferentes patologías y efectos secundarios han sido extensamente estudiados, lo cual las convierte en prospectos ideales para dichos ensayos clínicos. Actualmente, la cloroquina está indicada para el tratamiento y profilaxis de la malaria. A pesar de ello, el desarrollo de resistencia en diversas regiones del mundo ha causado que su utilidad vaya en descenso.[2] La hidroxicloroquina es conocida por su efecto inmunomodulador y es utilizada en enfermedades reumatológicas.

La cloroquina y sus derivados son bases débiles y tienden a acumularse en organelos con pH bajo, especialmente en lisosomas, endosomas y aparato de Golgi. Esto causa un aumento del pH en dichos organelos, con lo que se interrumpe la modificación postraslacional de proteínas virales.[3] Jang *et al.* encontraron que la

Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Subzona No. 17, Departamento de Medicina Interna. Miguel Alemán, Tamaulipas, México

Correspondencia:
*Hector Hugo Arredondo Niño
E-mai: hctrarredondo@gmail.com

Fecha de recepción: 10/06/2020
Fecha de aceptación: 12/06/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000143

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S309-311
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

cloroquina disminuye los niveles del ARN mensajero de moléculas proinflamatorias como TNF-α, IL-1β e IL-6 en monocitos y macrófagos de seres humanos.[4] En otro estudio se demostró que la cloroquina causa una disminución en la glucosilación de la enzima convertidora de angiotensina II, receptora del SARS-CoV-2.[5]

Hasta la fecha, solo un ensayo clínico aleatorizado con doble ciego ha publicado sus resultados en el uso de hidroxicloroquina como profilaxis durante los primeros cuatro días después de estar en contacto con un paciente PCR positivo para SARS-CoV-2.[6] Sus resultados demostraron que la hidroxicloroquina no disminuye la incidencia de la enfermedad. De los 414 pacientes que recibieron hidroxicloroquina, 49 (11.8%) desarrollaron COVID-19; de 407 pacientes que recibieron placebo, 58 (14.3%) desarrollaron la enfermedad. No se encontró una diferencia estadísticamente importante *(p* = 0.35). Cabe destacar que de los 107 pacientes con COVID-19, 20 fueron confirmados por PCR y 84 tuvieron síntomas compatibles con la definición operacional del COVID-19 utilizada en los Estados Unidos; sin embargo, no se comprobó en laboratorio la enfermedad, lo cual limitó sus conclusiones científicas, ya que se desconoce la sensibilidad de la definición operacional.

En el mes de mayo, la revista *The Lancet,* publicó un estudio observacional multinacional, en el cual se encontró un aumento en el riesgo de defunciones en pacientes hospitalizados por COVID-19 tratados con cloroquina (HR 1.365, 95% intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 1.218-1.531) e hidroxicloroquina (HR 1.335, 95% IC 95% 1.223-1.457).[7] Estas observaciones provocaron que distintas naciones en conjunto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) suspendieran sus ensayos clínicos en dichos tratamientos.[8]

Días después de la publicación el periódico británico *The Guardian* realizó una investigación, con la cual se cuestionó la validez del artículo y se expuso que la información utilizada en el análisis del estudio no era confiable.[9] La compañía encargada de la recopilación y almacenamiento de información de 96 000 pacientes incluidos en el estudio no ha logrado explicar cómo obtuvo y desarrolló su base de datos. Además de ser dirigida por uno de los coautores del artículo, su existencia era prácticamente desconocida antes de la pandemia, lo cual pone en duda su legitimidad. Debido a estas investigaciones y al rechazo por parte de la compañía en proveer la base de datos para que sea evaluada por un auditor de información externo, los autores decidieron retirar el artículo publicado.[10] Subsecuentemente, la OMS reanudó sus ensayos clínicos debido a que el comité encargado de la monitorización y seguridad de datos no encontrara en la literatura reciente, una asociación entre las aminoquinolinas y el aumento en la mortalidad.[8]

La comunidad médica está cuestionando el escrutinio científico realizado por las revistas médicas de gran trayectoria e importancia internacional. Indudablemente, la propagación y mortalidad del SARS-CoV-2 han provocado que las investigaciones clínicas se desarrollen a una velocidad jamás antes vista; sin embargo, esto no debe dar paso a una deficiente metodología científica. Ahora, más que nunca, es importante mantener un estricto estándar de calidad en la literatura médica, ya que las conclusiones de diversos estudios pueden tener un alto impacto y alcance en la salud de la población. Por lo tanto, es necesario evaluar paulatinamente los resultados que arrojen los distintos ensayos clínicos aleatorizados y realizar conclusiones basadas en el conjunto de sus resultados. Solo así podremos valorar el uso de la cloroquina y sus derivados como profilaxis y tratamiento para el COVID-19.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research. 2020;30(3):269-71. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0
2. Wellems TE, Plowe CV. Chloroquine-resistant Malaria. J Infect Dis. 2001;184(6):770-6. doi: 10.1086/322858
3. Devaux CA, Rolain J-M, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020;55(5):105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
4. Jang C-H, Choi J-H, Byun M-S, Jue D-M. Chloroquine inhibits production of TNF-α, IL-1β and IL-6 from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes/macrophages by different modes. Rheumatology. 2006;45(6):703-10. doi: 10.1093/rheumatology/kei282

5. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal. 2005;2(1):69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69
6. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(6):517-25. doi: 10.1056/NEJMoa2016638
7. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020;S0140-6736(20):3118-06. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6
8. Joseph A. WHO resumes hydroxychloroquine study for Covid-19 [Internet]. STAT. [consultado el 9 de junio de 2020]. [aprox. 2 pantallas]. Dispo-nible en: https://www.statnews.com/2020/06/03/who-resuming-hydroxychloroquine-study-for-covid-19/
9. Davey M, Kirchgaessner S, Boseley S. Surgisphere: governments and WHO changed Covid-19 policy based on suspect data from tiny US company [Internet]. The Guardian. [Actualizado 3 Jun 2020; citado 9 Jun 2020]. [aprox. 4 pantallas]. Disponible en: https://www.theguardian.com/world/2020/jun/03/covid-19-surgisphere-who-world-health-organization-hydroxychloroquine
10. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet. 2020;395(10240):1820, doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6

Cómo citar este artículo:

Arredondo-Niño HH. Uso actual de las aminoquinolinas para el tratamiento de la COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S309-311.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

ARTÍCULO DE OPINIÓN

El papel de los linfocitos T en la infección por SARS-CoV-2

The role of T Cells in SARS-CoV-2 Infection

*Laura C. Bonifaz, Luis Alberto Ontiveros-Padilla y Constantino López-Macías**

Resumen

Los linfocitos T se caracterizan por tener un papel esencial en el control de infecciones virales agudas. La infección por SARS-CoV-2 es una infección viral aguda que afecta principalmente el tracto respiratorio y causa la enfermedad COVID-19, la cual cursa con síntomas leves, moderados y críticos que pueden llevar a la muerte del paciente. La inducción de poblaciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ con fenotipos de memoria funcionales podrían ser esenciales en el control de la replicación viral y, por lo tanto, determinantes en el curso de la enfermedad. En este artículo de opinión revisaremos las evidencias reportadas en cuanto a la presencia, fenotipo y función de las poblaciones de linfocitos T en circulación y en el sitio de infección para entender su posible papel en el control de la replicación viral, en la severidad de la enfermedad y la importancia de la protección mediada por linfocitos T en el desarrollo de vacunas contra la infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: *Vacunas; Linfocitos T CD4-Positivos; Linfocitos T CD8-Positivos; Infecciones por Coronavirus; Virus del SARS*

Abstract

T lymphocytes (or T cells) are characterized by having an essential role in the control of acute viral infections. SARS-CoV-2 infection is an acute viral infection that mainly affects the respiratory tract causing COVID-19 disease, which presents with mild, moderate and critical symptoms that can lead to the death of the patient. The induction of populations of CD4+ and CD8+ T cell with a functional memory phenotype could be decisive in the control of viral replication and therefore be determinants in the course of the disease. In this opinion article, we will review the reported evidence regarding the presence, phenotype, and function of circulating T cell populations and the site of infection to understand their possible role in controlling viral replication, in the severity of the disease, and the importance of T-cell-mediated protection in the development of vaccines against SARS-CoV-2 infection.

Keywords: *Vaccines; CD4-Positive T-Lymphocytes; CD8-Positive T-Lymphocytes; Coronavirus Infections; SARS Virus*

Los linfocitos T o células T representan un componente crucial de la respuesta inmune protectora contra las infecciones virales y la infección por SARS-CoV-2, virus causante de COVID-19, es un ejemplo de ello. Debido a su importancia, estas células fueron de las primeras en ser analizadas y descritas en pacientes con COVID-19 en los que se reportaron cantidades disminuidas de linfocitos T totales en circulación, bazo y en ganglio linfático hilar.[1] La disminución en los números de linfocitos T se correlacionó con un peor pronóstico de la enfermedad y se asoció a la presencia de inflamación sistémica, posiblemente asociada a un incremento en el compartimiento mieloide con la presencia de monocitos y macrófagos inflamatorios capaces de expresar citocinas como IL-1β e IL-6.[2] De igual forma, la disminución de los linfocitos T en circulación se ha propuesto como un indicador del curso de la infección en el que números reducidos se correlacionan con la severidad de la enfermedad.[3,4] Estos hallazgos se sustentan con estudios de firmas transcripcionales

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Constantino López Macías
E-mail: constantino@sminmunologia.mx

Fecha de recepción: 11/06/2020
Fecha de aceptación: 08/07/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000144

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S312-315
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

de pacientes graves en las que se observa una disminución importante del compartimiento de linfocitos T en sangre periférica, acompañado de un incremento del compartimiento mieloide, el cual se restablece en pacientes que se recuperan de la infección.[5]

A pesar de que la mayoría de los reportes indican una disminución de los linfocitos T en circulación, se ha identificado en la sangre periférica de los pacientes, después de dos semanas de la infección por SARS-CoV-2, la presencia de poblaciones de linfocitos T de memoria circulante: CD4+ de memoria central, la cual se caracteriza por su capacidad de responder más eficiente ante un segundo encuentro con el agente inductor, y CD8+ de memoria efectora, que se caracteriza por su capacidad de eliminar en tiempos cortos el microorganismo inductor.[6,7]

En cuanto a la presencia de poblaciones de linfocitos T en el sitio de la infección, se ha observado en el lavado bronquioalveolar de pacientes con COVID-19 moderado la presencia de una firma transcripcional que corresponde a linfocitos T CD8+ y principalmente CD4+, los cuales además muestran una expansión clonal.[8] La presencia de poblaciones de linfocitos T en el sitio de infección podría explicar la disminución de estas poblaciones en la periferia. De manera importante el fenotipo de memoria los linfocitos T en pacientes con COVID-19 moderado que resolvieron la infección corresponde a linfocitos T de memoria residentes de tejido, los cuales son determinantes en el control de otras infecciones virales agudas en las que se ha demostrado que las células de memoria circulante se convierten rápidamente en células residentes de tejido con capacidad efectora inmediata.[9] Si se comparan estas observaciones en pacientes que resolvieron la infección con la ausencia de estas poblaciones en pacientes críticos, se sugiere que las poblaciones de linfocitos T de memoria residentes de tejido pulmonar participan eficientemente en el control de la replicación viral, representan una población de buen pronóstico y destacan la importancia de su inducción en el diseño de vacunas eficientes contra COVID-19.

Para complementar las observaciones clínicas de los pacientes, se han realizado algunos experimentos *ex vivo* de pacientes convalecientes de COVID-19, en los que se ha evaluado la respuesta de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en los diferentes antígenos del virus. Se ha encontrado que las proteínas S, M y N pueden activar tanto los linfocitos T CD4+ como los CD8+, por lo que además de la proteína S sería importante evaluar las proteínas M y N como blancos para inducir una respuesta celular protectora mediada por linfocitos T.[10,11]

Recientemente se ha demostrado en infecciones virales crónicas una diferenciación continua en las poblaciones de linfocitos de memoria a fenotipos denominados como agotados que disminuyen su capacidad funcional, los cuales se caracterizan por la expresión del marcador PD-1.[12] De manera sorprendente, en los pacientes con COVID-19 grave, a pesar de ser una infección aguda, se ha encontrado la presencia de células T CD4+ y CD8+ con fenotipo de agotamiento caracterizado por la expresión de los marcadores PD-1 y Tim-3 en la sangre periférica. Este hallazgo se relaciona con un peor pronóstico de la enfermedad.[13,14] La firma de linfocitos T con fenotipo de agotamiento se encontró también en el lavado bronquioalveolar de pacientes con COVID-19 severo.[8] Estos resultados indican que la inducción de agotamiento temprano en pacientes con COVID-19 es una característica importante de la pérdida de la función efectora de los linfocitos T y por lo tanto un indicador de severidad de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que el tratamiento con biológicos como la timosina alfa-1 y algunos fármacos como la rapamicina es capaz de revertir o prevenir el agotamiento en las células T de pacientes con COVID-19.[15,16]

Debido al poco tiempo transcurrido desde que inició el brote de COVID-19, existen pocas evidencias sobre la duración de la memoria de linfocitos T después de la infección. Comparado con otros coronavirus, el panorama es alentador, ya que se ha descrito la presencia de células T CD8+ específicas de memoria en sangre periférica de individuos 11 años después de la infección por SARS-COV;[17] además de que se ha comprobado que estas células contribuyen sustancialmente a la protección ante el SARS.[18] También se ha detectado la presencia de linfocitos T CD4+ reactivos en una gran cantidad de individuos no expuestos al SARS-CoV-2, lo que sugiere que existe reacción cruzada entre las diferentes cepas de coronavirus

Por otra parte, se sabe que la respuesta de linfocitos T $CD4^+$ es determinante en la inducción de anticuerpos protectores de larga duración. Se ha reportado que la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 disminuye si los linfocitos T se encuentran disminuidos, como en el caso de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana.[19]

La presencia de linfocitos T está fuertemente relacionada con la protección cuando los anticuerpos no logran ser detectados en una infección.[20,21] o cuando no se generan anticuerpos de larga duración neutralizantes,

lo cual se ha reportado en individuos recuperados de SARS en los que se ha observado el decaimiento de los niveles de anticuerpos neutralizantes que se presenta a los 2-3 años posteriores a la infección.[22] En estos casos la inmunidad mediada por linfocitos T sería determinante en el control de la infección.

En resumen, las evidencias sugieren la importancia de la respuesta inmune mediada por linfocitos T en la infección por SARS-CoV-2. La presencia de poblaciones de linfocitos T de memoria en circulación y en tejidos podría ser la clave para la inmunidad protectora en los pacientes además de constituir marcadores de buen pronóstico de la enfermedad. El fenotipo de agotamiento temprano parece ser un marcador importante de progresión de la enfermedad y esta población podría ser además un blanco terapéutico. Finalmente, estrategias de inmunización que promuevan la inducción de poblaciones de linfocitos T de memoria efectores residentes de tejido podrían ser determinantes en el desarrollo de nuevas vacunas.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. Immunity. 2020;52(6):910-41. doi: https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002
2. Urra JM, Cabrera CM, Porras L, Ródenas I. Selective CD8 cell reduction by SARS-CoV-2 is associated with a worse prognosis and systemic inflammation in COVID-19 patients. Clin Immunol [Internet]. 2020 [consultado el 3 de junio de 2020];217:108486. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7256549/
3. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, et al. T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19 [Internet]. The Journal of Infectious Diseases. 2020 [consultado el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: https://academic.oup.com/jid/advance-article-abstract/doi/10.1093/infdis/jiaa252/5831863
4. Xu B, Fan CY, Wang AL, Zou YL, Yu YH, HE C, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. J Infect. 2020;81(1):e51-60 doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012
5. Wen W, Su W, Tang H, Le W, Zhang X, Zheng Y, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. Cell Discov. 2020 Dec 1;6(1):1-18.
6. Gil Melgaço J, Azamor T, Ano Bom APD. Protective immunity after COVID-19 has been questioned: what can we do without SARS-CoV-2-IgG detection? Cell Immunol [Internet]. 2020 [consultado el 20 de mayo de 2020];353:104114. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0008874920302501
7. Weiskopf D, Schmitz KS, Raadsen MP, Grifoni A, Okba NMA, Endeman H, et al. Phenotype of SARS-CoV-2-specific T-cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome. medRxiv [Internet]. 2020 [consultado el 20 de mayo de 2020];2020.04.11.20062349. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20062349v1?%253fcollection=
8. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. Nat Med. 2020 May 12;1-3.
9. Osborn JF, Hobbs SJ, Mooster JL, Khan TN, Kilgore AM, Harbour JC, et al. Central memory CD8+ T cells become CD69+ tissue-residents during viral skin infection independent of CD62L-mediated lymph node surveillance. PLoS Pathog [Internet]. 2019 [consultado el 20 de mayo de 2020];15(3):e1007633. doi: 10.1371/journal.ppat.1007633
10. Zhang R, Liang P, Guo H, Wang X, Qin C. Detection of SARS-CoV-2-specific humoral and cellular immunity in COVID-19 convalescent individuals. Immunity. 2020. doi: 10.1016/j.immuni.2020.04.023
11. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Jennifer M, Moderbacher CR, et al. Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. Cell; 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
12. McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ. CD8 T Cell Exhaustion During Chronic Viral Infection and Cancer. Annu Rev Immunol. 2019;37(1):457-95.
13. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Front Immunol [Internet]. 2020 [consultado el 20 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.00827/full
14. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. Cell Mol Immunol. 2020;17(5):541-3. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3

15. Liu Y, Pang Y, Hu Z, Wu M, Wang C, Feng Z, et al. Thymosin alpha 1 (Tα1) reduces the mortality of severe COVID-19 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. Clin Infect Dis [Internet]. 2020 [consultado el 3 de junio de 2020];71(16):2150-2157. doi: 10.1093/cid/ciaa630
16. Omarjee L, Janin A, Perrot F, Laviolle B, Meilhac O, Mahe G. Targeting T-cell senescence and cytokine storm with rapamycin to prevent severe progression in COVID-19. Clin Immunol. 2020;216:108464.
17. Ng OW, Chia A, Tan AT, Jadi RS, Leong HN, Bertoletti A, et al. Memory T cell responses targeting the SARS coronavirus persist up to 11 years post-infection. Vaccine. 2016;34(17):2008-14.
18. Channappanavar R, Fett C, Zhao J, Meyerholz DK, Perlman S. Virus-Specific Memory CD8 T Cells Provide Substantial Protection from Lethal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. J Virol. 2014;88(19):11034-44.
19. Wang M, Luo L, Bu H, Xia H. Case Report: One Case of Coronavirus Desease 2019(COVID-19) in Patient Co-nfected by HIV With a Low CD4+ T Cell Count. Int J Infect Dis. 2020;96:148-50. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.060.
20. Bauer T, Jilg W. Hepatitis B surface antigen-specific T and B cell memory in individuals who had lost protective antibodies after hepatitis B vaccination. Vaccine. 2006;24(5):572-7.
21. Melgaço JG, Morgado LN, Santiago MA, de Oliveira JM, Lewis-Ximenez LL, Hasselmann B, et al. A single dose of inactivated hepatitis A vaccine promotes HAV-specific memory cellular response similar to that induced by a natural infection. Vaccine. 2015;33(32):3813-20.
22. Liu W, Fontanet A, Zhang P, Zhan L, Xin Z, Baril L, et al. Two-Year Prospective Study of the Humoral Immune Response of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. J Infect Dis. 2006;193(6):792-5.

Cómo citar este artículo:

Bonifaz LC, Ontiveros-Padilla LA, López-Macías C. El papel de los linfocitos T en la infección por SARS-CoV-2. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S312-315.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

CASO CLÍNICO

Primer neonato de madre con COVID-19 en una unidad de tercer nivel

First newborn of mother with COVID-19 in a third level unit

Herminia Uscanga-Carrasco[1], Lizett Romero-Espinoza[2], Macario Mateo-Martínez[2] y Leonardo Cruz-Reynoso[3]*

Resumen

Introducción: *la infección por SARS-CoV-2 se ha convertido en un problema mundial con importante infectocontagiosidad y mortalidad, afectando a todos los grupos de edad. Uno de los grupos de mayor riesgo son las mujeres embarazadas y con ello la afección a sus recién nacidos. A continuación, se reporta el caso del primer neonato hijo de madre con COVID-19 atendido en el Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza.*

Caso clínico: *recién nacido masculino de 34 semanas de gestación, hijo de madre con diagnóstico de COVID-19, "no vigoroso", que requirió apoyo ventilatorio con presión positiva intermitente y ventilación mecánica debido a depresión respiratoria secundaria a los medicamentos de tipo sedante y anestésicos que había recibido la madre. Durante su estancia tuvo una evolución adecuada y las dos pruebas de hisopado nasofaríngeo a los días uno y ocho de vida extrauterina fueron negativas para la infección por SARS-CoV-2.*

Conclusiones: *las distintas manifestaciones clínicas de recién nacidos con COVID-19 han sido descritas en otros estudios, mientras que la transmisión vertical en el recién nacido hasta este momento es incierta.*

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Transmisión Vertical de Enfermedad Infecciosa; Recién Nacido; SARS-CoV-2*

Abstract

Background: *SARS-CoV-2 infection has become a global problem with significant infectiousness and mortality, affecting all age groups. One of the groups of greater risk are the pregnant women and their newborns. We present a report the first neonate born to a mother with COVID-19 who was treated at the Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, in La Raza National Medical Center.*

Clinical case: *Male newborn of 34 weeks of gestation, son of a mother diagnosed with COVID-19, "not vigorous," who required ventilatory support with intermittent positive pressure and mechanical ventilation due to respiratory depression secondary to the sedative and anesthetic type medications that the mother had received. During hospital stay of the child, he presented an adequate evolution and the two tests from nasopharyngeal swab at days 1 and 8 of extra-uterine life were negative for SARS-CoV-2 infection.*

Conclusions: *The different clinical manifestations of newborns with COVID-19 have been described in other studies, while the vertical transmission in the newborn up to this moment is uncertain.*

Keywords: *Coronavirus Infections; Infectious disease Transmission, Vertical; Infant, Newborn; SARS-CoV-2*

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Servicio de Neonatología; [3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, Servicio de Pediatría. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*Lizett Romero Espinoza
E-mail: ttezil800422@hotmail.com

Fecha de recepción: 28/05/2020
Fecha de aceptación: 08/07/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000145

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S316-322
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

Desde el 31 de diciembre 2019, una enfermedad respiratoria severa se reportó en Wuhan, provincia de Hubei en China.[1] El 7 de enero 2020 las autoridades chinas informaron la presencia de un nuevo virus, el cual fue llamado inicialmente como 2019-nCoV (nuevo Coronavirus 2019)[2] y actualmente ha sido denominado SARS-CoV-2 (coronavirus 2 causante del síndrome agudo respiratorio severo).

El 30 de enero del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la existencia de una emergencia de salud pública de importancia internacional.[3] Esta misma organización anunció el nombre de la enfermedad como COVID-19 (enfermedad por coronavirus 19, por el año 2019, cuando se detectó el virus por primera vez).[4] Diferentes países empezaron a tomar medidas de prevención; sin embargo, la expansión a todo el mundo fue inminente.[5]

Hasta el día 23 de abril 2020 se reportaron en el mundo 2 544 792 casos confirmados, 175 694 defunciones, con una tasa de letalidad global de 6.9%, en América un total de 957 402 casos. En México el primer caso confirmado se presentó en la Ciudad de México el 27 de febrero 2020, importado por un hombre que viajó a Italia.[6] Desde tal fecha hasta el 23 de abril del año en curso se reportaron 11 633 casos confirmados y 1069 defunciones por COVID-19.[7]

El Gobierno de México, en coordinación con la Secretaría de Salud (SSA) implementó, medidas para prevenir y controlar los contagios en el país. El 24 de marzo se decretó la fase 2.[8] El 30 de marzo se declaró una "emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor" ante la evolución incrementada de casos confirmados y muertes por la enfermedad.[9] El 21 de abril comenzó la fase 3 y se extendieron las actividades de prevención y control.[10]

Entre los grupos con mayor morbilidad y mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 están las mujeres embarazadas, en las cuales el sistema inmunológico tiene cambios asociados a nivel sistémico, pues la inmunidad adquirida mediada por células disminuye, mientras que la respuesta inmunitaria innata está aumentada y activada, para dar una respuesta inmediata y adecuada frente a microorganismos patógenos. Sin embargo, el sistema inmunológico no actúa de forma aislada, sino que tiene interacción con otros aspectos de la biología materna, genética, del metabolismo y factores ambientales. A través de la historia, las embarazadas han sido afectadas en forma más severa frente a brotes de infecciones respiratorias en comparación con mujeres de grupos etarios similares no embarazadas.[11]

Ante esto, es muy preocupante la posibilidad de transmisión vertical materno-fetal. Hasta ahora se carece de evidencia directa para la transmisión vertical del SARS-CoV-2. Las presentaciones clínicas atípicas y dos modos potenciales de transmisión en neonatos (es decir, materno-fetal o materno-neonatal) han llevado a desafíos de diagnóstico y manejo.[12]

El número de casos neonatales confirmados es limitado. Hasta ahora, se han reportado seis casos en China.[13,14] Un informe de cinco casos fue publicado en una revista china y otro caso fue reportado por los medios de comunicación locales. De estos seis pacientes, uno presentó síntomas a las 30 horas de edad con resultado positivo para SARS-CoV-2 a las 36 horas después del nacimiento. Sin embargo, queda por confirmar si este caso representó una transmisión vertical de la madre. Los seis casos informados presentaron síntomas o signos clínicos inespecíficos que no requirieron intubación y fueron dados de alta después de la recuperación completa.[12,13,14]

La infección por SARS-CoV-2 puede tener efectos adversos en los recién nacidos y causar problemas, como sufrimiento fetal, parto prematuro, dificultad respiratoria, trombocitopenia acompañada de una función hepática anormal e incluso la muerte; sin embargo, la transmisión vertical de SARS-CoV-2 todavía no ha sido confirmada.[15]

A continuación, describimos el caso clínico del primer neonato nacido de madre con COVID-19, atendido en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Ginecología y Obstetricia No.3, del Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en México.

Caso Clínico

Se trata del hijo de una madre de 30 años de edad, originaria y residente del Estado de México, con escolaridad preparatoria, dedicada al hogar, grupo sanguíneo O Rh positivo, con diagnóstico de fibromialgia tratada con antiinflamatorios no esteroideos. Cursaba su segunda gesta con antecedente de aborto previo y con control prenatal regular desde el primer mes de la gestación. En el tercer trimestre fue diagnosticada con preeclampsia. Tres días previos a su ingreso a Urgencias, presentó fiebre de difícil control acompañada de ataque al estado general. Desde su ingreso, se sospechó de infección por SARS-CoV-2, se tomaron las muestras nasofaríngeas para confirmar la infección

y la paciente fue aislada. Posteriormente, se confirmó la positividad de la infección por SARS-CoV-2 mediante técnica de RTq-PCR. Se inició esquema para inducir madurez pulmonar fetal con dexametasona. Sin embargo, la evolución clínica fue desfavorable y al tercer día de su ingreso presentó datos de dificultad respiratoria severa, por lo que fue intubada y se le realizó cesárea de urgencia.

Se obtuvo recién nacido masculino de 34 semanas de gestación, "no vigoroso", que requirió apoyo ventilatorio con presión positiva intermitente y ventilación mecánica debido a depresión respiratoria secundaria a los medicamentos de tipo sedante y anestésicos que había recibido la madre. Durante su estancia, tuvo una evolución adecuada y las dos pruebas provenientes de hisopado nasofaríngeo a los días uno y ocho de vida extrauterina fueron negativas para la infección por SARS-CoV-2. Se evaluó con Apgar 3/7/9, talla 44 cm, perímetro cefálico 34 cm, peso: 2200 g.

Una hora aproximadamente posterior al nacimiento, el paciente fue ingresado a una sala de aislamiento adaptada dentro de la unidad de cuidados intensivos neonatales, por tratarse de un caso sospechoso de COVID-19.[16] En ese momento, se encontraba aún bajo los efectos de sedación, fontanela anterior normotensa, pupilas puntiformes hiporrefléxicas, campos pulmonares con adecuada entrada y salida de aire, los ruidos cardiacos normales en ritmo, frecuencia e intensidad y no se auscultaron soplos. El abdomen estaba blando, depresible, hígado a 2-2-2 cm por debajo de reborde costal y peristalsis disminuida. Extremidades con llenado capilar distal < 2 segundos y pulsos palpables en las cuatro extremidades. Durante su estancia hospitalaria, se le tomaron exámenes de laboratorio (Cuadro I), radiografía de tórax (Fig. 1) y ultrasonido transfontanelar (Figs. 2-3). Con relación a las dos pruebas RTq-PCR para confirmación de la infección por SARS-CoV-2 que se le realizaron al paciente, ambas fueron negativas (días uno y ocho de vida extrauterina).

La apnea que presentó el paciente al nacer fue atribuida a medicamentos anestésicos endovenosos administrados a la madre durante el procedimiento quirúrgico. Por lo tanto, ameritó ventilación con presión positiva intermitente y posteriormente ventilación mecánica, en modalidad limitada por presión y ciclada por tiempo. Se extubó de manera programada a las 24 horas de vida extrauterina sin complicaciones.

Se mantuvo en ayuno como medida preventiva por la calificación baja de Apgar registrada, ya que está relacionada con hipoxia perinatal y esta a su vez puede asociarse a intolerancia alimentaria o en caso más grave a enterocolitis necrosante. Fue tratado con nutrición parenteral total por siete días. Inició la vía oral con estímulo enteral a partir del tercer día de vida con incrementos graduales hasta alcanzar sus requerimientos hídricos totales (150 mL/kg/día) sin complicación alguna.

Cuadro I. Exámenes de laboratorio realizados al caso clínico durante su estancia hospitalaria

Examen	Día de estancia hospitalaria			
	1	3	4	12
Leucocitos (K/μL)	10.7	------	------	11.7
Hemoglobina (g/dL)	12.7	------	------	10.9
Hematocrito (%)	35.5	------	------	30
Plaquetas (K/L)	224	------	------	362
Neutrofilos (K/L)	6.3	------	------	4.4
Linfocitos (K/L)	2.2	------	------	4.5
Monocitos (K/L)	2	------	------	1.7
Glucosa (mg/dL)	62.3	------	81.8	------
Creatinina (mg/dL)	0.7	------	0.5	------
Albúmina (g/dL)	2.8	------	3.01	------
Deshidrogenasa láctica (U/L)	1191	------	1121	------
Fosfatasa alcalina (U/L)	258	------	------	------
Triglicéridos (mg/dL)	46.8	------	------	------
Bilirrubina directa (mg/dL)	0.17	0.37	0.47	------
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	4.46	12	8.57	------
Bilirrubina total (mg/dL)	4.63	12.3	9.04	------
Calcio (mg/dL)	7.9	------	------	------
Sodio (mmo/L)	140	------	------	------
Potasio (mmo/L)	3.9	------	------	------
Cloro (mmol/L)	111.8	------	------	------
Fósforo (mg/dL)	4.89	------	------	------
Magnesio (mg/dL)	2.1	------	------	------
Proteína C reactiva (mg/dL)	0.12	0.2	------	------
Grupo y Rh	O positivo	------	------	------

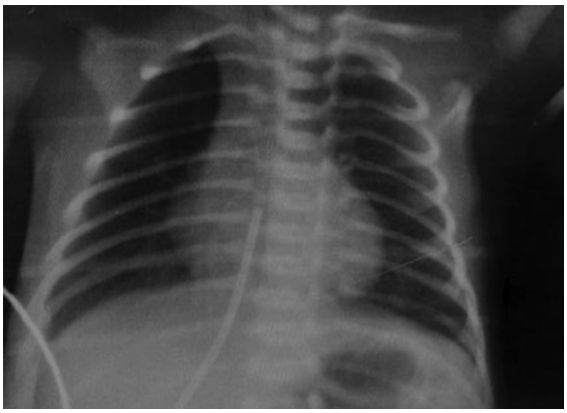


Figura 1. Radiografía de tórax del recién nacido en su primer día de vida, sin infiltrado, con aireación pulmonar normal, catéter venoso umbilical.

Figura 2. El corte sagital de USG transfontanelar a los 12 días de vida se encontró dentro de los parámetros normales.

Figura 3. El corte parasagital izquierdo a los 12 días de vida estuvo en los límites normales.

No se justificó iniciar tratamiento antimicrobiano, puesto que las pruebas de laboratorio no mostraron alteraciones, mantenidas dentro de los parámetros normales hasta el último control. La proteína C reactiva fue normal, los hemocultivos pareados sin desarrollo bacteriano. Los tiempos de coagulación se encontraron dentro de los parámetros normales. No obstante, la elevación de la deshidrogensa láctica observada fue secundaria a probable hipoxia perinatal.

Se realizó ultrasonido transfontanelar, renal, hepático y pulmonar, con hallazgos estructurales dentro de lo normal.

Al tratarse de un neonato de 34 semanas de gestación, se podrían esperar (mayores) complicaciones (incluso) asociadas a la prematurez; sin embargo, este paciente evolucionó de manera adecuada y fue egresado del hospital el día 24 de abril de 2020 con medidas estrictas de cuidados en su domicilio. Queremos resaltar que, aunque varios autores han recomendado la lactancia materna en pacientes con COVID-19, esta no pudo ser llevada a cabo durante su hospitalización en nuestro paciente, pues la madre aún permanecía en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos obstétricos al egreso del paciente.

Discusión

Dentro de la revisión de la literatura que hicimos al enfrentarnos a este caso, se revisaron varios reportes y series de casos, así como un consenso de expertos realizado en China sobre el manejo perinatal y neonatal para la prevención y control de la infección, por el nuevo coronavirus 2019. En dichos estudios se refirieron dos casos de neonatos positivos en la prueba para SARS-CoV-2. Sin embargo, no se evidencia que la trasmisión haya sido vertical y este tipo de transmisión continúa siendo controversial.16

En otro estudio, se reportó el caso de una recién nacida con COVID-19 en España, con posible transmisión vertical, nació por cesárea urgente por preeclampsia. Al nacer, fue trasladada inmediatamente a la unidad neonatal por dificultad respiratoria, evolucionando adecuadamente, a los dos días de vida fue trasladada al Servicio de Alojamiento Conjunto y permaneció con la madre. Sin embargo, al tercer día la madre presentó fiebre, se le tomó muestra para SARS-CoV-2 y resultó positiva, por lo cual se procedió a la separación del binomio. Se le realizó a la recién nacida RTq-PCR de una muestra nasofaríngea y orofaríngea al sexto día de vida, la cual fue negativa. Se tomó una segunda muestra al octavo día de vida, la cual fue

positiva a SARS-CoV-2, lo que nos lleva a pensar que la transmisión fue horizontal, puesto que estuvo en contacto directo con la madre en el alojamiento conjunto.[17]

Por su parte, Li, *et al.* describieron el caso de una mujer embarazada de 30 años con la enfermedad del nuevo coronavirus 2019. A las 35 semanas de gestación, se obtuvo recién nacida por cesárea, sin complicaciones. Se le tomó una muestra con hisopo orofaríngeo inmediatamente después de ser extraída del útero, la cual fue negativa para coronavirus. Durante los siguientes dos días, las muestras de la recién nacida, de hisopo orofaríngeo, sangre, heces y orina se mantuvieron negativas para SARS-CoV-2; dichas pruebas fueron tomadas en siete tiempos diferentes, lo que sugiere que la transmisión vertical de este virus de madre a hijo es poco probable.[18]

Zhu, *et al.* en un estudio retrospectivo describieron las características clínicas y los resultados de diez recién nacidos (incluidos dos gemelos) hijos de nueve madres con infección confirmada por SARS-CoV-2. A siete de estas mujeres se les realizó cesárea y dos tuvieron parto vaginal. De los 10 neonatos de estas mujeres, se les realizó prueba a nueve de ellos y todos mostraron resultados negativos para SARS-CoV-2.[15]

Zeng, *et al*. identificaron 33 neonatos de mujeres con COVID-19, reclutados del Hospital Pediátrico de Wuhan, ubicado en la provincia de Hubei China. En dicho estudio, tres recién nacidos fueron confirmados con COVID-19. El síntoma más frecuente fue la dificultad respiratoria (12%). Los hallazgos radiográficos fueron inespecíficos. No se reportaron muertes por COVID-19 en ninguno de los neonatos. Los detalles de los tres neonatos infectados fueron: la paciente uno de 40 semanas de gestación, nació por cesárea, por líquido amniótico meconial y neumonía materna confirmada por COVID-19. En el día 2 de vida, la recién nacida experimentó letargo y fiebre, el examen físico sin importancia, fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos neonatales. La radiografía de tórax mostró neumonía, otras pruebas de laboratorio excepto procalcitonina fueron normales, las pruebas de hisopo nasofaríngeo y anal fueron positivas para SARS-CoV-2 en los días 2 y 4 de vida y negativo el día 6. El paciente 2 nació a las 40 semanas y 4 días de gestación, por cesárea debido a neumonía materna por COVID-19 confirmada. Se presentó con letargo, vómitos y fiebre. El examen físico fue irrelevante. Las pruebas de laboratorio mostraron leucocitosis, linfocitopenia y una fracción elevada de creatinquinasaMB. La radiografía de tórax mostró neumonía. Prueba de hisopo nasofaríngeos y anales fueron positivos para SARS-CoV-2 en los días 2 y 4 de vida y negativo el día 6. El paciente 3 nació a las 31.2 semanas de gestación por cesárea debido a pérdida del bienestar fetal y neumonía materna confirmada por COVID-19. Requirió reanimación neonatal, Apgar 3, 4 y 5 a los 1, 5 y 10 minutos de vida respectivamente. Síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido y neumonía confirmada por radiografía de tórax, resuelta el día 14 de vida después del tratamiento con ventilación no invasiva, cafeína y antibióticos. Se había sospechado también de la presencia de sepsis, con hemocultivo positivo para *Enterobacter agglomerans*, leucocitosis, trombocitopenia y coagulopatía que mejoró con tratamiento antibiótico. Los hisopos nasofaríngeos y anales fueron positivos para SARS-CoV-2 en los días 2 y 4 de vida y negativo el día 7. De acuerdo con estudios previos, el síntoma clínico de los 33 neonatos en riesgo de COVID-19 fueron leves y los resultados fueron favorables. De los tres neonatos con síntomas de COVID-19, el recién nacido más grave pudo haber estado sintomático más por la prematuridad, asfixia y sepsis que por la infección por SARS-CoV-2. En esta cohorte, tres de 33 recién nacidos (9%) presentaron precozmente infección por SARS-CoV-2. Es probable que las fuentes de SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio superior y en el ano de los neonatos haya sido de origen materno.[19]

Se revisaron retrospectivamente los registros de nueve mujeres embarazadas con neumonía confirmada por COVID-19, las cuales ingresaron en el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan, Wuhan, China, del 20 al 31 de enero de 2020. La evidencia de transmisión vertical intrauterina fue evaluada mediante la presencia de SARS-CoV-2 en muestras de líquido amniótico, sangre del cordón umbilical e hisopo faríngeo. También se recolectaron muestras de leche materna y se analizaron en pacientes después de la primera lactancia. Tres pacientes aumentaron las concentraciones de aminotransferasa. Ninguno de los pacientes desarrolló neumonía grave o muerte por COVID-19. El líquido amniótico, sangre del cordón umbilical, hisopo de faringe neonatal y muestras de leche materna de seis pacientes fueron analizadas para el SARS-CoV-2 y todas las pruebas fueron negativas.

El 6 de febrero 2020 un recién nacido (cuya madre tenía neumonía, además de que fue positiva a SARS-CoV-2) presentó una prueba positiva para SARS-CoV-2, tomada a las 36 horas después del nacimiento. Muchos detalles de importancia clínica de este caso

único no estuvieron disponibles. Hubo preocupación razonable de que el SARS-CoV-2 pudiera ser adquirido *in utero,* ya que la embarazada presentó fiebre durante ocho horas y se sospechó que tuviera neumonía por COVID-19 antes del ingreso. Se realizó cesárea de emergencia seguida de la confirmación de neumonía por COVID-19. La muestra de hisopo faríngeo del recién nacido se tomó aproximadamente 30 horas después del nacimiento, por esta razón no proporciona evidencia directa de infección intrauterina. Además, no hubo muestras directas de tejido intrauterino como el líquido amniótico, sangre del cordón umbilical o placenta para confirmar que la infección por COVID-19 en el neonato se debió a transmisión intrauterina.[20]

Los datos actuales muestran que la infección por SARS-CoV-2 en mujeres con gestaciones avanzadas (embarazadas tardías) no causa resultados adversos en sus recién nacidos, sin embargo, es necesario separar a los recién nacidos de las madres de inmediato para evitar las posibles amenazas.[21]

Conclusión

El paciente, hijo de madre con COVID-19, no presentó datos clínicos, ni de laboratorio asociados a la infección por SARS-CoV-2 y su evolución fue favorable hasta su egreso. La transmisión vertical del virus SARS-CoV-2 aún es controversial. Sin embargo, las condiciones fisiopatológicas de la enfermedad de la madre con COVID-19 pueden condicionar estados de morbilidad aumentada en el feto, por lo que es indispensable estudiar la situación de riesgo del neonato a su egreso, así como recomendar el uso de medidas de protección que se consideran indispensables como lo son: el uso de cubrebocas, el frecuente lavado de manos y el tener una adecuada higiene personal.

Agradecimientos

Los autores agradecen a los padres y el personal de salud que contribuyen todos los días para mejorar la salud de sus pacientes en esta pandemia. Los autores también agradecen al doctor Juan Carlos Núñez Enríquez por su apoyo para la revisión de la literatura científica e integración de la información.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Preparación y respuesta ante emergencias. Neumonía de causa desconocida China. Ginebra: OMS; 2020. Disponible en: https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/es
2. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature [Internet]. 2020 Feb; [consultado el 22 de abril del 2020];579(7798):265-9.
3. World Health Organization. This statement is updated on an ongoing basis, in response to evolving events and common media queries. Ginebra: WHO; 2020. Disponible en: https://www.who.int/news-room/detail/08-04-2020-who-timeline---covid-19
4. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report–22. Ginebra: WHO; 2020 [7 páginas]. Disponible en: https//www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situationreports/20200211-sitrep-22ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1_2
5. Pan American Health Organization, World Health Organization [Internet]. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. Washington: PAHO; 2020 [consultado el 23 de abril del 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article& id=15756:who-characterizes-covid-19-as-a-pandemic& Itemid=1926 & lang=es
6. El País México [Internet]. México confirma el primer caso de coronavirus en el país. [consultado el 23 de abril del 2020]. Disponible en: https://elpais.com/sociedad/2020/02/28/actualidad/1582897294_203408.html
7. Secretaría de Salud. [Internet] México: SESA; c 2020 [actualizado el 23 abril 2020; acceso 24 de abril del 2020]. Comunicado Técnico Diario Nuevo Coronavirus en el Mundo (COVID-19) 23/04/2020. [2 pantallas]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/548059/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.04.23.pdf
8. Gobierno de México. [Internet] México: SESA; c2020 [actualizado el 24 marzo 2020; acceso 23 de abril 2020]. 095. Inicia fase 2 por coronavirus COVID-19. [Aproximadamente 4 pantallas]. Disponible en: https://www.gob.mx/salud/prensa/095-inicia-fase-2-por-coronavirus-covid-19.

9. Secretaria de Gobernación [Internet] México: SEGOB; c2020 [actualizado el 30 de marzo 2020; acceso 23 de abril del 2020]. Acuerdo por el que se declara como emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor, a la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS-CoV2 (COVID-19). [1 pantalla]. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5590745&fecha=30/03/2020.
10. Expansión política [Internet] México: Expansión política; c2020 [actualizado el 21 de abril del 2020; acceso 23 de abril del 2020] El gobierno mexicano declara la Fase 3 de la pandemia de COVID-19. [1 pantalla]. Disponible en: https://politica.expansion.mx/presidencia/2020/04/21/gobierno-mexicano-declara-fase-3-pandemia-covid-19.
11. Godínez M, Coronado I, Rodríguez M, Hernández R, Ramírez V, Villegas M. Lineamiento Técnico, Abordaje de infección por COVID-19 en el periodo perinatal en contingencia. [Monografía en Internet]. México: Instituto Nacional de Perinatología; 2020; [acceso 23 de abril 2020]; 1-97. Disponible en: http://www.eneo.unam.mx/novedades/coms130420/LineamientoINPerCOVID-19.pdf
12. Ma X, Zhu J, Du L, Neonatal management during Coronavirus disease (COVID-19) outbreak: Chinese experiences. NeoReviews. [en Internet] 2020; [acceso: 24 de abril del 2020] Disponible en: https://neoreviews.aappublications.org/sites/default/files/additional_assets/neo.21-5-e293.pdf
13. Feng X, Tao X, Zeng LK, Wang W, Li G. Application of pulmonary ultrasound in the diagnosis of COVID-19 pneumonia in neonates. Zhonghua Er Ke Za Zhi. Chinese Journal of Pediatrics. 2020;58(5):347-350, doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20200228-00154
14. Wang S, Guo L, Chen L, Liu W, Cao Y, Zhang J, et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. Clin Infect Dis. [en Internet] 2020;[acceso 24 de abril del 2020] 1-5. Disponible en: https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa225/5803274
15. Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. Transl Pediatr. [en Internet] 2020. [acceso el 24 de abril del 2020]; 9 (1):51-60. Disponible en: http://tp.amegroups.com/article/view/35919/28105
16. Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et.al; Committee on Perinatal and Neonatal Management for the Prevention and Control of the 2019 Novel Coronavirus Infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (first edition). Ann Transl Med. [en Internet] 2020; [acceso 24 de abril 2020] 8(3):47. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7036629/pdf/atm-08-03-47.pdf
17. Alonso C, López M, Moral MT, Flores B, Pallas C. First case of neonatal infection due to SARS-CoV-2 in Spain. An Pediatr (Barc), [en Internet] 2020;[acceso 24 de abril del 2020] 92:237-238. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195017/pdf/main.pdf
18. Li Y, Zhao R, Zheng S, Chen X, Wang J, Sheng X, et al. Lack of Vertical Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, China.Emerg Infect Dis. [en Internet] 2020; [acceso 24 de abril del 2020] 26(6):1335-1336. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0287_article
19. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China.JAMA Pediatr. [en Internet] 2020; [acceso 24 de abril del 2020] e200878. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2763787
20. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. The Lancet. [en Internet] 2020; [acceso 24 de abril del 2020] 395:809-15. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30360-3/fulltext
21. Yang P, Wang X, Liu P, Wei C, He B, Zheng J, et al. Clinical characteristics and risk assessment of newborns born to mothers with COVID-19. J Clin Virol. 2020;127:104356, doi: 10.1016/j.jcv.2020.104356

Cómo citar este artículo:

Uscanga-Carrasco H, Romero-Espinoza L, Mateo-Martínez M, Cruz-Reynoso L. Primer neonato de madre con COVID-19 en una unidad de tercer nivel. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S316-322.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

CASO CLÍNICO

Posición prono en paciente no intubado con COVID-19 como maniobra para evitar la intubación

Prone position in non-intubated patient with COVID-19 as a maneuver to avoid intubation

Iván Aguilar-Zúñiga, José Daniel Juárez-Villa, Pablo Mora-Ruiz, Luis Fernando Zavala-Jonguitud, Isaac Hernández-Castillo, Roberto de Lira-Barraza, Rubén Ramírez-Montes de Oca, Eduardo Barragán-Hernández y Guillermo Flores-Padilla*

Resumen

Introducción: *la COVID-19 (del inglés Coronavirus Disease 2019) es una enfermedad que ha generado una pandemia, la cual ha afectado a todo el mundo, incluido México. Esta enfermedad puede presentarse desde una infección asintomática hasta síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) grave. El objetivo del reporte de caso es mostrar la utilidad de la posición prono en pacientes no intubados.*

Caso clínico: *presentamos el caso de una mujer sin comorbilidades con COVID-19 y SDRA moderado, en quien se evitó la intubación tras la mejoría con la posición prono, evaluada por la saturación arterial de oxígeno por pulsioximetría y por la relación de la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2).*

Conclusión: *existe poca evidencia sobre esta maniobra terapéutica en pacientes despiertos. Sin embargo, puede ser de ayuda para mejorar la oxigenación y evitar la intubación en estos pacientes.*

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Pandemias; Intubación: Síndrome de Dificultad Respiratoria del Adulto; Posición Prono*

Abstract

Background: *The COVID-19 (from Coronavirus Disease 2019) is a disease that has generated a pandemic that has affected the world, Mexico included. The spectrum of the disease ranges from asymptomatic infection to severe acute respiratory distress syndrome (ARDS). The objective of the case is to demonstrate the usefulness of the prone position in non-intubated patients.*

Clinical case: *We present the case of a woman without comorbidities with COVID-19 and moderate ARDS, in whom intubation was avoided after improvement with the prone position, as determined by arterial oxygen saturation by pulse oximetry and by the relationship of arterial oxygen pressure and the fraction of inspired oxygen (PaO_2/FiO_2).*

Conclusion: *There is scarce evidence of this therapeutic maneuver in awake patients. However, it can help to improve oxygenation and to avoid intubation in these patients.*

Keywords: *Coronavirus Infections; Pandemics; Intubation; Respiratory Distress Syndrome, Adult; Prone Position*

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México

Correspondencia:
*José Daniel Juárez Villa
E-mail: daniel_00_5@hotmail.com

Fecha de recepción: 21/06/2020
Fecha de aceptación: 24/08/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000146

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S323-328
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La COVID-19 (del inglés *Coronavirus Disease 2019)* es la manifestación clínica de la infección por el coronavirus denominado SARS-CoV-2 (del inglés, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)*. Se trata de una enfermedad emergente que se informó por primera vez en 41 personas, todas ellas asociadas a exposición en un mercado de mariscos en Wuhan, China, y que para el 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró pandemia.[1]

El espectro clínico de esta enfermedad comprende portador asintomático, enfermedad leve, enfermedad grave con neumonía, e incluso síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).[2,3] En una cohorte retrospectiva de 138 pacientes en China, el 19.6% de los pacientes desarrolló SDRA; el tiempo promedio para su desarrollo fue a los ocho días del inicio de los síntomas. De los 138 pacientes, 106 recibieron oxígeno mediante inhalación, 15 recibieron ventilación mecánica no invasiva y 17 requirieron ventilación mecánica invasiva.[4] Para el 2 de mayo de 2020, se han infectado más de 3.2 millones de personas, con una tasa de letalidad del 7%.[5] Aproximadamente el 20% de los pacientes tiene enfermedad grave y crítica.[6] Entre los pacientes que progresan a enfermedad crítica, el SDRA es la complicación más común, llegando a afectar al 85% de los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos (UCI).[7] La mortalidad de los pacientes que requieren ventilación mecánica invasiva alcanza el 67%.[8]

La posición prono es una maniobra terapéutica que ha sido ampliamente estudiada en el SDRA moderado y grave en relación con la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno (PaO_2/FiO_2) < 150 en pacientes intubados, la cual se lleva a cabo por 16 horas al día durante uno o más días. Es una estrategia segura que ha demostrado que disminuye la mortalidad y mejora los parámetros mecánicos de la ventilacion.[9,10,11,12] Sin embargo, hasta este momento existe poca evidencia sobre el uso de esta maniobra en pacientes despiertos no intubados, por lo que se limita a algunos reportes de casos y cohortes retrospectivas de pacientes sin COVID-19. Sabemos también que en pacientes con SDRA grave no está indicado, ya que el retraso en la intubación parece incrementar la mortalidad.[13,14,15]

Presentamos el caso de una mujer sana con SDRA moderado en quien se evitó la intubación tras realizar la posicion prono por cuatro días. El objetivo del presente caso es mostrar la utilidad de la posición prono en pacientes no intubados.

Caso clínico

Mujer de 42 años, que como única comorbilidad tenía obesidad grado 1 por índice de masa corporal de 30.7 kg/m^2. La paciente tuvo contacto con su hermano, quien había estado en un concierto en la Ciudad de México 17 días previos a su ingreso, y del que se tenían reportes de casos de COVID-19 entre sus asistentes. Asimismo, 10 días previos al ingreso de la paciente, el hermano tuvo un cuadro de infección de vías respiratorias con síntomas leves.

Nueve días antes de su ingreso, la paciente presentó odinofagia y tos no productiva, recibió tratamiento con ceftriaxona y betametasona a dosis no especificada, con persistencia de la sintomatología. Después, se agregaron disnea grado 3 en la escala *modified Medical Research Council* (mMRC), aumento de la tos y fiebre. A su ingreso tuvo los siguientes signos vitales: 120/70 mmHg; frecuencia cardiaca, 115 latidos por minuto; frecuencia respiratoria, 38 respiraciones por minuto; saturación periférica de oxigeno por puloximetría (SpO_2) de 84% al aire ambiente y temperatura corporal, 36.5 °C. A la auscultación pulmonar presentó disminución del murmullo vesicular de predominio hacia regiones subescapulares y estertores crepitantes difusos bilaterales, con tiraje supraclavicular y leve disociación tóracoabdominal.

En los exámenes de laboratorio a su ingreso destacaba: leucocitosis (16.94 celulas/microlitro [cel/μL]), neutrofilia (15.96 cel/μL), linfopenia (0.53 cel/μL) y elevación de la lactato deshidrogenasa (380 unidades/litro); la PaO^2/FiO^2 era de 128 y la SpO_2/FiO_2 de 240 (Cuadro I). La radiografía de tórax inicial mostró infiltrados intersticiales bilaterales, periféricos, hacia ambas bases (Fig. 1).

Se inició tratamiento empírico con ceftriaxona, claritromicina y cloroquina. Se realizó prueba para COVID-19 mediante reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (RT PCR, del inglés *real time polymerase chain reaction)*, la cual fue positiva; la procalcitonina fue negativa y el cultivo de expectoración no tuvo desarrollo bacteriano.

La paciente presentó disminución de la saturación de manera progresiva, llegando a una SpO_2 de 84%; la frecuencia respiratoria se mantuvo entre 20-28 rpm (Fig. 2). En este contexto, por hipoxemia persistente, se realizó maniobra de pronación en paciente no intubada con mejoría a los 10 minutos y elevación de la

Cuadro I. Resultado de los exámenes de laboratorio

Examen	Ingreso	3 dias posterior a posición prono	4 dias posterior a posición prono
Glucosa	139 mg/dL	152 mg/dL	-
Creatinina	0.69 md/dL	0.68 mg/dL	-
Urea	27.8 mg/dL	30 mg/dL	-
Sodio	142.0 mEq/L	136 mEq/L	-
Potasio	3.80 mEq/L	4.30 mEq/L	-
Cloro	108 mEq/L	106 mEq/L	-
Hemoglobina	13.1 g/dL	13.2 g/dL	-
Volumen corpuscular medio	92 fL (80-100)	88 fL (80-100)	-
Hemoglobina corpuscular media	30.3 pg (28-34)	29.5 pg	-
Hematocrito	40.3 %	39.6 %	-
Leucocitos	16.94 cel/μL	7.14 cel/μL	-
Neutrófilos	15.96 cel/μL	6.51 cel/μL	-
Linfocitos	0.53 cel/μL	0.38 cel/μL	-
Plaquetas	243 x 10^3/μL	360 x 10^3/μL	-
PCR	2.67 mg/dL (0-0,5)	1.11 mg/dL	-
Procalcitonina	0.07 ng/mL	-	-
LDH	380 U/L	226 U/L	-
AST	19 U/L	17 U/L	-
ALT	20 U/L	27 U/L	-
Dímero-D	0.44 μg/mL	0.34 μg/mL	-
Bilirrubinas totales	0.32 mg/dL	0.29 mg/dL	-
Proteinas totales	6.9 g/dL	6.4 g/dL	-
Albumina sérica	3.8 g/dL	3.4 g/dL	-
pH	7.46	7.45	7.44
PaO_2	45 mmHg	80 mmHg	93 mmHg
pCO_2	31 mmHg	35 mmHg	37 mmHg
Lactato	1.6 mmol/L	0.6 mmol/L	0.7 mmol/L
HCO_3	22 mEq/L	25 mEq/L	26 mEq/L
FiO_2	35%	28%	28%
PaO_2/FiO_2	128	285	332
SaO_2	84%	97 %	96%
Ferritina	119.10 ng/mL	-	-
Antígeno P24 para el VIH	0.27 (negativo)	-	-

ALT: alanino transaminasa; AST: aspartato transaminasa; cel/µL: celulas/microlitro; FiO_2: fracción inspirada de oxígeno; fL: femtolitro; g/dL: gramo/decilitro; HCO_3: bicarbonato; LDH: lacatato deshidrogenasa; mEq/L: miliequivalentes/litro; mg/dL: miligramo/decilitro; mmHg: milímetros de mercurio; mmol/L: milimoles/litro; ng/mL:nanogramos/litro PaO_2: presión parcial de oxígeno arterial; pCO_2: presión parcial de dióxido de carbono; PCR: proteína C reactiva; pg: picogramo; pH: potencial de hidrógeno; SaO_2: saturación de oxígeno; U/L: unidades/litro; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Figura 1. Radiografía de tórax inicial.

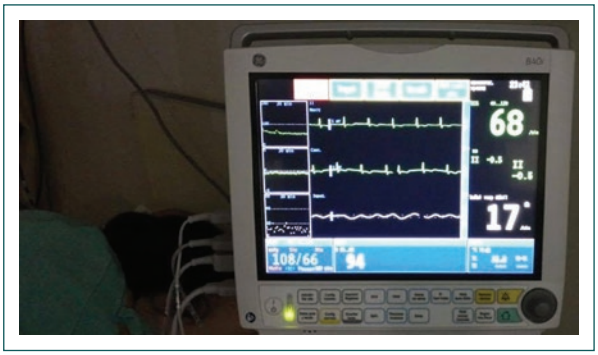


Figura 3. Diez minutos después de la maniobra de posición prono, se observa mejoría de la saturación de oxígeno por pulsioximetría con 94%.

Figura 2. Inicio de la maniobra de posición prono, se observa saturación de oxígeno por pulsioximetría en el monitor de 84%.

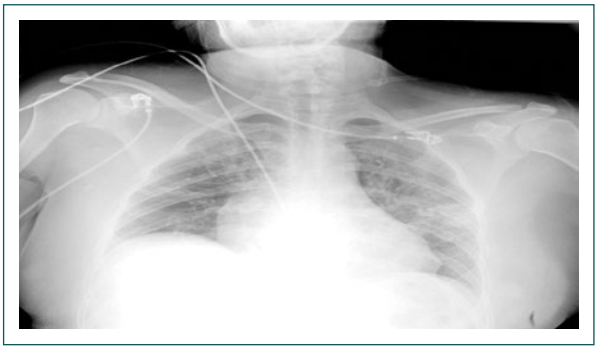


Figura 4. Radiografia de torax tres días después de la maniobra de posición prono.

saturación de oxígeno por pulsioximetría hasta 94% (Fig. 3). Esta posición se mantuvo cuatro horas por tolerancia de la paciente. Al encontrar mejoría, se indicó repetir posición prono dos veces al día de cuatro a ocho horas (según tolerancia de la paciente), por cuatro días en total. La paciente presentó mejoría clínica, por pulsioximetría y en la relación PaO_2/FiO_2, que en supino alcanzó 285 al tercer día posterior a la pronación (Cuadro I). Se realizó nueva PaO_2/FiO_2, posterior al cuarto día de posición prono con un resultado de 332, y nueva radiografía de tórax tres días después de la maniobra de posición prono, la cual mostró disminución de los infiltrados intersticiales bilaterales (Fig. 4). Se retiró el oxígeno suplementario con SpO_2 de hasta 94% al aire ambiente, sin requerimiento de oxígeno suplementario y con una SpO_2/FiO_2 de 447. Se realizó prueba de caminata de seis minutos con disminución de la SpO_2 de 94% a 92%. Se indicó su egreso a los ocho días de hospitalización con signos vitales estables.

En este caso clínico se realizó el diagnóstico de SDRA asociado a COVID-19, mediante los criterios de Kigali modificados con SpO_2/FiO_2 menor de 315, radiopacidades bilaterales no explicadas por otra causa y dentro del tiempo estipulado posterior al insulto.[16,17,18,19] Dado que el diagnóstico de SDRA por los criterios de Berlín requiere una presión mínima positiva al final de la espiración (PEEP, del inglés *positive end expiratory pressure)*, los criterios de Kigali se propusieron en 2016. Esto con la finalidad de adaptar el diagnostico de SDRA a las condiciones del sistema de salud en los países en vías de desarrollo. Se eliminó el requisito mínimo de PEEP, mientras que la hipoxemia se evalúa utilizando la proporción de saturación de oxígeno arterial medida por oximetría de pulso $(SpO_2)/FiO_2 < 315$ con $SpO_2 < 97\%$.

La posición prono en SDRA ha mostrado resultados prometedores para evitar la intubación en pacientes con SDRA moderado, en combinación con cánulas

nasales de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva, principalmente en SDRA sin COVID-19. Algunos pacientes seleccionados con COVID-19 pueden beneficiarse de la combinación de la posición prono más la ventilación mecánica no invasiva temprana/cánulas nasales de alto flujo/oxígeno suplementario por métodos convencionales, para evitar la intubación y permitir a los pacientes "ganar tiempo" para sanar, o también en caso de falta de ventiladores. Existen algunos estudios retrospectivos, prospectivos y series de casos en los que se ha observado esta utilidad en pacientes con COVID-19 y se han propuesto algoritmos de tratamiento.[20,21,22,23,24,25,26] Sin embargo, serán los estudios prospectivos actualmente en curso los que nos brindarán un mayor nivel de evidencia.

Nuestra paciente (SDRA moderado, etiología infecciosa) mejoró tras la posición prono con oxígeno suplementario mediante cánulas nasales comunes convencionales (no de alto flujo), con lo que presentó mejoría hasta una $PaO_2/FiO_2 > 300$. Si bien, la posición prono se ha realizado hasta el momento en pacientes con $SpO_2 > 90\%$, en este caso se realizó como maniobra de salvamento previo a la intubación; tras evidenciarse mejoría, se continuó con la maniobra por cuatro días.

Conclusión

La posición prono en pacientes despiertos no intubados puede ser una herramienta terapéutica que ayude a evitar la intubación en los pacientes con SDRA secundario a la infección por COVID-19. Sin embargo, esta maniobra no debe retrasar la necesidad de intubación en caso de requerirlo, ya que hacerlo puede aumentar la mortalidad. Hasta el momento no hay mucha evidencia sobre esta maniobra, la cual parece prometedora. Deberemos esperar a que haya más estudios aleatorizados.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todo el personal que participó en el cuidado de esta paciente y aquellos que participaron en la realización de este reporte de caso.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereres del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. World Health Organization. Novel coronavirus – China. Jan 12, 2020. Consultado 23 Jul 2020]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/.
2. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu t, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. Chin Med J (Engl). 2020;133(9):1015-1024. doi: 10.1097/CM9.0000000000000722
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Eng J Med. 2020;382:1708-20, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Dewey Wang, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
5. World Health Organization. Situation Report – 103. May 02, 2020. Consultado 23 Jul 2020]. Disponible en: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports.
6. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID.19). Consultado 23 Jul 2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
8. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. JAMA 2020;323(16):1612-1614. doi:10.1001/jama.2020.4326
9. Guerin C, Reignier J, Richard JC, Beret P, Gacouin A, Boulian T, et al. Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Eng J Med. 2013;368(23):2159-2168. DOI: 10.1056/NEJMoa1214103
10. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Dec 1;188(11):1286-93. doi: 10.1164/rccm.201308-1532CI.

11. Richard H Kallet. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. Respiratory Care November 2015, 60 (11) 1660-1687; DOI: https://doi.org/10.4187/respcare.04271.
12. J.A. Mora-Arteaga, O.J. Bernal-Ramírez, S.J. Rodríguez. The effects of prone position ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and metaanalysis. Med Intensiva. 2015;39:352-365.
13. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgrò S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. J Crit Care. 2015;30(6):1390-4. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.07.008.
14. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. Crit Care. 20220;24(1):28, doi: 10.1186/s13054-020-2738-5.
15. Pérez-Nieto OR, Guerrero-Gutiérrez MA, Deloya-Tomas E, Ñamendys-Silva SA. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. Crit Care. 2020;24(1):114, doi: 10.1186/s13054-020-2821-y.
16. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):18, doi: 10.1038/s41572-019-0069-0
17. Mouret-Hernández UEG, Mendoza-Rodríguez M, López-González A, Cortés.Munguia A. Comparison of Berlin vs Kigali criteria for diagnosis of the acute respiratory insufficiency syndrome. Med Crit 2019;33(5):221-232.
18. Vercesi V, Pisani L, van Tongeren PSI, Lagrand WK, Leopold SJ, Huson MMA, et al. External confirmation and exploration of the Kigali modification for diagnosing moderate or severe ARDS. Intensive Care Med. 2018;44(4):523-524. doi: 10.1007/s00134-018-5048-5. Epub 2018 Jan 24.
19. Riviello ED, Buregeya E, Twagirumugabe T. Diagnosing acute respiratory distress syndrome in resource limited settings: the Kigali modification of the Berlin definition. Curr Opin Crit Care. 2017;23(1):18-23. doi: 10.1097/MCC.0000000000000372.
20. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, Papazian L. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. JAMA. 2020;323(22):2336-38, doi:10.1001/jama.2020.8255.
21. Ghelichkhani P, Esmaeili M. Prone Position in Management of COVID-19 Patients; a Commentary. Arch Acad Emerg Med. 2020; 8(1): e48.
22. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. Ann Intensive Care. 2020;18;10(1):33. doi: 10.1186/s13613-020-00650-2.
23. Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early Self-Proning in Awake, Non-intubated Patients in the Emergency Department: A Single ED's Experience during the COVID-19 Pandemic. Acad Emerg Med. 2020;27(5):375-78, doi:10.1111/acem.13994
24. Dong W, Gong Y, Feng J, Bai L, Qing H, Zhou P, et al. Early Awake Prone and Lateral Position in Non-intubated Severe and Critical Patients with COVID-19 in Wuhan: A Respective Cohort Study. medRxiv 2020.05.09.20091454, doi: 10.1101/2020.05.09.20091454
25. Xu Q, Wang T, Qin X, Jie Y, Zha L, Lu W. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. Crit Care. 2020;24(1):250, doi: 10.1186/s13054-020-02991-7
26. Juarez-Villa D, Mora-Ruiz P, Sáenz-Luna, Zavala-Jonguitud L, Olascoaga-Lugo A, Flores G, et al. Prone Position in Non-intubated Patients with COVID-19, a Useful Maneuver to Avoid Mechanical Ventilation: A Literature Review. J Adv Med Med Res. 2020;32(12):5-14, doi: 10.9734/jammr/2020/v32i1230538

Cómo citar este artículo:

Aguilar-Zúñiga I, Juárez-Villa JD, Mora-Ruiz P, Zavala-Jonguitud LF, Hernández-Castillo I, de Lira-Barraza R *et al.* Posición prono en paciente no intubado con COVID-19 como maniobra para evitar la intubación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S323-328.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

Permanyer

Check for updates

CASO CLÍNICO

Trombocitopenia inmune secundaria a COVID-19: reporte de un caso

Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a case report

Carlos Adrián Pérez-Martínez[1], Brandon Enrique Casados-Rodríguez[1] y Fernando Padilla-Santamaría[2]*

Resumen

Introducción: *el virus del SARS-CoV-2, el cual surgió a finales de 2019 en la provincia de Wuhan, China, ha mostrado un espectro amplio de manifestaciones, algunas de las cuales comparte con algunos trastornos autoinmunes. La asociación del SARS-CoV-2 con la trombocitopenia inmune (TIP) es hasta ahora poco entendida, pues todavía no se conocen los mecanismos que expliquen la compleja relación entre estos dos estados protrombóticos.*

Caso clínico: *se presenta el caso de una mujer de 66 años, sin antecedentes crónicos, que acudió al Servicio de Urgencias por sintomatología respiratoria. Se realizó prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, la cual fue positiva para SARS-CoV-2. En los estudios de laboratorio se encontró trombocitopenia aislada que se protocolizó, por lo que se descartaron otras causas de esta y se diagnosticó TIP secundaria a COVID-19. Se inició tratamiento con esteroides intravenosos y se obtuvo una respuesta completa.*

Conclusiones: *la asociación de TIP y COVID-19 es hasta ahora poco clara y plantea retos en el tratamiento. Los esteroides continúan siendo de primera elección con la indicación de disminuir su dosis y duración a las mínimas necesarias. Otros tratamientos de segunda línea plantean más dudas que respuestas en el contexto de esta pandemia.*

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Trombocitopenia; Pandemias; COVID-19*

Abstract

Background: *The SARS-CoV-2 virus, which emerged in late 2019 in Wuhan province, China, has shown a wide spectrum of manifestations, some of which it shares with some autoimmune disorders. Until now, the association of SARS-CoV-2 with immune thrombocytopenia (ITP) is poorly understood, since the mechanisms that explain the complex relationship between these two prothrombotic states are still unknown.*

Clinical case: *It is presented the case of a 66-year-old woman, with no chronic disease history, who arrived at the Emergency Department due to respiratory symptoms. It was carried out a polymerase chain reaction with reverse transcriptase, which was positive for SARS-CoV-2. Isolated thrombocytopenia was found in laboratory studies, which was protocolized by ruling out other causes and finally diagnosing ITP secondary to COVID-19. Intravenous steroids treatment was given observing a complete recovery in platelet levels.*

Conclusions: *Until now, the association of IPT and COVID-19 is unclear and presents challenges in treatment. Steroids continue to be the first choice with the indication to reduce their dose and duration to the minimum necessary. Other second-line treatments present more questions than answers in the context of this pandemic.*

Keywords: *Coronavirus Infections; Thrombocytopenia; Pandemics; COVID-19*

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 72 "Lic. Vicente Santos Guajardo", Servicio de Medicina Interna. Tlalnepantla, Estado de México; [2]Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Atención a la Salud. Ciudad de México. México

Correspondencia:
*Carlos Adrián Pérez-Martínez
E-mail: carlosadrianperezm.i@gmail.com

Fecha de recepción: 24/06/2020
Fecha de aceptación: 17/08/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000147

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S329-333
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La aparición del virus SARS-CoV-2 a finales de 2019 en Wuhan, China, trajo consigo nuevos retos a la medicina debido a su amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las que están: mialgias, artralgias, neumonía intersticial aguda, miocarditis, linfopenia y trombocitopenia, características que comparte con algunas enfermedades reumatológicas, como el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren[1] y la trombocitopenia inmune (TIP).

La TIP —anteriormente conocida como *púrpura trombocitopénica idiopática*— es una enfermedad autoinmune adquirida que se caracteriza por un descenso aislado, transitorio o persistente de las plaquetas con cifras < 100 x 10^3/uL;[2] esta disminución plaquetaria es secundaria a su destrucción acelerada, así como a la deficiente producción por parte del megacariocito en la médula ósea, ambas alteraciones mediadas por autoanticuerpos.[3] La TIP puede ser primaria (causa no conocida) o secundaria. En la actualidad, se han reportado pocos casos de TIP asociados a la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). La asociación de estos dos estados protrombóticos[4] puede conllevar un peor pronóstico para el paciente, por lo que su identificación y tratamiento juegan un rol importante; debido a esto, se presenta el siguiente caso de una paciente con TIP secundaria a un cuadro grave de neumonía atípica por SARS-CoV-2.

Caso clínico

Mujer de 66 años que acudió al Servicio de Urgencias debido a odinofagia y fiebre no cuantificada de 18 días de evolución, la cual fue manejada con acetaminofén sin mejoría; posteriormente, se agregó disnea de esfuerzo leve que progresó hasta interferir con actividades diarias. Al interrogatorio, refirió alergia a la penicilina y consumo de tabaco por 30 años, con un índice tabáquico de 4.5; una hospitalización a los 42 años por histerectomía total abdominal sin complicaciones; enfermedades y consumo crónico de medicamentos negados.

A su llegada, se encontró con tensión arterial de 107/78 mmHg, frecuencia cardiaca de 101 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 24 respiraciones por minuto, temperatura de 37.1 °C y saturación de O_2 capilar de 62%. En la exploración física no presentó datos de sangrado de mucosas, púrpura o petequias y resaltó la presencia de estertores subcrepitantes en ambos hemitórax con predominio en región subescapular. Se buscó de manera intencionada hepatoesplenomegalia, sin hallarla. Se tomó gasometría arterial que reportó alcalosis respiratoria: PO_2 de 47 mmHg, aún con oxígeno suplementario por mascarilla simple a 15 L/min y un índice PO_2/FiO_2 de 87 mmHg. Se realizó radiografía simple de tórax anteroposterior, en la cual se observaron infiltrados intersticiales que abarcaban la totalidad de ambos pulmones, con una escala RALE de 8 puntos (neumonía severa), por lo que se decidió hospitalizar y realizar una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa para SARS-CoV-2, la cual fue positiva. Se inició tratamiento con acetaminofén, ceftriaxona, azitromicina y enoxaparina (1 mg/kg/día).

En los estudios de laboratorio destacó la presencia de deshidrogenasa láctica de 1421 U/L y plaquetas 37 x10^3/uL; otros parámetros hemostáticos fueron tiempo de protrombina 12.1 segundos, el tiempo parcial de tromboplastina de 24.6 segundos, y un índice normalizado internacional 1.32, por lo que se inició abordaje diagnóstico de la trombocitopenia aislada. Se solicitó biometría hemática con citrato que confirmó trombocitopenia verdadera; el resto de los análisis (pruebas tiroideas, anticuerpos antinucleares, panel viral [virus de la inmunodeficiencia humana —VIH—, virus de hepatitis B —VHB— y C —VHC—], perfil TORCH, anticuerpos antifosfolípidos, anticoagulante lúpico) se reportaron negativos. El frotis de sangre se reportó con anisocitosis y se buscaron intencionadamente esquistocitos, sin éxito. Se reportaron 12 plaquetas por campo.

En el segundo día de hospitalización, se observó un descenso plaquetario a 10 x 10^3/uL, por lo que se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona (1 mg/kg/día) por cuatro días. Posteriormente, las plaquetas incrementaron hasta 278 x 10^3/uL, y se obtuvo una respuesta completa, tal como se expone en la figura 1.

Debido a la respuesta al esteroide y a la ausencia de otras etiologías que pudieran explicar la trombocitopenia, incluida trombocitopenia inducida por heparina —ya que la paciente mostraba niveles de plaquetas bajos previo al inicio de esta—, se realizó el diagnóstico de TIP secundaria a infección por SARS-CoV-2.

A pesar de la recuperación en el recuento plaquetario, no se logró obtener el mismo resultado en la remisión de la neumonía y la paciente falleció en su séptimo día de hospitalización por falla respiratoria, después de pasar tres días con ventilación mecánica.

Discusión

En México, no se cuenta con datos sobre la incidencia y la prevalencia de TIP; sin embargo, a nivel

Figura 1. Niveles de plaquetas de la paciente a lo largo de su estancia hospitalaria.

internacional se ha reportado una incidencia de 3.9/100 000 habitantes.[5] La trombocitopenia *per se* es un hallazgo relativamente común en los pacientes con COVID-19 (aproximadamente en el 36% de los casos)[6] y es también un marcador de enfermedad grave.[7] Se han propuesto diferentes mecanismos por los que el SARS-CoV-2 produce esta alteración hematológica:

1. Reducción de las plaquetas: el virus ingresa a la médula ósea a través del receptor CD13 —como lo hace el alfa-coronavirus HCoV-229E— e induce inhibición del crecimiento celular y apoptosis, por lo que causa una hematopoyesis deficiente.[8]
2. Incremento en el consumo de plaquetas: el daño ocasionado por el SARS-CoV-2 en las células endoteliales pulmonares activa las plaquetas en los lechos capilares y ocasiona agregación y microtrombos, lo cual culmina en una reducción por consumo.[8]
3. Incremento de la destrucción plaquetaria: se generan autoanticuerpos dirigidos contra componentes plaquetarios,[8] originados por medio de un mecanismo conocido como *mimetismo molecular,* el cual se ha descrito en la infección por diversos virus, tales como: VIH, VHC, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y herpes virus;[9] incluso con otro coronavirus estrechamente relacionado con el SARS-CoV, con el que comparte el 79.6% de su genoma.[10] No obstante, hasta el momento en que se escribieron estas líneas (24 de junio de 2020) no se ha identificado homología entre algún componente plaquetario y el SARS-CoV-2.

Este último explicaría el origen de una TIP secundaria a COVID-19, aunado a la existencia de mayores títulos de anticuerpos inducidos por los coronavirus en adultos mayores comparados con los encontrados en adultos jóvenes.[11] Destaca que los pocos reportes de casos de TIP secundaria a COVID-19 presentan pacientes con una edad media de 61 años.[12,13,14,15,16,17]

La presentación clínica de la TIP es heterogénea, característica que vuelve difícil su diagnóstico. Los signos cardinales son aquellos que indiquen la presencia de cualquier sangrado: petequias o hematomas (en piernas, tronco o brazos, principalmente), enantema, sangrado vaginal, hematuria, e incluso sangrado de órganos internos;[18] sin embargo, se ha reportado que 15.1-16.1% de los pacientes pueden encontrarse sin datos de sangrado al momento de su diagnóstico, mientras que las hemorragias leves se presentan hasta en el 28% de los pacientes[19] y las graves en 55.9-56.8% de los pacientes.[20,21] En cuanto a la localización de los sangrados, la piel es la zona con mayor prevalencia (62%), seguida de las cavidades nasal (38%), oral (35%), gástrica (17%), uterina (13%) y vías urinarias (7%), mientras que pulmones y encéfalo son los menos afectados (prevalencia del 8 y 2%, respectivamente).[21]

En 2019 se publicó el último consenso internacional sobre TIP, que actualmente sirve de guía para su diagnóstico y tratamiento.[2] Al ser una enfermedad cuyo diagnóstico se realiza por exclusión de otras entidades, detectarla resulta difícil, por lo que es recomendable apoyarse con protocolos diagnósticos.[18] Los anticuerpos antiplaquetarios solo están presentes en el 50-60% de los pacientes con TIP y no es recomendable solicitarlos de manera rutinaria; su uso se podría considerar ante la presencia trastornos hereditarios o daño a médula ósea por medicamentos.[18,19]

El tratamiento de la TIP secundaria a COVID-19 difiere poco del ya estandarizado; sin embargo, en la literatura hay una preocupación latente con respecto a los esteroides y los agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RAs): el primero, debido a posibles efectos de inmunosupresión o retraso en el aclaramiento viral, los cuales pueden complicar la evolución de la infección por SARS-CoV-2; el segundo por sus efectos protrombóticos.[22] Recientemente, la dexametasona mostró ser útil en la recuperación de pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, de acuerdo con los resultados del estudio RECOVERY,[23] sin olvidar que la dosis utilizada de 6 mg fue inferior a los 40 mg que se recomiendan para TIP no asociada a COVID-19.[2] Así, los esteroides permanecen como la primera línea de tratamiento en el contexto de infección por SARS-CoV-2 y los más utilizados son la metilprednisolona y la dexametasona cuya dosis y duración hay que reducir a la mínima necesaria para obtener respuesta (entre cuatro y siete días).[22] A la paciente del presente caso se le administró metilprednisolona en una dosis

equivalente a 10 mg de dexametasona por cuatro días, con lo que se obtuvo una respuesta completa.

La inmunoglobulina intravenosa se puede utilizar en caso de que no haya una respuesta adecuada a los esteroides, como tratamiento de segunda elección, o si se requiere una elevación rápida de plaquetas. Sin embargo, su papel contra la COVID-19 permanece poco claro, a pesar de que en un estudio retrospectivo realizado en Wuhan se sugirió que iniciar este tratamiento en las primeras 48 horas de hospitalización en una unidad de cuidados intensivos podría reducir la necesidad de ventilación mecánica, acortar los días de estancia y promover una recuperación temprana.[24] Además, su costo cercano a los 1200.00 MXN por gramo y su baja disponibilidad lo hace un tratamiento de difícil acceso en nuestro medio.[25]

La transfusión de plaquetas no es una medida que se indique rutinariamente debido a la corta duración de su efecto y a la transitoriedad de este, sumado a que pueden exacerbar el estado protrombótico en un paciente con COVID-19. Este tratamiento se deberá considerar solo en caso de sangrado mayor o cuando el sangrado comprometa la integridad de algún órgano (como los ojos).[22]

En conclusión, la asociación de TIP con COVID-19 plantea nuevos retos respecto a su diagnóstico y tratamiento. Ambos representan estados protrombóticos que pudieran empeorar el pronóstico de los pacientes. El tratamiento de primera elección sigue siendo los esteroides, que, en la asociación de ambos trastornos, se deben administrar en la menor dosis y tiempo posible para evitar efectos deletéreos que compliquen el curso de la infección por SARS-CoV-2.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Referencias

1. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. Clin Rheumatol. 2020;39:2055-62. doi: 10.1007/s10067-020-05073-9
2. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966
3. McMillan R, Wang L, Tomer A, Nichol J, Pistillo J. Suppression of in vitro megakaryocyte production by antiplatelet autoantibodies from adult patients with chronic ITP. Blood. 2004;103(4):1364-9. doi: 10.1182/blood-2003-08-2672
4. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. Blood. 2020;136(4):489-500. doi: 10.1182/blood.2020006520
5. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: A population-based study and literature review. Eur J Haematol. 2009;83(2):83-9. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01247.x
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clin Chim Acta. 2020;506(2020):145-8. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022
8. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. Ann Hematol. 2020;99(6):1205-8. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0
9. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VEA, Meijers JCM, et al. Review: Viral Infections and Mechanisms of Thrombosis and Bleeding. J Med Virol. 2012;84(10):1680-96. doi: 10.1002/jmv.23354
10. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020;579:270-3. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
11. Gorse GJ, Donovan MM, Patel GB. Antibodies to coronaviruses are higher in older compared with younger adults and binding antibodies are more sensitive than neutralizing antibodies in identifying coronavirus-associated illnesses. J Med Virol. 2020;92(5):512-7. doi: 10.1002/jmv.25715
12. Humbert S, Razanamahery J, Payet-Revest C, Bouiller K, Chirouze C. COVID-19 as a cause of immune thrombocytopenia. Med Mal Infect. 2020;50(5):459-460, doi: 10.1016/j.medmal.2020.05.003

13. Bomhof G, Mutsaers PGNJ, Leebeek FWG, Te Boekhorst PAW, Hofland J, Croles FN, et al. COVID-19-associated immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020;190(2):e61-e64, doi: 10.1111/bjh.16850
14. Zulfiqar A-A, Lorenzo-Villalba N, Hassler P, Andrès E. Immune Thrombocytopenic Purpura in a Patient with Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(18): e43. doi: 10.1056/NEJMc2010472
15. Murt A, Eskazan AE, Yilmaz U, Ozkan T, Ar MC. COVID-19 presenting with immune thrombocytopenia: a case report and review of the literature. J Med Virol. 2020;1-3. doi: 10.1002/jmv.26138
16. Chen W, Yang B, Li Z, Wang P, Chen Y, Zhou H. Sudden severe thrombocytopenia in a patient in the recovery stage of COVID-19. Lancet Haematol. 2020;7(8):e624, doi: 10.1016/S2352-3026(20)30175-7
17. Ahmed MZ, Khakwani M, Venkatadasari I, Horgan C, Giles H, Jobanputra S, et al. Thrombocytopenia as an initial manifestation of COVID-19; case series and literature review. Br J Haematol. 2020;189(6):1057-8. doi: 10.1111/bjh.16769
18. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kühne T, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41(Supl. 5):1-30. doi: 10.1159/000492187
19. Cooper N, Ghanima W. Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2019;381:945-55. doi: 10.1056/NEJMcp1810479
20. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viallard J-F, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. Haematologica. 2016;101(9):1039-45. doi: 10.3324/haematol.2016.146373
21. Arnold DM, Nazy I, Clare R, Jaffer AM, Aubie B, Li N, et al. Misdiagnosis of primary immune thrombocytopenia and frequency of bleeding: lessons from the McMaster ITP Registry. Blood Adv. 2017;1(25):2414-20. doi 10.1182/bloodadvances.2017010942
22. Pavord S, Thachil J, Hunt BJ, Murphy M, Lowe G, Laffan M, et al. Practical guidance for the management of adults with immune thrombocytopenia during the COVID-19 pandemic. Br J Haematol. 2020;189(6):1038-43. doi: 10.1111/bjh.16775
23. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020. doi 10.1056/NEJMoa2021436
24. Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. J Infect. 2020;81(2):318-56. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.044
25. Scheffler-Mendoza S, Partida-Gaytán A, Yamazaki-Nakashimada M. Inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias. Acta Pediatr Mex. 2013;34(6):323-31. Disponible en: https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/viewFile/661/659

Cómo citar este artículo:

Pérez-Martínez CA, Casados-Rodríguez BE, Padilla-Santamaría F. Trombocitopenia inmune secundaria a COVID-19: reporte de un caso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S329-333.

Revista Médica
del Instituto Mexicano
del Seguro Social

PERMANYER

Check for updates

OTRO (ÉTICA)

El papel de la ética de la salud pública en la pandemia COVID-19

The role of public health ethics in the COVID-19 pandemic

Luis Rey García-Cortés[1], David Ramos-Valle[2] y Gregorio Ramos-Ortega[3]*

Resumen

El propósito de este ensayo es señalar que los principios éticos en salud pública se asientan en los conceptos de seguridad y solidaridad social del Instituto Mexicano del Seguro Social, ideas que México aportó al mundo en 1943. Se enfatiza que el modelo principialista genera confusión para resolver los dilemas éticos que ocurren ante la pandemia COVID-19, y se esboza la pertinencia de seguridad, solidaridad, responsabilidad óntica y responsabilidad diacónica como principios éticos de la salud pública con orientación hacia la vulnerabilidad, con lo que se clarifica su correspondencia en el actuar ético ante la pandemia COVID-19 causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2.

Palabras clave: *Infecciones por Coronavirus; Ética; Salud Pública; COVID-19; SARS-CoV-2*

Abstract

The purpose of this essay is to point out that the ethical principles in public health are based on the concepts of security and social solidarity of the Instituto Mexicano del Seguro Social (Mexican Institute for Social Security), ideas that Mexico contributed to the world in 1943. It is emphasized that the principlism model generates confusion to solve the ethical dilemmas that occur in the face of COVID-19 pandemic, and the pertinence of security, solidarity, ontic responsibility, diachonic responsibility as ethical principles of public health with orientation towards vulnerability is outlined, clarifying their correspondence in ethical behavior in the face of COVID-19 pandemic caused by the novel SARS-CoV-2 coronavirus.

Keywords: *Coronavirus Infections; Ethics; Public Health; COVID-19; SARS-CoV-2*

"Al lado de la conciencia de la justicia social y la solidaridad se aparejaron la incomprensión, la hostilidad y los malos augurios"

Ricardo García Sáinz en IMSS 1943-1983, 40 años de historia

La enfermedad COVID-19 ha ido invadiendo progresivamente todas las naciones del mundo. Hoy en día, esta pandemia, de gran calado en la historia de la humanidad, trasciende porque su historia natural y su cadena epidemiológica son seguidas por la humanidad en tiempo real a través de comunidades virtuales y redes sociales. Así, en el portal del buscador de *Google* se publica en tiempo real la serie de casos más grande hasta la fecha de la enfermedad COVID-19 en el mundo (3.19 millones de casos confirmados y 228 000 defunciones, actualizados hasta abril 30 de 2020), cifras que contrastan con cerca de 2 900 000 000 resultados de búsqueda de información sobre esta enfermedad. Es indudable que estas noticias e información científica que se presentan al mundo son prácticamente imposibles de apreciar críticamente para

[1]Instituto Mexicano del Seguro Social, Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada Regional Estado de México Oriente, Coordinación Auxiliar Médica de Investigación en Salud. Naucalpan; [2]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 72, Coordinación Clínica de Cirugía. Tlalnepantla; [3]Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 57, jubilado. Cuautitlán Izcalli. Estado de México, México

Correspondencia:
*Luis Rey García Cortés
E-mail: luis.garciaco@imss.gob.mx

Fecha de recepción: 02/05/2020
Fecha de aceptación: 16/06/2020
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000148

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S334-339
http://revistamedica.imss.gob.mx/

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

discernir cuál evidencia científica resulta útil para enfrentar la pandemia de COVID-19. La influenza y, en particular, la COVID-19 han planteado dilemas éticos para el Estado, los sistemas de salud, los profesionales de la salud, las personas con la enfermedad y para toda la sociedad.[1] ¿Cómo distribuir equitativamente los escasos insumos, las camas de cuidados intensivos y los ventiladores mecánicos, ya que la respuesta determinará quién vive y quién muere? El solo planteamiento de esta pregunta causa incomprensión, discrepancia y hasta malos presagios para los profesionales de la salud, así como para las personas con la enfermedad y toda la sociedad, en tanto que su respuesta solamente sea argumentada y resuelta desde un enfoque de la ética clínica sin considerar el enfoque de la ética de la salud pública.[2,3,4]

Dilemas éticos en salud pública desde la ética clínica

En la pandemia por COVID-19, la atención médica practicada en la mayoría de los países del mundo se ha centrado en un enfoque clínico y utilitario, y se ha concentrado en la relación riesgo/costo-beneficio, en la que los principios éticos, como la beneficencia, la no maleficencia, la autonomía y la justicia,[5] tienden a adaptarse, preponderantemente, en todas las acciones para atender la *emergencia sanitaria* generada por el virus SARS-CoV-2. A estos principios se incorpora el principio de dignidad humana y los derechos humanos[6] y se aprecia una convergencia en cuatro valores: utilización de recursos para salvar la mayor cantidad de vidas posible; trato a las personas por igual; asignación de recursos a las personas con mayores necesidades médicas o las que están en mayor riesgo, y asignación de recursos a aquellos que tienen ciertas habilidades o talentos que pueden salvar vidas.[7,8,9,10] Bajo este enfoque, centrado en el individuo, ocurren conflictos y dilemas éticos en los que se reconoce que el principialismo responde y resuelve la mayor parte de ellos. Sin embargo, esta práctica ya ha sido severamente criticada, entre otros, por Clouser en 1990, para quien "*los principios no funcionan ni como sustitutos adecuados para las teorías morales, ni como directrices orientadoras o guías de acción moral*",[11] y por Holm en 1995,[12] quien refiere que el principialismo no debe ser considerado como modelo universal, dado que surge de una fracción de la ética común norteamericana y, por lo tanto, no refleja los contextos que ocurren en otras naciones.

COVID-19, abordaje desde la salud pública y la clínica

¿El abordaje de COVID-19 desde la salud pública es distinto al abordaje desde la clínica? El abordaje desde la salud pública pone el énfasis en prevenir la ocurrencia de la enfermedad en los individuos; su alcance es más amplio que el del abordaje clínico porque no hay una estructura de un encuentro clínico para delimitar el tiempo para el diagnóstico o la intervención, y la variedad de las personas y sus situaciones en una comunidad multiplican el rango de factores que pueden afectar la salud. Hoy en día la salud pública se preocupa por el cuidado de la sociedad, la protección del ambiente y el aprovechamiento del desarrollo tecnológico científico para encauzar el futuro de la población.[13] La particularidad de los problemas éticos que se presentan en la salud pública ha sido abordada —la mayoría de las veces— adaptando al contexto de la salud comunitaria el modelo principialista, hecho ya criticado por Lachmann en 1998.[14]

En el caso de la atención médica a la enfermedad COVID-19 hay una considerable superposición entre los dos abordajes, como en la fase 3 de esta pandemia, en la que se ofrecen muchas oportunidades para los servicios de cooperación y complementación, pero también emergen acusaciones de acciones de duplicación y luchas por espacios. Así pues, los primeros esfuerzos en la fase 1 y el abordaje clínico se centraron en describir el curso clínico, contar los casos graves y tratar a los enfermos. Mientras que el abordaje de salud pública, con base en la experiencia con el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS: *Middle East respiratory syndrome)*, la influenza y otros brotes, permitió que algunos países se orientaran hacia una política pública de salud, pues estaba claro que en la medida en que evolucionara la epidemia enfrentarían una necesidad urgente de expandir sus estrategias de salud pública para mitigar la transmisión de la enfermedad con acciones de vigilancia, detección, aislamiento y distanciamiento social, para comprender la epidemiología del nuevo virus y caracterizar su impacto potencial, uno de ellos: la ética en la pandemia.[15]

Dilemas éticos en salud pública desde la seguridad y la solidaridad social

El *principio de seguridad social,* implícito en la exposición de motivos de la Ley del Seguro Social de 1973[16] conceptualiza *la seguridad* como la protección, el resguardo o la cobertura de necesidades esenciales de

los derechohabientes, entre otras, la salud. Como principio de salud pública, la seguridad consiste en cuidar a la población con el propósito de prevenir enfermedades y fomentar un medio ambiente saludable. A este respecto, el Gobierno de México declaró el 24 de marzo de 2020 el inicio de la fase 2 de la pandemia COVID-19, al pasar de la contención a la mitigación de casos de origen comunitario, con el objetivo de disminuir el número de contagios de persona a persona y por ende la propagación de la enfermedad, con especial énfasis en grupos vulnerables, lo cual permitió, además, que la carga de la enfermedad esperada no se concentrara en unidades de tiempo reducidas, con el subsecuente beneficio de garantizar el acceso a la atención médica hospitalaria para los casos graves esperados en la fase 3. En el marco de este *principio de seguridad,* se ofrece la posibilidad ética de acciones destinadas a cubrir necesidades sanitarias sociales impostergables para ejercer la protección a través de acciones programadas; también se justifica dominar sobre el principio de autonomía los requerimientos del bienestar colectivo, sin contemplar excepciones. La legitimidad de estas acciones sanitarias y la inevitable restricción de la autonomía individual constituyen características del acto de seguridad social; la seguridad alcanza así una forma de poder *sui generis,* sustentada en el *principio de responsabilidad* y caracterizada, como se ha señalado, por la postergación de obligaciones frente a los individuos.

El principio de solidaridad social

Se le atribuye a Pierre Leroux (1797-1871) el concepto de *solidaridad,* cuya característica antropológica social la convierte en la base de la vida social, porque supera la división del humano en naciones, familias y propiedades, con lo que se restablece la unión entre los hombres.[17] Esta idea trasciende hacia el pensamiento político social de la Revolución Mexicana y es así que se conforma el papel del individuo, la sociedad y el Estado para el México del siglo XX, hecho que se cristaliza en el proyecto del general Lázaro Cárdenas del Río y culmina con la expedición de la Ley del Seguro Social el 31 de diciembre de 1942. En esa ley se interpreta la solidaridad social como la distribución de las cargas económica y su administración tripartita para hacer viable la seguridad social en México.[18] Este principio es de mayor relevancia en un episodio colectivo de imposible resolución individual. La solidaridad se centra en la importancia de la seguridad de las personas como miembros de grupos o poblaciones, en la idea de que todos los seres humanos somos iguales y que tenemos el deber de apoyarnos y ayudarnos mutuamente y, en particular, en dirigir la atención ética a las personas más *vulnerables.*[19] A este respecto, Consejo y Chapela evidenció en 2012 que la idea de *vulnerabilidad* no es algo evidente para la ética y cuando se lleva a este plano, debe considerarse que es una condición existencial del ser humano presente en grupos poblacionales en determinadas circunstancias de desamparo. Tal es el caso de personas hospitalizadas con padecimientos graves ya que, al iniciar, mantener, limitar o suspender un tratamiento que extienda su vida, se suscitarán conflictos éticos que se deben analizar desde *la ética de la vulnerabilidad y de la responsabilidad.*[20]

Responsabilidad, del verbo *responder,* significa en ética hacerse cargo de su actuar frente al afectado, consecuencia del cuidar de otro ser humano cuando este está amenazado en su *vulnerabilidad.* De lo anterior se deducen dos tipos de responsabilidad, teóricamente plausibles, vinculados a la ética en salud pública: la *responsabilidad óntica* de Hans Jonas *(responsabilidad para consigo mismo)* y la *responsabilidad diacónica* de Emmanuel Levinas.

Responsabilidad óntica

La *responsabilidad para consigo mismo* es indisociable de la que debe tenerse en relación con todos los demás. Busca de la *solidaridad* para conectarse con todos los hombres y con la naturaleza que rodea a uno mismo. Para Jonas el ser humano requiere de contestar con su propio ser a una noción más amplia y radical de la *responsabilidad,* la referente a la naturaleza humana y a la del mundo que lo rodea en el actual *imperativo tecnológico,* como un principio ético para evidenciar la *vulnerabilidad* que la acción humana suscita a partir del momento en que el ser humano se presenta ante la fragilidad natural de la vida.[21]

Responsabilidad diacónica

La *responsabilidad para con el otro* no es resultado de un acto de autorreflexión, sino que se suscita por la aparición del otro en la vida de uno, es decir, el sujeto no es el origen de sus pensamientos ni de sus actos, sino que es constituido por el otro —apertura a aquello que no es él—. Es decir, el otro me convoca a asumir por él una *responsabilidad* incondicional que solo puede darse en una relación asimétrica y no de reciprocidad, lo cual implica que el yo se define

éticamente en función del otro (también reconocida como ética de la alteridad). La ética de la responsabilidad diacónica se basa en un yo volcado hacia el otro y ocupado en socorrerle sin esperar nada a cambio. Esa obligación hacia los demás se plantea de modo radical, evidente, cuando el yo se confronta de forma directa con el rostro del otro.[22]

En estas dos ideas de la *responsabilidad* se ofreció una plausible explicación de la *responsabilidad* y la ética; este razonamiento sintético, teóricamente plausible, se ve contradicho en la práctica, pues resulta difícil entender cómo una *responsabilidad* individual podría trasladarse hacia una *responsabilidad social,* ámbito de la ética de la salud pública. No obstante, en la ética de la salud pública, la *responsabilidad social* está presente, no como realidad visible, sino como un llamado social sensato, cuando se confronta de forma directa con el otro rostro, el rostro del coronavirus SARS-CoV-2, que pide calma, prudencia y equilibrio.

El principialismo ético es vigente en su inmediatez íntima para la estructura clínica diaria, próxima, de los efectos humanos recíprocos médicopaciente. Sin embargo, esta estructura clínica queda superada por la creciente enfermedad de alcance colectivo, comunitario, poblacional, en la cual el agente, la enfermedad y la acción no son lo mismo para la estructura clínica y que, debido a la magnitud de su naturaleza, la enfermedad impone que la ética se ejerza a partir de una visión diferente.

Norma jurídica y principios éticos ante la COVID-19 en México

En México, el 30 de marzo de 2020, la Secretaría de Salud declaró la epidemia de la enfermedad generada por el virus SARS-CoV-2 como emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor. El 31 de marzo de 2020 emitió recomendaciones bioéticas ante el COVID-19 en las que se identifica el *principio de seguridad* en el proceso de atención a la salud, el principio de *solidaridad* y *responsabilidad* hacia grupos en condiciones de *vulnerabilidad,* así como la gestión de recursos escasos en donde dejó explícitos los principios de *justicia, no maleficencia y beneficencia.*[23] Ese mismo día publicó en el Diario Oficial de la Federación el *Acuerdo por el que se establecen acciones extraordinarias para atender la emergencia sanitaria generada por el virus SARS-CoV-2.*[24] Como acciones relevantes para mitigar la dispersión y transmisión del virus SARS-CoV-2 en la comunidad, se implementó la suspensión de actividades esenciales del 30 de marzo al 30 de abril de 2020; en actividades esenciales, reuniones de menos de 50 personas, lavado de manos continuo, estornudar aplicando la etiqueta respiratoria y medidas de sana distancia, además de medidas de resguardo domiciliario. El 21 de abril de 2020 la Secretaría de Salud modificó el acuerdo anteriormente referido para adicionar los artículos Tercero, Cuarto, Quinto y Sexto. Para los propósitos de este ensayo, se cita íntegro el artículo Cuarto:

La Secretaría de Salud Federal realizará las adecuaciones que considere necesarias al sistema de vigilancia epidemiológica, y otros sistemas de información, para lograr una vigilancia especial de los pacientes que se encuentren graves y críticos a causa del virus SARS-CoV-2, así como de la demanda y disponibilidad de servicios hospitalarios en el segundo y tercer nivel de atención médica.[25]

Conclusión

¿El coronavirus SARS-CoV-2 es bueno o es malo? Es un organismo molecular parasitario que devela la *vulnerabilidad* de la población y revela dilemas éticos diferentes a los que habitualmente afrontamos.

A la luz de la pandemia COVID-19, los profesionales de la salud y la población en general debemos asumir una actitud razonable y rescatar los principios históricos propios de *seguridad y solidaridad social* que México aportó al mundo, porque en ellos se asienta el principio de *responsabilidad social* ante el otro rostro —los *grupos vulnerables*—. Si bien los dilemas éticos no quedarán del todo resueltos, al menos se esclarece el enfoque teórico suscitado en buena medida por la confusión conceptual de los principios éticos de la salud pública, confusión que ocurre y se exacerba cuando, en forma acrítica, se extrapola el modelo principialista del ámbito interpersonal al comunitario.[8]

Es evidente que en la fase 3 la atención al paciente se enfoca en la unidad de cuidados intensivos y, por lo tanto, en un dilema ético que por su abordaje clínico, el principialismo ético —utilitarista—, es dominante por su inmediatez íntima e individualista, propia del encuentro médicopaciente. Sin embargo, no se debe olvidar que en ese momento ocurre la propagación de la enfermedad de alcance comunitario, en la cual el agente, la enfermedad y la acción no se comportan de la misma manera que en el encuentro clínico, lo cual hace pensar que este enfoque ético debe ser superado y deberá orientarse hacia una visión ética de la salud pública.[26]

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. White DB, Katz MH, Luce JM, Lo B. Who should receive life support during a public health emergency? Using ethical principles to improve allocation decisions. Ann Intern Med. 2009;150(2):132-8.
2. Consejo de Salubridad General. Comité de Ética del Consejo de Salubridad General. Guía Bioética de Asignación de Recursos de Medicina Crítica. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 10 de abril de 2020. Disponible en: https://laurieximenez.files.wordpress.com/2020/04/1-guia_bioetica_final_10_abril2020_v1.pdf [Consultado el 23 de abril de 2020].
3. Consejo de Salubridad General. Comité de Ética del Consejo de Salubridad General. Guía Bioética de Asignación de Recursos de Medicina Crítica. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 13 de abril de 2020. Disponible en: https://laurieximenez.files.wordpress.com/2020/04/2-guia_bioetica_final_13_abril2020_v2.pdf [Consultado el 23 de abril 2020].
4. Consejo de Salubridad General. Comité de Ética del Consejo de Salubridad General. Proyecto Guía de Triaje para la Asignación de Recursos de Medicina Crítica. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 15 de abril de 2020. Disponible en: https://laurieximenez.files.wordpress.com/2020/04/3-guia_bioetica_15abril2020_v3.pdf [Consultado el 23 de abril de 2020].
5. Beauchamp TL, Childress, JF. Principles of Biomedical Ethics. 7th Ed. Oxford: Oxford University Press; 1994.
6. Organización de las Naciones Unidas para la Educación la Ciencia y la Cultura. Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. UNESCO; 19 de abril de 2005. Disponible en: http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL_ID=31058 and URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html
7. Kim SYH, Grady C. Ethics in the time of COVID: What remains the same and what is different. Neurology. 2020;94(23):1007-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000009520.
8. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair Allocation of Scarce Medical Resources in the Time of Covid-19. N Engl J Med. 2020;382(21):2049-55. doi: 10.1056/NEJMsb2005114.
9. Hastings Center. Ethical Framework for Health Care Institutions and Guidelines for Institutional Ethics Services responding to the novel coronavirus pandemic. Garrison, New York, USA: Hastings Center; 16 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.thehastingscenter.org/ethical-frameworkcovid19/
10. World Health Organization. Ethics and COVID-19: resource allocation and priority setting. WHO; 20 de abril de 2020. Disponible en: https://www.who.int/ethics/publications/ethics-covid-19-resource-allocation.pdf?ua=1
11. Clouser KD, Kopelman LM. Philosophical Critique of Bioethics: Introduction to the Issue. J Med Philos. 1990;15(2):121-4. doi:10.1093/jmp/15.2.121
12. Holm S. Not just autonomy--the principles of American biomedical ethics. J Med Ethics. 1995;21:332-8.
13. Chilton M, Jones S. The Rights of Nature and the Future of Public Health. Am J Public Health. 2020;110(4):459-60. doi: 10.2105/AJPH.2020.305582
14. Lachmann PJ. Public health and bioethics. J Med Philos. 1998;23(3):297-302.
15. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of covid-19 - studies needed. N Engl J Med. 2020;382:1194-6. doi: 10.1056/NEJMp2002125
16. Álvarez EL. Exposición de motivos de la Ley del Seguro Social de 1973. Revista de Administración Pública. 1987;69(70):255-7.
17. Amengual G. La solidaridad como alternativa. Notas sobre el concepto de solidaridad. Revista Internacional de Filosofía Política. 1993;1:135-152. Disponible en: http://e-spacio.uned.es/fez/eserv.php?pid=bibliuned: filopoli-1993-1-EDC02288-AC9D-03F8-48A4-C7CA-B120E112&dsID=solidaridad_alternativa.pdf
18. Rabasa GE. El IMSS: Salud, seguridad y solidaridad social. Revista de Administración Pública. 1987; 69(70):157-70.
19. Prainsack B, Buyx A. Solidarity: Reflections on an Emerging Concept in Bioethics. London: NcoB; 2011. Disponible en: https://www.nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Solidarity_report_FINAL.pdf
20. Consejo-y Chapela C. Adultos mayores, vulnerabilidad y relaciones de poder: discusión desde una ética de la vulnerabilidad [internet]. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2011. Disponible en: http://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/124909 [Consultado el 25 de abril de 2020].
21. Jonas H. El Principio de Responsabilidad: ensayo de una ética para la civilización tecnológica. Barcelona: Herder; 1995.
22. Giménez A. Emmanuel Levinas: humanismo del rostro. Escritos. 2011;19(43):337-49. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/esupb/v19n43/v19n43a04.pdf [Consultado el 26 de abril de 2020].

23. Secretaría de Salud. Comisión Nacional de Bioética. Recomendaciones Bioéticas ante el COVID - 19. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/546480/RECOMENDACIONES_BIOETICAS_ANTE_EL_COVID-19_Final.pdf [Consultado el 26 de abril de 2020].
24. Secretaría de Salud. Acuerdo por el que se establecen acciones extraordinarias para atender la emergencia sanitaria generada por el virus SARS CoV 2. México: Secretaría de Salud; 31 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5590914 and fecha=31/03/2020
25. Secretaría de Salud. Acuerdo por el que se modifica el similar por el que se establecen acciones extraordinarias para atender la emergencia sanitaria generada por el virus SARS-CoV-2, publicado el 31 de marzo de 2020. México: Secretaría de Salud; 21 de abril de 2020. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5592067&fecha=21/04/2020
26. Consejo de Salubridad General. Comité de ética del Consejo de Salubridad General. Guía Bioética para Asignación de Recursos Limitados de Medicina Crítica en Situación de Emergencia. Ciudad de México, México: Secretaría de Salud; 30 de abril de 2020. Disponible en: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/index/informacion_relevante/GuiaBioeticaTriaje_30_Abril_2020_7pm.pdf [Consultado el 30 de abril de 2020].

Cómo citar este artículo:

García-Cortés LR, Ramos-Valle D, Ramos-Ortega G. El papel de la ética de la salud pública en la pandemia COVID 19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 2:S334-339.