



# COVID-19

## un libro de texto

**Hugo Villarroel-Ábrego**  
Task Force COVID-19 El Salvador

# **COVID-19**

## **un libro de texto**

**Hugo Villarroel-Ábrego, MD**  
Task Force COVID-19 El Salvador



Producido y editado en El Salvador como una publicación  
independiente del

**Task Force COVID-19 El Salvador**

San Salvador, El Salvador, 30 de diciembre 2020.

**Autor, compilador y editor:** Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

**Corrección de texto y estilo:** Lic. Silvia Yanira Martínez de Villarroel.

**Diseño y diagramación:** Dr. Hugo Villarroel-Ábrego.

616.92

V722c Villarroel Abrego, Hugo, 1964-

slv COVID-19: Un libro de texto / autor, compilador y editor Hugo Villarroel Abrego; fotos Eduardo Alonso Villarroel Martínez;

Asistente Rosalía López. -- 1ª. Ed. -- San Salvador, El Salv.: [s.n.], 2020.

(Taller de Impresión Digital La Prensa Gráfica)

426 p. ; 25 cm.

ISBN: 978-99961-2-353-5 (impreso)

1. Covid-19-El Salvador-Enfermedades virales. 2. COVID-19-El Salvador-Aspectos sociales. 3. Pandemia-Aspectos educativos. 4. Salud pública-Aspectos Sociales. I. Título.

BINA/jmh

**Primera Edición:** 2020.

© Del autor, Hugo Villarroel Abrego, 2020

Todos los derechos reservados.

Hecho el depósito que marca la ley.

**Portada:** “Asclepius Lament... Give Them A Break”, Eduardo Alonso Villarroel Martínez (a.k.a QUALIA).

**Contraportada:** Fotografía cortesía del Dr. Edwin Noé Escalante.

## PREFACIO

Este libro es el resultado de un trabajo constante e intenso que data de abril del 2020. Comenzó a gestarse a partir de las Boletines del Task Force COVID-19 El Salvador, un grupo de chat multidisciplinario constituido por más de 150 miembros de diferentes áreas de la Salud, que se ha mantenido activo hasta la fecha, presente en redes sociales, orientándose a labores educativas destinadas al gremio de trabajadores de salud y la población general. Con 29 boletines distribuidos a miles de personas en El Salvador y en el extranjero, webinars y presencia en redes como Twitter y Facebook, nuestro Task Force se erige como un tanque de pensamiento legítimo, apegado a nuestro manifiesto, publicado en el Boletín Número 1, de fecha 25 de abril, y que se transcribe literal, a continuación:

1. Los profesionales miembros del grupo de trabajo conjunto COVID-19 en El Salvador (COVID-19 Task Force SV) nos definimos como un “tanque de pensamiento” que trabaja con el objetivo de crear una base de datos científicos de la mejor calidad posible durante la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2.
2. Nuestra misión no tiene fines de lucro ni está vinculada a corriente política o religiosa de ningún tipo, porque estamos comprometidos con la educación libre de sesgos, disponible para todos, que pueda difundirse en todas las plataformas posibles.
3. Estamos constituidos por profesionales de ambos sexos, formados en medicina, enfermería, psicología y nutrición y otras disciplinas aliadas a las Ciencias de la Salud.
4. Nuestra organización es horizontal e igualitaria, con espacios para amplia participación.
5. Estos esfuerzos cristalizarán en boletines periódicos, que resuman de modo práctico las evidencias que vayan emergiendo respecto a la pandemia COVID-19, basándose en fuentes de reconocido prestigio, tanto de periodismo médico como de publicaciones especializadas en Ciencias de la Salud. La difusión de estos boletines será libre y gratuita.

Pronto resultó evidente que la avalancha de datos merecía ser compilada, clasificada, revisada, discutida y resumida, para fines de difusión en una plataforma sencilla, para el uso cotidiano. Muchos médicos salvadoreños y extranjeros han expresado que este cuerpo de información, esperado y codiciado, ha servido de apoyo para los retos

que COVID-19 impone, de tantas y tan sorprendentes maneras, desafiando nuestra capacidad de tolerancia y resistencia.

Muchos miembros del Task Force han aportado artículos, fotografías, casos clínicos, resúmenes y críticas, siempre bien intencionadas. Muchos, sufriendo en carne propia o en sus familiares y amigos los embates de la enfermedad han compartido generosamente sus historiales clínicos, experiencias y temores, muchas veces entre lágrimas. A pesar de la terrible carga emocional hemos catequizado en cada uno la objetividad de hombres y mujeres de ciencia y por ello debate ha habido, y mucho, a veces intenso. Todos hemos salido ganando de estas discusiones, de las que nace el presente libro texto. Como editor de los Boletines y autor de este libro, doy fe que sin el apoyo de las administradoras del grupo y los aportes desinteresados de todos no habría sido posible esta faena, demoledora y siempre a la espera de cambios de último minuto, dada la naturaleza de la enfermedad que nos ocupa. Muchos conceptos podrán cambiar, quizá en días o semanas, pero la esencia de lo aquí escrito se apoya en las mejores fuentes disponibles, sin que podamos tomar actitudes dogmáticas: pronto toda la ciencia alrededor de esta pandemia se verá confrontada por más y más información que validará o descalificará lo que ahora creemos probable o, al menos, posible.

Dios ilumine nuestro entendimiento, fortalezca nuestra Fe y guíe nuestros pasos en la senda del Conocimiento bueno, útil y verdadero, impulsados por la fuerza del Amor al prójimo, en especial a los más desvalidos, necesitados y menesterosos. Solo así valdrá la pena nuestra breve residencia en esta Tierra azotada por calamidades, pero que sigue siendo nuestro Hogar.

San Salvador, El Salvador, 21 de diciembre 2020 (Año 1 de Pandemia).

**Dr. Hugo Villarroel-Ábrego**

Fellow SIAC, Fellow SISIAC

Médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

Profesor de Medicina Universidad Salvadoreña "Alberto Masferrer"

Editor de los Boletines del Task Force COVID-19 El Salvador.

## **COLABORADORES Y ASESORES**

### **Task Force COVID-19 El Salvador**

- **Dra. Amanda Alonzo de Rodríguez**, médica internista y neumóloga.
- **Dr. Ricardo Napoleón Arce**, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.
- **Dr. Eduardo Arévalo**, médico internista inmunólogo.
- **Dr. Javier Eduardo Arriaza Alcaine**, médico anesestesiólogo y algólogo.
- **Dra. Claudia Morena Artiga de Vivas**, médica ginecóloga obstetra.
- **Dra. Myrna Elizabeth Artiga**, médica ginecoobstetra, mastóloga y ultrasonografista.
- **Dr. Gabriel Alejandro Benítez Torres**, médico en Año Social.
- **Dr. Nelson Ulises Bonilla Velásquez**, médico cardiólogo intervencionista.
- **Dr. Milton Brizuela**, médico cirujano, presidente del Colegio Médico de El Salvador.
- **Dra. Geraldina Castillejos**, internista reumatóloga.
- **Dr. Ana Camila Flores Ventura**, médica radióloga y especialista en cardiorresonancia.
- **Dra. Mirna Pérez Carvajal**, médica pediatra intensivista.
- **Dr. Jorge Castaneda**, médico internista, cardiólogo intervencionista.
- **Dr. Rafael Chávez-Díaz**, médico internista y nefrólogo.
- **Dr. Ángel Díaz-Alvarenga**, médico internista y nefrólogo.
- **Dra. Xenia Durán de Guevara**, médica psiquiatra infantil y del adolescente.
- **Dr. Edwin Noé Escalante**, médico epidemiólogo.
- **Dr. Mauricio Ernesto Flores Morales**, médico alergólogo pediatra.
- **Dr. Carlos Enrique Franco**, médico cardiólogo y ecocardiografista.
- **Dr. Rubén Ulises Franco Rivas**, médico internista y oncólogo.
- **Dr. Luis Ernesto González Sánchez**, médico internista y neurólogo.
- **Dr. Andrejulio Gregory Moreira**, médico internista.
- **Dra. Mariela Grijalva De Zeledón**, médica internista.
- **Dr. Héctor Guidos**, médico alergólogo pediatra e inmunólogo clínico.
- **Lic. Sandra Hernández de Milla**, laboratorista clínica.
- **Dr. Guillermo Karráa**, médico anesestesiólogo cardiovascular.
- **Dra. Verónica Raquel Lara de Granados**, médica dermatóloga pediatra.
- **Dr. Ricardo Alberto Leal Vásquez**, médico dermatólogo.

- **Dra. Silvia Patricia Lemus**, médica internista y cardióloga nuclear.
- **Dr. Manuel López Granados**, médico internista y endocrinólogo.
- **Rosalía López Martínez**, asistente médico.
- **Dra. Elena Maricela Majano Muñoz**, internista, neuróloga.
- **Dr. Rafael Menéndez Montiel**, médico neumólogo y cirujano cardiotorácico.
- **Dra. María Eugenia Menjívar de Ramos**, internista, cardióloga y ecocardiografista.
- **Dr. Ernesto Navarro-Marín**, médico internista e infectólogo.
- **Lic. Ana Patricia Marticorena**, psicóloga clínica.
- **Dra. Norma Orantes**, médica especialista en adicciones.
- **Dr. Rafael Orellana Cornejo**, médico internista y neurólogo
- **Dr. Wilfredo Osorio Menocal**, médico internista, especialista en Medicina del Trabajo.
- **Dr. Orlando Padilla**, médico internista e infectólogo (Shreveport, Louisiana, USA).
- **Dr. Roberto Peña-Chang**, médico ginecólogo.
- **Dra. Leana Quintanilla de Sánchez**, médica dermatóloga.
- **Dr. Jorge Ramírez-Chávez**, médico internista y neumólogo.
- **Dr. Francisco Reyes-Perdomo**, médico anestesiólogo.
- **Dra. Erlinda Rivera de Castillo**, médica oftalmóloga.
- **Dra. Antonieta Sandoval**, médica psiquiatra.
- **Dra. Ana Mirella Schoenberg de Wollants**, médica nutrióloga y abogada.
- **Dr. Mario Tévez**, médico radiólogo.
- **Dr. Roberto Ticas**, médico internista y nefrólogo.
- **Dr. César Urquiza**, médico internista inmunólogo.
- **Dra. Carolina Vásquez de Aparicio**, médica otorrinolaringóloga.
- **Dra. Aurora Nohemy Velásquez Villatoro**, médica ginecóloga oncóloga.
- **Dr. Adán Velásquez Lupi**, médico internista e infectólogo.
- **Dr. Carlos Honorato Villacorta**, médico internista y gastroenterólogo.
- **Dra. Mónica Alejandra Villarroel-Martínez**, médica en Año Social.
- **Dra. Carolina Vásquez de Aparicio**, médica otorrinolaringóloga.
- **Dra. Ana Jense Villatoro**, médica internista y endocrinóloga
- **Dr. Edward Wollants**, médico internista y nutriólogo, abogado de la República.

### **Autores y asesores extranjeros invitados:**

- **Dra. Elizabeth Hirshhaut** (médica internista y cardióloga) y **Dra. Carmen Julia Delgado** (internista, neumóloga e intensivista) del Grupo Venezolano de Ultrasonido Pulmonar, Grupo de Ecografía Pulmonar de la Sociedad Venezolana de Cardiología y Grupo de Ecografía Pulmonar SISIAAC.
- **Lic. Massiel Villarroel Cerda**, enfermera Jefe de Cuidados Intensivos, Clínica Las Condes, Santiago de Chile.
- **Dr. Juan Carlos González Suero**, médico cardiólogo y ecocardiografista, Santiago de los Caballeros, RD.

Para los demás miembros del Task Force COVID-19 El Salvador nuestra gratitud, por su apoyo irrestricto e incondicional para con este proyecto; aparte de los autores y asesores ya citados extendiendo reconocimiento a los demás miembros activos, doctores y doctoras:

Selim Afane, Henry Alfaro, Rina Araujo, Eusebio Argueta, Ana María Basagoitia, Elsy Cabrera, Sonia Calles Batres, Antonieta Córdova, Andrés Córdova Valle, Claudia Cruz, Alicia Castro de Cruz, Grace de Caceros, Emma de Espinal, Carlos Franco, Marisela Franco, Francisco Gamero, Manuel García, Raúl Hernández Najarro, María José Herrera-Camino, Lourdes Jarquín, Roberto Jule, Frank Lazo, Frank Lazo Jr, Cleotilde Marroquín, Rebeca Masis, Manuel Mejía, Ernesto Melara Lino, Jessica Mirella Mercedes, Hugo Monteagudo, Alma Rosa Monterrosa, Rina Montoya, Luis Morales Choto, Frank Panameño, Jorge Panameño, Glenda de Paul, Edgar Perdomo, Martha Reyes, Nery Ruiz Pimentel, Ana Concepción Polanco, Mario Romero, Víctor Segura, Iván Solano, Ronald Torres, Dalila Turcios, Marisabel Valdez, Mauricio Velado, Flor Ventura, Honorato Villacorta, Zulma Villalta, Rosario Zavaleta.

## DEDICATORIA

En primer lugar, dedico este libro a Jesucristo, mi Señor y Salvador.

Luego agradezco con el alma a mi familia:

Silvia Yanira, Eduardo y Vane, Mónica y Felipe, Tom, Lila, Mylene (e hijos), Nathalie y Mariano (e hijos), Denis, Delmy (nietos y bisnietos), Sulma y Guillermo (hijos y nieto), Rosalía (e hijos), Rosita (e hijos), Pato y Susu (e hijos), Maxu y Rodri. No olvido a mis demás sobrinos y ahijados, tíos y tías, primos y primas... y demás miembros de un bella y extensa familia. Un especial saludo para Floyd y Bowie.

Para todos los profesionales de la salud que día a día aportan honrada y dignamente lo mejor de su esfuerzo para mantener el cuidado médico y paramédico que todos los salvadoreños necesitan, en todos los escenarios y ámbitos.

Para aquellos marcados por el dolor de luchar en primera línea y que han sobrevivido para contarnos sus tribulaciones durante la pandemia.

Para todos aquellos que han ofrendado su vida combatiendo a la COVID-19.

Para las familias, allegados y amigos de todos los trabajadores de salud de El Salvador, testigos fieles y solidarios de esta lucha cotidiana.

Para nuestros pacientes, sufridos y valerosos, que han sido y seguirán siendo nuestra principal razón para existir.

**El Autor.**



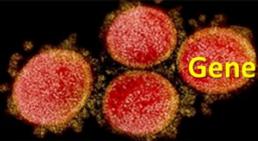
	<b>Página</b>
<b>SECCIÓN I</b>	
<b>Fundamentos sobre COVID-19</b>	
Capítulo 1. Historia de una pandemia	12
Capítulo 2. SARS-CoV-2: Perfil biológico	40
Capítulo 3. Historia natural de COVID-19	64
Capítulo 4. Diagnóstico de COVID-19	80
<b>SECCIÓN II</b>	
<b>Etiopatogenia y fisiopatología de lesión orgánica</b>	
Capítulo 5. COVID-19: Compromiso pulmonar	100
Capítulo 6. COVID-19: Compromiso neurológico	111
Capítulo 7. COVID-19: Compromiso cardiovascular	126
Capítulo 8. COVID-19: Compromiso renal	146
Capítulo 9. COVID-19: Otros órganos y sistemas	152
<b>SECCIÓN III</b>	
<b>Prevención de COVID-19</b>	
Capítulo 10. Medidas generales	170
Capítulo 11. Profilaxis farmacológica	201
Capítulo 12. Vacunas	205
<b>SECCIÓN IV</b>	
<b>Tratamiento de COVID-19</b>	
Capítulo 13. Medidas generales	218
Capítulo 14. Antivirales	225
Capítulo 15. Terapia inmunomoduladora	244
Capítulo 16. Inmunización pasiva con anticuerpos	263
Capítulo 17. Tratamientos coadyuvantes	280
Capítulo 18. El paciente crítico	297
Capítulo 19. Insuficiencia respiratoria hipoxémica	308
Capítulo 20. ECO pulmonar	317

## **SECCIÓN V**

### **COVID-19: Escenarios especiales**

Capítulo 21. COVID-19: El paciente pediátrico	347
Capítulo 22. COVID-19: Ginecoobstetricia	357
Capítulo 23. COVID-19: Anestesiología	369
Capítulo 24. COVID-19: El paciente oncológico	375
Capítulo 25. COVID-19: Cuidado de la Salud Mental	381
Capítulo 26: Rehabilitación posterior a COVID-19	403
Capítulo 27: Consideraciones éticas durante la pandemia	412

<b>OBITUARIO</b>	420
------------------	-----



## SECCIÓN I Generalidades sobre COVID-19



COVID-19 Task Force

El Salvador



Facebook: @COVID19TaskForceSV  
Twitter: @COVID19SV1  
LinkedIn: Task Force COVID-19 SV



Hugo Villarroel-Ábrego.

## 1. INTRODUCCIÓN.

A veces se necesita de circunstancias extraordinarias para sacar a flote la creatividad humana, en su máximo esplendor. La pandemia COVID-19 es el reto de supervivencia más crítico que se recuerda, al menos desde la Segunda Guerra Mundial. Nada será lo mismo, por mucho tiempo. Por el momento parapetados detrás de nuestros equipos de protección personal, maquinamos estrategias nuevas, procedimientos originales que nos devuelvan el control: mejores fármacos, luces exterminadoras, vacunas en tiempo récord... Una vez pasado lo peor de la tormenta, ¿seremos capaces de recuperar lo perdido? ¿Volveremos a nuestros paradigmas? Quizás, desconfiados y cínicos, reneguemos de nuestras raíces para erigir una nueva vida, más distante, defensiva y menos empática... Que la creatividad nos lleve a nuevos niveles de compromiso y entrega, y no a una burbuja aséptica e indiferente a lo más valioso de nuestra especie, el amor al prójimo, dependerá de nuestra capacidad de adaptación y resiliencia.

## 2. NACE UNA PANDEMIA.

En diciembre de 2019 los médicos del Hospital Central de Wuhan, la capital de la Provincia de Hubei, en China, luchaban contra una enfermedad desconocida. Un compañero de trabajo, Li Wenliang, un manchú de 34 años con un prontuario académico excelente y graduado de médico oftalmólogo el año 2011, fue uno de los primeros en alertar a sus colegas de esta nueva dolencia, si bien por aquel entonces no tenía una idea clara de la naturaleza y magnitud del problema que estaba por enfrentar. Es de dominio público que en un mensaje, el 30 de diciembre, enviado a través de un *chat* privado, Li recomendaba a los participantes que tuvieran cuidado con esa nueva enfermedad misteriosa y les recomendó usar ropa protectora para evitar contagiarse<sup>1</sup>. Estas preocupaciones estaban bien fundamentadas porque una colega, la Dra. Ai Fen (jefa de Emergencias del Hospital Central de Wuhan) había reportado un caso que resultó positivo al test

para el virus del SARS (síndrome respiratorio agudo severo), el coronavirus que había generado una pandemia el año 2003. Li publicó en la red social *Weibo* un documento en el que detallaba el caso, discutió resultados de una tomografía y reportó que 7 trabajadores del mercado de mariscos Huanan habían enfermado de SARS, admitiendo que no se conocía con exactitud la cepa viral involucrada. Poco después Li hizo correcciones a su chat original, aclarando que el virus era de una especie no conocida hasta entonces.<sup>2</sup>

La ciudad de Wuhan es una megalópolis de 11 millones de habitantes, importante centro cultural y de comercio, nacional e internacional. Las autoridades chinas (Comisión Municipal de Salud de Wuhan) notificaron el 31 de diciembre del 2019 un total de 27 casos de neumonía de origen desconocido, siete de ellos graves<sup>3</sup>. En un inicio, confirmándose la información filtrada por Li, la mayoría eran personas que visitaban con frecuencia el mercado mayorista Huanan, donde muchos comerciantes y empleados (cerca de 1,500 personas, manejándose más de 600 jaulas para especies animales vivas) habitualmente vendían pescado y mariscos... Pero todo mundo estaba enterado que allí se vendían también ranas tigre, serpientes, lagartos, pangolines, murciélagos, erizos, faisanes, civetas, ratas, salamandras gigantes, e incluso lobeznos, a menudo al margen de ley (ver Figura 1). A pesar de los peligros obvios de la manipulación de especies salvajes, la matanza y consumo de civetas ya era legal, pues, aunque había sido prohibida en la República Popular China desde la pandemia de SARS, en mayo 2003, la veda se levantó tan temprano como en agosto<sup>4</sup>. El mercado respondía, en realidad, a la demanda creciente de animales silvestres como parte de menús exóticos o para uso de sus partes o tejidos en la medicina tradicional, un mercado que genera transacciones anuales de hasta 69,000 millones de dólares americanos, tan solo en China<sup>5</sup>. Muchos clientes deben haberse sorprendido cuando el mercado fue clausurado por las autoridades municipales el 1 de enero del 2020.

Una vez hechas públicas las declaraciones sobre el brote de neumonía, La Organización Mundial de la Salud (OMS) activó su Equipo de Apoyo para la Gestión de Incidentes ese mismo día y solicitó de manera formal información al Gobierno de la República Popular de China; esta información comenzó a ser recibida a partir del 3 de enero<sup>3</sup>. El virus causal fue identificado el 7 de enero como un nuevo coronavirus (provisionalmente sería llamado "2019-nCoV"). Tras bambalinas, el 3 de enero el doctor Li había recibido una visita de funcionarios de la Oficina de Seguridad Pública, quienes le exigieron que firmase una

carta. En ella, lo acusaban de "hacer comentarios falsos" que habían "perturbado severamente el orden social". Así, La policía china obligó a Li a retractarse, so pena de graves sanciones y un proceso judicial. La versión oficial en ese entonces era que el brote era controlable, porque el virus implicado "no se transmitía de persona a persona"; las autoridades en Wuhan insistían en que solo aquellos que entraban en contacto con animales infectados podían contraer el virus. A los médicos no se les advirtió, por tanto, que usaran mascarillas o ropa protectora<sup>1</sup>.



**Figura 1.** Un puesto de venta de especias exóticas en el mercado "húmedo" Huanan de Wuhan, China.

<https://peru.wcs.org/Portals/94/Imagenes%202020/Coronavirus/WCS-FEBRERO2019-0030.JPG?ver=2020-01-23-225752-573> Recuadro: Mapa de Wuhan, China central. <http://www.chinaarray.com/yangtze.html>

El 11 de enero se notificó la primera muerte en China, que había acontecido dos días antes. Los días 12 y 13 del mismo mes la ciencia se apuntó los primeros dos éxitos en la batalla contra la futura pandemia: El 12 las autoridades hicieron pública la secuencia genética del virus (todo un récord que no deja de levantar suspicacias) a partir de uno de los casos de neumonía, con una composición similar en un 71% al virus del SARS, que tenía su reservorio en murciélagos<sup>3</sup>; la segunda victoria fue el desarrollo del primer test diagnóstico específico, por El Centro Alemán de Investigación de Infecciones (DZIF) en Charité-Universitätsmedizin Berlin, asociado a la OMS, logro hecho público en

un artículo el 13 de enero<sup>6</sup>. Ese mismo día Tailandia notificó el primer caso importado de 2019-nCoV, confirmado por laboratorio. Japón hizo lo propio, reportando un caso el 15 de enero. Cuando Corea del Sur reportó su primer caso confirmado el 20 de enero, la cifra mundial total era ya de 198 pacientes y la República Popular de China declaró la emergencia a causa de la nascente epidemia. El primer reporte fuera de Asia lo hizo Estados Unidos, apenas al día siguiente<sup>3</sup>.

El 21 de enero las autoridades chinas admitieron que el patógeno podía transmitirse de persona a persona y el 22 del mismo mes las autoridades suspendieron todos los transportes de Wuhan: aeropuerto, estaciones de tren y red interna de metro, autobuses y ferris<sup>3</sup>. El 23 de enero se avisó al mundo que los cerca de 60 millones de habitantes de la provincia China de Hubei quedarían aislados del mundo, pasándose después a un régimen estricto de cuarentena domiciliaria<sup>6</sup>, draconiana, supervisada con fervor militar y sin contemplaciones por los comités de barrios, encargándose del suministro de alimentos a la población y de suprimir, si fuese necesario con violencia, cualquier intento disidente. En lo referente al cumplimiento de estas ordenanzas, el gobierno chino demostró una fría e implacable eficacia, como suele acontecer en países con regímenes policiales autoritarios no democráticos.

A mediados de enero ya habían comenzado a escucharse advertencias de algunos expertos de OMS: los países debían tener a mano estrategias para manejo de pandemia<sup>6</sup>, desempolvar los manuales de manejo y prepararse para trabajar de modo solidario. En respuesta a las acciones del gobierno chino, Tedros Adhanom Ghebreyesus, director general de la OMS, no se demoró en aplaudir los esfuerzos de las autoridades que, según su opinión, estaban aportando información “con todo tipo de detalle” y no vaciló en calificar como “robusta respuesta” al cierre de Wuhan. Agregó, en tono triunfalista: “No solo están tratando de frenar la expansión del virus en el país, sino que es una medida que también servirá para contenerlo a nivel internacional”<sup>3</sup>. Esta no sería la primera especulación oficial que terminaría siendo errónea. Sin dudar, China confiaba en contener la difusión del nuevo coronavirus con una estrategia agresiva de diagnósticos rápidos, tratamiento adecuado (desconocido por el momento y hasta la fecha, por desgracia) y cuarentena estricta. El epidemiólogo jefe del Centro de Control y Prevención de Enfermedades de China, Zeng Guang, subrayaba que el brote se podía contener si se tomaban las medidas pertinentes. Al revisar más declaraciones oficiales, en retrospectiva resulta trágica la valoración limitada y poco

lúcida del jefe del equipo de expertos de la Comisión Nacional de Salud de China, Zhong Nansha, quien quiso mitigar los temores subrayando que "solo ha llevado dos semanas identificar el nuevo coronavirus", que es una "epidemia en fase temprana" y que no se repetirá una situación como la del SARS<sup>3</sup>, al cual se asemejaba este brote, y el cual se saldó con 646 muertes en el país asiático y 813 en todo el mundo... Otra cándida y desdichada predicción.

Las autoridades tuvieron que pedir disculpas al Dr. Li unos días después, un signo claro de la confusión y respuesta fallida oficial durante las primeras semanas de la epidemia<sup>1</sup>. Desafortunadamente, Li Wenliang contrajo el virus y enfermó de gravedad. Examinó un paciente con glaucoma el 8 de enero, un tendero del mercado de Wuhan. El paciente presentó fiebre en la siguientes 24 horas y Li ya estaba sintomático para el 10 de enero, lo cual sugiere que la carga viral debió ser muy elevada, para un período de incubación tan corto y un curso tan agresivo pues el 12 de enero Li, quien se había auto aislado de su familia, debió ser hospitalizado directamente en Cuidados Intensivos. El caso del médico tomó aún más relevancia cuando el 4 de febrero el Tribunal Popular Supremo de China reconoció que la actuación policial respecto al joven médico había sido un error, cuando ya se contabilizaban más de 6,000 casos reportados, superando las cifras de la epidemia de SARS del 2003. Lee agravó su condición el 5 de febrero, requirió de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y murió por las complicaciones pulmonares el 6 de febrero, apenas una semana después de que un test molecular confirmara la infección por el nuevo coronavirus. Dejó a un hijo y a su viuda, encinta por segunda vez; también sus padres enfermaron por el nuevo coronavirus<sup>2</sup>.

Tras la muerte de Li se gestó una ola de indignación no antes vista en China continental. Lo describe muy bien un reportaje del día 7 de febrero de la *British Broadcasting Company*, cuya versión en español citamos, textual: "la red *Weibo* fue inundada con mensajes de indignación. Es difícil recordar un acontecimiento en los últimos años que haya despertado tanto dolor, rabia y desconfianza hacia el gobierno". Los dos principales hashtags decían "el gobierno de Wuhan debe disculpas al Dr. Li Wenliang" y "queremos libertad de expresión". Ambos fueron rápidamente censurados. Cuando la BBC hizo una búsqueda en la red social este viernes, miles de comentarios habían sido borrados y quedaban pocos. 'Esta no es la muerte de un denunciante. Es la muerte de un héroe', escribió un usuario en *Weibo*<sup>1</sup>. La Figura 2 es un ejemplo de las múltiples reacciones populares alrededor del mundo.

Cada día, los números y estadísticas obligaban a los organismos sanitarios locales e internacionales a replantearse políticas, a veces volviendo sobre sus pasos, para enmendar yerros y rellenar vacíos. El 16 de enero la OPS (Organización Panamericana para la Salud) y la OMS habían anunciado de modo conjunto y categórico: “La OPS/OMS no recomienda ninguna evaluación en los puntos de entrada con respecto a este evento, ni ninguna restricción sobre viajes o comercio”. A seis semanas de epidemia se afirmó, además: “no hay evidencia que sugiera que la transmisión de persona a persona ocurra fácilmente”<sup>3</sup> (WHO. *Disease Outbreak News. Novel Coronavirus – Thailand [ex- China]. 14 January 2020*), otra afirmación que demostró ser prematura y falsa, más en línea con la postura oficial china que con el sentido común. Tómese en cuenta que durante las epidemias de SARS y MERS (síndrome respiratorio del Medio Oriente) causadas por otros coronavirus, se confirmó fuera de toda duda ese tipo de contagio... ¿Por qué esperar que la transmisión del 19-nCov fuera diferente?



**Figura 2.** Carteles en memoria del doctor Li Wenliang, considerada la primera persona en advertir a las autoridades sobre el brote de coronavirus (Melbourne, Australia). <https://wsimag.com/es/trama/61721-consejos-para-la-cuarentena>

La OPS se vio forzada a lanzar su primera alerta apenas dos días después, el 16 de enero, cuando apenas tres países habían reportado casos, aparte de China (los ya citados Tailandia, Japón y Corea del Sur).

El 22 de enero la misión de la OMS a Wuhan declaró: “los datos científicos apuntan a la transmisión entre seres humanos en Wuhan, si

bien se necesitan más investigaciones para comprender plenamente la magnitud de la transmisión”<sup>3</sup>... Para entonces muchos trabajadores de salud ya habían enfermado. El mismo día, pero al otro lado del mundo, en El Salvador, el Gabinete de Salud anunció aumento de controles aeroportuarios, en especial después de hacerse público el primer caso importado en Estados Unidos, país en donde residen, legal o ilegalmente, varios millones de salvadoreños, algunos de ellos viajeros frecuentes entre ambos países; también en los puntos fronterizos marítimos y terrestres se anunciaron medidas de “vigilancia epidemiológica”. Javier Argueta, asesor jurídico de Casa Presidencial declaró a los medios: “Tenemos que unirnos para cerrar círculos en nuestra frontera a los extranjeros; a nuestros salvadoreños hay que cuidarlos y hay que meterlos en cuarentena, pero a los extranjeros no hay que permitirles entrar, sobre todo de los países hermanos que ya están contaminados”<sup>7</sup>.

El Director General de la OMS convocó a un comité de emergencia, formado por 15 científicos, para definir si la epidemia constituía una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII), pero después de dos días de deliberaciones (22 y 23 de enero) se adujo que la “falta de información” no les permitía lograr un acuerdo sobre ese punto... Nadie pudo vislumbrar el alcance de la avalancha de casos de las que el mundo sería testigo pocas semanas después, pero rectificaron y se confirmó la ESPII el 30 de enero<sup>3</sup>. Para el último día de ese mes ya había más de 12,000 casos en China, apareciendo más casos en otros países asiáticos, pero había también en Europa, incluyendo Francia (primeros casos importados el 24 de enero), Alemania (28 de enero) e Italia (31 enero). La OMS empezó a distribuir kits de diagnóstico a todo el mundo desde el 2 de febrero<sup>3</sup>.

El 11 de febrero del 2020 la nueva enfermedad fue bautizada oficialmente como “COVID-19”: **CO**rona**VI**rus **D**isease **2019**<sup>3</sup>. El virus implicado comenzó a llamarse ese mismo día SARS-CoV-19: coronavirus-19 vinculado al síndrome respiratorio agudo severo<sup>8</sup> (Comité Internacional de Taxonomía de Virus, ICTV, por sus siglas en inglés). Fuera de China, eventos de tipo político, artístico, cultural y deportivo, multitudinarios, seguían desarrollándose sin precauciones o restricciones. Se ha establecido que la puerta de entrada del SARS-CoV-2 en Europa Central fue la estación de esquí de Ischgl, en el Tirol austríaco, popular para turistas de todo el mundo, muy visitada durante las vacaciones invernales<sup>6</sup>. A mediados de febrero se generó un importante brote en Alsacia, Francia, en una iglesia evangélica: miles de casos surgieron de esa semana de celebraciones religiosas<sup>6</sup>.

Evidentemente, la no restricción migratoria y de viajes resultó ser otro error craso y lamentable. Esto viene a refrendar la afirmación oficial de la Secretaría General de la OMS sobre el manejo no farmacológico de la pandemia: “gran parte de la comunidad mundial todavía no está preparada, ni en mentalidad ni materialmente, para aplicar las medidas que se han ejecutado en China para contener la COVID-19”<sup>3</sup>. En contraste, el 22 de febrero el Gobierno de Tokio anunció la decisión de cancelar o aplazar los eventos públicos de gran escala dentro de edificios, que estén organizados por las autoridades de la capital, pero sin contemplar de momento la posibilidad de suspender los Juegos Olímpicos, a iniciar a partir del 24 de julio<sup>9</sup>.

### **3. COVID-19 TOMA EL MUNDO POR ASALTO.**

Lejos de ser otra infección viral respiratoria complicada con neumonía, COVID-19 es una enfermedad multisistémica, inflamatoria, con evolución compleja y capacidad de infectar aún en fase preclínica o sin síntomas, con una tasa de letalidad que ha fluctuado entre el 2 al 10% al cabo de varias semanas, con fracaso pulmonar y falla multisistémica irreversible, especialmente en pacientes con una amplia variedad de factores de riesgo: Pronto resultó evidente que los cuadros más graves parecían concentrarse en adultos mayores y personas con dolencias crónicas como obesidad, diabetes, neumopatía, nefropatía o enfermedad hepática crónica; algunos científicos empezaron a notar mayor mortalidad en sujetos de sexo masculino, razas no caucásicas y en pacientes del grupo sanguíneo A... Esto parecía apuntar a factores genéticos o epigenéticos en cuanto a susceptibilidad y respuesta clínica a la infección.

A principios de marzo China ya había logrado aplanar la curva de contagios<sup>6</sup> y solo debió lidiar con brotes aislados de casos focalizados que, por lo general se sofocaban con diligente eficacia. En Europa Occidental, sin embargo, la sumatoria de casos ya excedía ampliamente a la del supuesto país de origen, especialmente en Italia, donde a la altura de la tercera semana de ese mes se registraban ya más de 200,000 personas infectadas... El epicentro de la pandemia había migrado a la zona más desarrollada e industrializada del continente europeo<sup>6</sup>. A pesar de las riquezas de estas naciones los suministros de salud eran escasos pues no había preparación previa: casi siempre se pensó que en caso de gran necesidad de altas cantidades de mascarillas y otros insumos de bioseguridad el inmenso mercado chino podría

suplir cualquier demanda en cuestión de días, o semanas, como máximo<sup>6</sup>. Por desgracia la ruta de suministros desde China estaba cortada por la paralización de la producción y la obvia necesidad de surtir las demandas locales de aquel país. Por otra parte, se alzaron las voces de políticos y críticos (muchos de ellos personalidades famosas de la cultura popular) contra el uso de mascarillas y, para cuando se intentó volver obligatorio su uso, ya estaba finalizando la primera oleada de la pandemia y el daño a los sistemas de salud era cuantioso y el conteo de enfermos, pacientes críticos y fallecidos se había disparado exponencialmente en menos de 2 meses, desbordando de manera trágica a los países peor preparados, en especial a España e Italia, dando origen a escenas dantescas que recorrieron el mundo.

Vale la pena revisar parte de la historia de la pandemia en Italia, para tener una idea de los mecanismos de la cadena de contagios y el papel de los pacientes asintomáticos en la rápida difusión de la COVID-19. Dos turistas chinos fueron los primeros casos importados, en Roma, después de aterrizar en Milán; de inmediato el gobierno italiano canceló todos los vuelos procedentes de China. No hubo más contagios relacionados a esos primeros casos, ni con un tercero, un italiano repatriado desde Wuhan. En Lombardía, un italiano adulto dio positivo el COVID-19 en Codogno, provincia de Lodi, después de contactar a otro viajero que retornó de China pero que había dado negativo a test. El 14 de febrero, el paciente de Codogno se sintió mal y fue a un médico, quien le dio tratamiento pensando que el caso era gripe<sup>11</sup>. El 16 de febrero el paciente empeoró y se le ingresó en el Hospital de Codogno, no había ninguna sospecha de COVID-19, por lo que no se tomaron medidas preventivas adicionales. El hombre estuvo asintomático durante semanas, llevó una vida social activa y potencialmente interactuó con docenas de personas antes de propagar el virus en el Hospital de Codogno. Para el 24 de febrero, de los 229 casos documentados en Italia, 172 correspondían al llamado “cúmulo” de Lombardía<sup>12</sup>. El 8 de marzo, el primer ministro Giuseppe Conte extendió la cuarentena para cubrir toda la región de Lombardía y otras 14 provincias del norte, pero el 10 de marzo aumentó el bloqueo de cuarentena para cubrir toda Italia, incluidas las restricciones de viaje y la prohibición de reuniones públicas<sup>13</sup>.

El gobierno de El Salvador anunció, sin haber reportado un solo caso, una primera cuarentena de 21 días el 11 de marzo, incluyendo suspensión de clases en todo el territorio del país. Viajeros que fueron sorprendidos por la vigencia inmediata de la orden fueron llevados a centros de vigilancia, un total de 56 personas, ese mismo día, con

órdenes de ser vigilados durante un mes, como mínimo; se prohibieron reuniones de más de 500 personas, pero no se restringió la actividad económica<sup>7</sup>. Pronto resultaría evidente que el control de fronteras y el internamiento de viajeros resultaría completamente insuficiente para prevenir el ingreso del virus, aunque se retrasó el inicio de la oleada inicial de casos.

Ha sido punto de controversia la lentitud de reacción de las instituciones líderes mundiales en temas de la salud durante las primeras semanas de la aparición de la COVID-19. Aún el 13 de marzo, dos días después que COVID-19 fuera declarado pandemia, Maria Van Kerkhove, de la OMS, insistía, hablando en nombre de la organización, que las personas sanas no necesitan utilizar mascarilla para caminar por la calle<sup>3</sup>... Esa postura iba a resultar ingenua y errónea, como lo habían sido y siguieron siendo muchas otras declaraciones de expertos internacionales. El 16 de ese mismo mes, en conferencia de prensa, se insistía en el internamiento y aislamiento en establecimientos de salud para todos los casos, aún los leves<sup>3</sup>. Eso facilitó la rápida saturación y el desbordamiento de las frágiles infraestructuras de muchos países, con escasa cantidad de camas hospitalarias. En el contexto terapéutico, sin embargo, se hizo un anuncio de gran relevancia: “La OMS y sus asociados lanzan el ensayo Solidaridad, un ensayo clínico internacional que tiene por objetivo generar datos rigurosos de todo el mundo para encontrar los tratamientos más eficaces contra la COVID-19. Si bien los ensayos clínicos aleatorizados suelen tardar años en diseñarse y llevarse a cabo, con el ensayo Solidaridad se pretende acelerar el proceso. Se asigna aleatoriamente a los pacientes a un único ensayo para facilitar la comparación rápida a nivel mundial de los tratamientos no probados. Esta disposición también tiene por objeto superar el riesgo de que múltiples ensayos pequeños no generen las pruebas sólidas necesarias para determinar la eficacia relativa de los posibles tratamientos”<sup>3</sup>. Sonaba solidario, por lo menos.

#### **4. PRIMERAS ESTRATEGIAS DE ATAQUE: UNA HISTORIA DE ALTIBAJOS.**

El 22 de marzo Alemania marca el paso al frente de la crisis: lanzó un paquete de ayuda económica para el sistema de salud y la población, decretándose suspensión de clases y cierre de establecimientos de esparcimiento. El testeo se implementó masivamente y la ya extensa red hospitalaria con una de las tasas más altas de camas de cuidado

intensivo/población en todo el mundo fue el punto fuerte para reaccionar de modo apropiado a la gravedad de la pandemia<sup>6</sup>, recibiendo aún pacientes críticos de países vecinos. Fuera del privilegiado territorio alemán, la escasez de pruebas de diagnóstico, insumos y medicamentos se vio agravada por otro problema emergente: el número creciente de productos médicos falsificados que afirmaban prevenir, detectar, tratar o curar la COVID-19; esto fue alertado por la OMS el 31 de marzo<sup>3</sup>. Más aún, las soluciones propuestas por la etnomedicina (algunas de las cuales podrían tener ciertos méritos o al menos ser inocuas, como la el uso de macro y micronutrientes, gárgaras, prácticas ayurvédicas, dieta “alcalina”) y la ingente cantidad de tratamientos pseudocientíficos que habían invadido las redes sociales y sitios de internet han sido fuentes de malestar y disgusto para la población educada y profesional, pero han tenido repercusiones harto más relevantes: morbilidad y, por desgracia, también mortalidad.

Vale la pena examinar, como una muestra de lo anterior, algunas terapias pseudocientíficas que fueron propuestas a medida que la pandemia jugaba a las carreras con el pánico de la población, en especial en los países y regiones donde las intervenciones estatales no solo resultaron ineficaces sino hasta lesivas, basadas en una cultura de improvisación, dirigidas por personas no idóneas. El que no existiese aún una vacuna ni un tratamiento curativo alimentó la imaginación de muchas personas, médicos (con dudosas acreditaciones profesionales) y grupos antisistema que, bajo una delicada capa de barniz de “ciencia” (en un intento de sonar creíbles) han llegado a formular y difundir recetas mágicas, sin sustento alguno. El excremento y la orina de las vacas sagradas en la India<sup>14</sup> comenzó a ser tan popular como ingerir altas cantidades de brebajes con alcohol metílico en Irán<sup>15</sup> o intoxicarse con sustancias igual de perniciosas, como el dióxido de cloro, en Sudamérica<sup>16</sup>. Hasta el Presidente de USA, Donald Trump pensaba en la posibilidad exponer al organismo a una fuente de luz ultravioleta, o de inyectar algún poderoso desinfectante por vía intravenosa<sup>17</sup> (luego explicó que sus declaraciones eran hechas en tono irónico<sup>18</sup>), quizás motivado por la necesidad de aportar ideas a los atribulados investigadores... Esto solo puede interpretarse como un síntoma de desesperación. Esta angustia también ha permeabilizado a la ciencia formal, como ha ocurrido con los primeros estudios sobre hidroxiclороquina, con graves defectos metodológicos y éticos: Esto es también pseudociencia, algo que no se volverá legítimo, aunque sea propugnado por jefes de estado y personalidades famosas<sup>19</sup>.

El 2 de abril la OMS reconoce que la infección presintomática o asintomática es también capaz de contagio y ya los casos mundiales rondaban el millón, es decir, se habían multiplicado por 10 en apenas un mes<sup>3</sup>; ya nadie se atrevía a cuestionar el rol decisivo del uso de mascarillas para la prevención. Para entonces el epicentro tiende a desplazarse, esta vez al norte de América. Tan pronto como el 29 de enero se formó la Fuerza de Tarea de Coronavirus de la Casa Blanca<sup>21</sup>. El testeo arrancó con lentitud y con muchas restricciones en inicio<sup>22</sup>, que fueron relajándose a medida la enorme cantidad de casos sospechosos iba en ascenso. Hasta finales de febrero, los procedimientos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) prohibieron a los laboratorios que no sean los Centros de Control de Enfermedades (CDC) publicar los resultados de las pruebas a los pacientes. Los CDC desarrollaron y distribuyeron kits de prueba propios, pero se descubrió que muchos de ellos tenían un defecto de fabricación no esencial que volvió ilegal su empleo, a pesar de que eran completamente funcionales<sup>23</sup>. New York encontró su paciente “cero” el 1 de marzo<sup>24</sup> y el estado de emergencia se declaró el 7 del mismo mes. La pandemia se enseñoreó de la ciudad con especial ferocidad, haciendo colapsar el sistema de salud y su capacidad para el manejo de cadáveres, recurriendo a morgues móviles y aún camiones frigoríficos para enfrentar la crisis<sup>25</sup>. El gobierno de USA cuestionaba en principio la necesidad de tests de diagnóstico y de vacunas, pero luego hubo un cambio de postura; el aporte de kits fue siempre, sin embargo, insatisfactorio en cantidad y calidad a lo largo y ancho del país<sup>6</sup>. Las restricciones a la movilidad, las cuarentenas focales y la pérdida de empleos generaron olas de protestas, a menudo violentas, sobre todo por grupos radicales de ultraderecha y supremacistas blancos. Uno a uno, los estados empezaron a reportar números crecientes de casos, alcanzándose cifras enormes y afectando de manera muy grave a Luisiana, Arizona, Mississippi, Georgia, Alabama, Carolina del Sur<sup>26</sup> y, finalmente, a California, Texas y Florida, estados con una alta concentración de población hispana.

## **5. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.**

No se dispone de fármacos que cambien el curso natural de la COVID-19 y casi toda terapia podría definirse como de sostén o compasivo. Se define como uso compasivo (o acceso ampliado) la manera de ofrecer un tratamiento en fase de investigación a pacientes que no puede recibirlo en un ensayo clínico, pero que sufren una afección

potencialmente mortal para la que no hay tratamiento; estos pacientes reciben terapias prometedoras, que aún no se terminaron de estudiar o no se aprobaron, en ausencia de otras opciones. Antimaláricos, azitromicina, ivermectina, todos los antivirales, interferón, plasma de convalecientes, esteroides y tocilizumab se han indicado con soporte de estudios in vitro o basándose en consideraciones fisiopatológicas: la monstruosa escalada de casos no ha concedido tiempo para los ensayos clínicos controlados. La terapia compasiva se fundamenta en que, ante la muerte inminente, cualquier terapia es mejor que ninguna y, en caso de aparente éxito, se alimentan esperanzas prometedoras... Pero si se fracasa, al menos habría habido intentos de salvar una vida y muchos no lo ven como desperdicio de recursos o encarnizamiento terapéutico. La ética de estas terapias compasivas merece una revisión estricta, realista y desapasionada. Los costos muy altos de algunas drogas y su pobre perfil de seguridad son limitantes a considerar, en especial en países de bajos ingresos y sistemas de salud crónicamente deficitarios.

En cuanto a la terapéutica, más claroscuros esperaban a la ciencia médica, empeñada en la búsqueda de un fármaco capaz de inactivar al virus. Se apostó fuerte al remdesivir, un antiviral que ya se había ensayado con poco éxito durante la epidemia de ébola. Fue empleado con protocolos de hasta diez días de duración, amparado por una autorización para uso de emergencia (EUA) con resultados más bien modestos, exaltados con bombo y platillo más allá de lo conveniente, al hacerse públicos los resultados anticipados del estudio *Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACCCT)* del *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)*, el 27 de abril<sup>27</sup>, sin haberse logrado ningún impacto sobre mortalidad; la bendición de Anthony Fauci, director del NIAID no se hizo esperar, con el consecuente impacto bursátil en las acciones de Gilead Sciences (Foster City, CA), compañía desarrolladora del fármaco. De todos modos, el gobierno estadounidense acaparó la gran mayoría de la producción durante meses, de modo que en América Latina solo se pudo disponer del fármaco hasta agosto.

Se seguía a la espera de resultados positivos en más ensayos sobre fármacos en cualquier momento, el clima era electrizante y cada día podía haber buenas noticias, a pesar de la larga lista de fracasos: antirretrovirales y antimaláricos con o sin azitromicina, a la cabeza. A mediados de junio la Universidad de Oxford respondió a esas expectativas con un exitoso ensayo con la humilde y barata dexametasona, para pacientes con neumonía hipóxica<sup>28</sup>. Los pilares

terapéuticos en COVID-19 grave se resumían, en aquellos días, en una breve lista: Transfusiones de plasma convaleciente, remdesivir, tocilizumab (sin resultados sólidos) y anticoagulación con enoxaparina.

En Sudamérica y Asia se elevaron voces exigiendo un lugar en terapéutica para ivermectina, en especial combinándola con anticoagulantes (enoxaparina, con aspirina en casos selectos) y dexametasona, el llamado protocolo IDEA, concebido por científicos argentinos<sup>29</sup>. Debe aclararse que para diciembre, ni las transfusiones de plasma convaleciente ni el remdesivir han demostrado beneficio alguno en morbilidad en el marco de estudios controlados.

Cada organismo nacional terminó desarrollando sus propios protocolos, con diversa fortuna, pero con un denominador común: La falta de grandes ensayos clínicos controlados y aleatorizados que brindaran sustento sólido para estas terapias, muchas de ellas calificadas como “compasivas” (usarse en casos graves, a falta de otra cosa, en lenguaje llano). De hecho, se alargaba la lista de artículos publicados sin revisión por pares y que han debido ser retirados por las revistas médicas especializadas. Estas revistas son reverenciadas con un respeto casi bíblico. Millones de hombres de ciencia buscan soporte en sus páginas para apuntalar una práctica excelente, basada en evidencia de primera calidad, revisada por los editores de más categoría. El impacto del retiro de un artículo no es calculable: ¿se ha sacrificado un tratamiento útil que podría estar en suspenso mientras se pierden miles de vidas cada día? ¿Acaso los resultados son reales, pero al no ser verificables carecen de toda credibilidad? ¿Hay agenda política o mercadológica? Ha sido preocupante cuántos recursos se han invertido en esta era COVID-10 en ensayos clínicos diseñados y ejecutados rápidamente, con una clara laxitud de las reglas de la buena investigación, tanto de parte de los autores como de los editores de los *journals* y de las autoridades regulatorias. El problema es que la óptima investigación clínica no puede implementarse en un escenario de hiper urgencia, cuando miles de personas mueren cada día: se requiere desesperadamente de opciones terapéuticas exitosas y, como lo ha señalado la doctora Luciana Borio, directora de *Medical and Biodefense Preparedness*, y previa FDA *Acting Chief Scientist*, cada día cuenta durante una pandemia.

## 6. ¿CÓMO HA SIDO POSIBLE ESTE DESASTRE?

Se ha comenzado a cuestionar el verdadero momento en que el virus comenzó a transmitirse de un reservorio animal a uno humano. Investigadores del Hospital Albert Schweitzer en Francia han detectado estudios tomográficos de pacientes con neumonías atípicas y hallazgos muy sugestivos de COVID-19. Estudios moleculares de tejidos y muestras guardadas desde finales de ese año dieron resultados positivos para el SARS-CoV-2<sup>6</sup>. Esto permite especular que el virus ya estaba dispersándose en territorio europeo tan temprano como en el otoño del 2019. Pronto empezaron a escucharse teorías de conspiración: sin duda, se denunció, el “virus chino” había sido creado en el laboratorio, como arma biológica; algún accidente podría haber sido el inicio del brote. Otros fueron mucho más allá: la diseminación habría sido programada malévolamente por un supuesto “Nuevo Orden Mundial” para diezmar la población no productiva, con fines eugenésicos y generar un mercado nuevo para fármacos y vacunas, estas últimas serían vehículos para control poblacional y herramientas para inducir cambios genéticos en la raza humana.

Es verdad que en laboratorios en Wuhan se experimentaba con coronavirus. Se hacían estudios en especial con BatCoV RaTG13, un coronavirus de murciélagos (*Rhinolophus affinis*) que ha resultado ser el congénere más similar al SARS-CoV-2 encontrado a la fecha: 97.41% de similitud genética (el coronavirus del pangolín [*Manis javanica*] tiene una similitud 92.22%). El genoma del coronavirus-19 (cadena de ARN 29,900 nucleótidos) muestra diferentes porcentajes de similitud de secuencia respecto a los otros seis coronavirus humanos, entre ellos SARS-CoV-1 y MERS-CoV. Un coronavirus muy similar al SARS-CoV-1, responsable de la epidemia de 2003, fue en su día identificado en civetas de palmera (*Paradoxurus hermaphroditus*) de un mercado de animales vivos en Guangdong (China), así como en trabajadores del mismo mercado<sup>30</sup>.

A estas alturas ya no quedan dudas que SARS-CoV-2 no es un virus artificial, sino que ha surgido por selección natural, por las siguientes razones, maravillosamente explicadas en un artículo de la revista “*The Conversation*”<sup>30</sup>, que se transcribe casi literal:

- La transmisión directa desde estos mamíferos a los humanos en épocas recientes es muy poco probable, dada la gran distancia genética entre dichos virus: el linaje del SARS-CoV-2 podría haberse separado de los coronavirus de murciélago conocidos hace al

menos 40 años. Por tanto, se están buscando coronavirus más similares al SARS-CoV-2 en otra u otras “especies X” que hayan podido actuar como intermediarias en el salto definitivo hasta los humanos.

- Otra opción es que, a partir de una transmisión lejana desde murciélagos o pangolines, este coronavirus haya evolucionado en nuestra especie durante mucho tiempo de forma asintomática, hasta que hace pocos meses aumentó su virulencia y comenzó a producir la enfermedad COVID-19.
- Al analizar en detalle la secuencia de aminoácidos de la proteína que forma las características espículas de diferentes coronavirus, la del SARS-CoV-2 presenta algunas diferencias muy claras con respecto a las demás de la familia. Dichas mutaciones, y sobre todo la inserción de cuatro aminoácidos en un lugar concreto de su estructura, no podrían haber sido predichas por ningún científico a partir de los datos genómicos previamente conocidos. De hecho, el genoma del SARS-CoV-2 ni siquiera contiene los “rastros” que dejarían atrás las técnicas usadas para hacer ingeniería genética en el virus.
- Finalmente, se ha comprobado que la interacción entre esta proteína de las espículas del SARS-CoV-2 y el receptor celular (nuestra proteína de membrana llamada ECA-2) no se produce según sería esperable de un proceso “diseñado” para optimizar el contacto y, por tanto, para tratar de generar un virus más eficiente.

Ninguna evidencia resultará suficiente para convencer a fanáticos o personas que se empeñan en desarrollar agendas perversas de desinformación. Contradicciones mayúsculas en sus discursos llenos de suspicacia no parecen desvelarles, odiando todo aquello que no encaje con sus premisas tendenciosas y acusando de maldad extrema a líderes científicos y de opinión de todo el mundo, que estarían mintiéndonos a sabiendas sobre la verdadera naturaleza de la pandemia y persiguiendo con saña a los “profetas” de una verdad que no se quiere divulgar. Cierto es que muchas opiniones desventuradas y deslices de las fuentes oficiales aportan más leña al fuego, pero también es verdad que se está aprendiendo cada día algo nuevo sobre esta sorprendente enfermedad, la nueva “gran simuladora”, y los hombres de ciencia, a diferencia de los falsarios, sí saben reconocer sus fallas, retornar al punto de partida y comenzar la lucha desde bases más sólidas. En fin, solo en la sana crítica y el sano escepticismo encontraríamos la vacuna contra el pensamiento conspirativo, improductivo y paranoico<sup>31</sup>.

Ha resultado evidente que esta pandemia no ha sido más que otro desastre anunciado: la globalización, las migraciones, el calentamiento del planeta, la distribución de riqueza y la desigualdad de recursos son ingredientes de una receta letal, cocinada a fuego lento por la llama de la conducta humana, errática, egoísta, expoliadora e irrespetuosa del orden natural y de la armonía basadas en la fraternidad y empatía con todos los miembros de la especie y con los demás seres vivos de la Tierra. Los desplazamientos acelerados, el hacinamiento en anillos de pobreza alrededor de grandes centros urbanos, la precaria condición de la Salud Pública y la política de desmontaje sistemático de infraestructura estatal con fines privatizadores son los signos de un sistema enfermo, que ahora agoniza bajo el imperio de una tira encapsulada de ARN que no piensa, no siente, no vive, pero que es capaz de arrojar en agonía a miles de pacientes en una camilla, en una silla o en el suelo, en los pasillos y estacionamientos de los abarrotados hospitales y demás centros de salud, en donde médicos y demás personal, enfermos también y al borde del colapso físico y moral, trabajan en condiciones infrahumanas, mal pagados y peor protegidos, con las manos vacías y el alma hecha trizas.

Como corolario para esta sección, el 29 de mayo el presidente de USA, Donald Trump, anunció el retiro de su país de la OMS, notificando formalmente la noticia el 7 de julio<sup>32</sup>. Están por dirimirse las consecuencias de una decisión de tal calibre, inspirada en diferencias irreconciliables entre los intereses del poder ejecutivo de la nación más poderosa del mundo y el organismo internacional, un signo del progresivo distanciamiento de los hombres fuertes de la política que juegan a ser médicos, de los hombres fuertes de la ciencia médica que juegan a ser políticos.

## **7. LA “NUEVA NORMALIDAD” INCERTIDUMBRES Y ESPERANZAS, FRACASOS Y ÉXITOS.**

Podríamos estar en una encrucijada histórica: O somos víctimas de la selección natural o emergemos, victoriosos (aunque lastimados) menos soberbios, más empáticos y compasivos: podemos sobrevivir aislados, pero solo podremos florecer en íntima unión (modificado de una cita de Belinda Luscombe). Al final de las cuarentenas draconianas una lucha de fuerzas opuestas toma lugar en cada mente: El intenso deseo de retorno a las actividades usuales y gratificantes versus el miedo y la razonable prudencia de mantenerse a resguardo, aislados y físicamente

distanciados. No se ha escrito aún la edición definitiva del “Manual del Buen Retorno Post Pandemia” y toda proyección de apertura se basa en un análisis probabilístico, perfectible por ensayo y error. El problema es que cada “error” puede implicar pérdida de miles de vidas y más decadencia de las maltrechas economías... Después de la pandemia sobrevendría un pandemónium (parafraseando a Mónica Tarantino, de *Medscape*). No hay garantías de éxito sin precio a pagar, pero la parálisis lleva al colapso de toda actividad humana. Las metas realistas deben ser fijadas según los recursos disponibles y multiplicidad de factores sociopolíticos y económicos, únicos para cada comarca, país o región. La suma de estas metas es la “Nueva Normalidad”, en nada parecida al concepto de “Vida Normal” al que muchos aspiran, no sin una alta cuota de ingenuidad.

¿Qué características tiene esta “nueva realidad”?

- Como es prioritaria la preservación de la vida, la provisión de agua de calidad, alimentos, alojamiento digno y servicios de salud pública fortalecidos y readecuados deben ser los objetivos fundamentales. Esto requiere de ingentes recursos, cooperación internacional y gran voluntad política, porque se deberán recanalizar otras iniciativas para concretar lo más urgente.
- La estructura de la vida en sociedad sufrirá ajustes mayores: más teletrabajo, telesalud, distanciamiento físico y reducción de movilidad en todo el planeta. Las maneras de interacción personal y actividades lúdicas tendrán restricciones de gran magnitud por un plazo indefinido.
- La profunda y global recesión económica estará hermanada con crisis de gobernabilidad: se ha perdido credibilidad y el campo es fértil para estallidos de descontento y conflictos entre ciudadanos e instituciones.

Pensándolo bien, el escenario no es apocalíptico, ni mucho menos: la Humanidad se repondrá, no sin grandes bajas y retrocesos en todos los órdenes del quehacer, pero habrá un resurgimiento. Para este resurgimiento habrá requisitos clave: Compromiso individual, espíritu de sacrificio, contrición, ahorro, autocuido de la salud... Compromiso global: nuevas formas de legislar, voluntad para subsidiar y fomentar reconstrucción a través de estímulos y exenciones, reestructuración de los sistemas de salud desde sus bases... Investigación: Nuevas medidas de prevención y tratamiento, en especial vacunas efectivas con acceso universal. Al final, la educación lo es todo: aprender de las lecciones,

capacitar en higiene, en asumir responsabilidades y cumplir con el deber cívico de cuidar de los demás y no permitir más pandemias que pongan a prueba nuestra capacidad de supervivencia.

En un sentido práctico, la “nueva normalidad” de este mundo en pandemia ha obligado a un ajuste de prioridades, hábitos, costumbres, estilos de vida y actividades productivas, lúdicas, culturales, artísticas, religiosas y deportivas. El aislamiento físico/social, el temor al contagio, la grave crisis económica y la incertidumbre ante la pandemia por COVID-19, un evento inédito en tiempos modernos, obligan a la reinención, casi forzada, al punto que la consigna fundamental es sobrevivir, pero el costo es astronómico e impagable en términos financieros y de sufrimiento individual y colectivo; este cáliz amargo se degusta a sorbos, dejando un residuo de desesperanza, nihilismo y dolor que podría perdurar por mucho tiempo. Las cuarentenas (algunas de duración récord en países como Filipinas, Argentina y El Salvador) han mermado gravemente la actividad de los mayoritarios sectores informales en países poco desarrollados, resultando así insostenibles y hasta contraproducentes: Al romperse, por hambre, desesperación o desastres naturales inesperados, la tasa de infecciones se dispara, inexorable: Ha pasado en todo el mundo. La violencia intrafamiliar y de género, el abuso de alcohol y drogas ilícitas, el irrespeto de derechos y libertades humanas, el maltrato y discriminación de los enfermos han pasado factura a la gente, aislada, distanciada y escasa de recursos en muchos lugares del planeta, aún en los países más ricos.

Suecia apostó por no cierre económico ni cuarentena, con expectativas de una “inmunidad de rebaño”. En su momento pagó el precio de ser el país con más muertos de toda Escandinavia al alcanzar el pico de casos, en el mes de abril<sup>33</sup>, en especial entre los más vulnerables: 9 de cada 10 de los fallecidos eran mayores de 70 años, 45% de ellos residentes en centros de atención<sup>33,34</sup>; el 3 de septiembre, la Agencia de Salud Pública de Suecia hizo público el dato de que solo un 7% de la población del país había desarrollado anticuerpos contra SARS-CoV-2<sup>34</sup> a pesar de que se permitió el libre tránsito del virus; para el 9 de septiembre el total de fallecimientos por COVID-19 ascendía a 5,842<sup>35</sup>.

Se reconoce al momento que estos estudios difícilmente reflejan la tasa verdadera de infectados por la corta duración de los niveles detectables de anticuerpos en muchas personas, o la total falta de anticuerpos, en quienes la respuesta linfocitaria fue más que suficiente para depurar al virus del organismo. La mayoría de la población cumplió con las pautas

de seguridad aconsejadas (no impuestas) por el Gobierno, que no forzó medidas pero que de todas maneras vio caer su economía un 8%<sup>34</sup> por restricciones de actividad iniciativa de la misma gente. Para los entusiastas del modelo sueco hay que tener en cuenta que la muy bien educada y disciplinada población sueca goza de cobertura de salud y seguridad social universales.

Brasil y México apostaron por políticas de intervención muy limitada, sus gobiernos de corte populista se opusieron al distanciamiento, a las mascarillas y a las cuarentenas focalizadas, con resultados catastróficos. Para mediados de junio México tenía la séptima cifra más alta de decesos relacionados al COVID-19 en el mundo, y una de las tasas de pruebas más bajas entre las principales economías<sup>36</sup>. Decidió atravesar el brote de coronavirus sin pruebas masivas, pero a medida que las muertes aumentan tras salir lentamente de dos meses de confinamiento, tanto los partidos de oposición como los aliados del presidente López Obrador han roto con la estrategia gubernamental. “No existe ninguna conexión científica, lógica, automática, entre el número de pruebas y el éxito del control (del virus)”, declaró Hugo López-Gatell, epidemiólogo y subsecretario de Salud de México, la primera semana de junio. Pero ese no fue exactamente el mensaje enviado por la OMS/OPS. Sobre el tema opinó Carissa Etienne, directora de la OPS: “Tenemos la necesidad urgente de ampliar las pruebas... No tomen las decisiones en la oscuridad. La vigilancia es la herramienta más valiosa para orientar nuestras acciones de salud pública”<sup>36</sup>. La estrategia inicial de México fue utilizar el llamado Modelo Centinela, establecido en 2006 para rastrear enfermedades similares a la influenza estacional a través de una red de 475 estaciones de monitoreo, pero esas estaciones no pudieron dar una visión general representativa de México, según Salomón Chertorivski, ex Secretario de Salud. López-Gatell se ha centrado en conservar las instalaciones médicas para los más necesitados y alentar al público a aislarse, pero eso no fue suficiente para evitar la saturación hospitalaria pública y privada. Para el 9 de septiembre México registraba 642,860 casos (séptimo en el mundo), con una mortalidad de 68,484 (cuarto del mundo)<sup>35</sup>.

Brasil ha tenido una evolución similar, pero a una escala mucho mayor: 6,880,127 casos (tercer lugar del ranking) y 181,123 muertes (segundo del mundo)<sup>35</sup>. El presidente Jair Bolsonaro ha cuestionado en numerosas ocasiones la gravedad de la enfermedad y el 24 de marzo la calificó como *gripezinha* ("una pequeña gripe")<sup>37</sup>, asistiendo por meses

a eventos si usar mascarilla, hasta que enfermó, sin complicaciones. Entre las causas de la debacle brasileña están, aparte de la confusa actitud presidencial y su pobre colaboración con las autoridades locales, el estímulo de la automedicación con hidroxiclороquina, el pobre acatamiento del distanciamiento social, el relajamiento prematuro de las cuarentenas fijadas y la falta de restricción del tráfico vehicular interno<sup>37</sup>.

Vale la pena estudiar, las contrapartes exitosas: Uruguay (9,180 casos, 91 muertes), Nueva Zelanda (2092 casos, 25 muertes), Islandia (5,552 casos, 28 muertes) y Taiwán (733 casos, 7 muertes). Todas son democracias estables y participativas, con altos estándares de educación y excelente cobertura sanitaria, con atención universal. Solo Nueva Zelanda se implantaron medidas estrictas de movilidad y, en el caso de los uruguayos, el 91% de personas encuestadas sobre el confinamiento voluntario confirmó que solo saldrían de sus hogares en caso de “extrema necesidad”, tanto así que los casos leves de enfermedad no acudían a los servicios hospitalarios, aunque se disponía de al menos 20 camas con ventiladores mecánicos por cada 100,000 habitantes; además han implementado el uso de mascarillas como práctica obligatoria en lugares cerrados y desarrollaron su propio test de diagnóstico<sup>38</sup>. Después de 102 días sin casos, Nueva Zelanda reportó un pequeño brote el 11 de agosto, lo cual llevó a implementar otra vez la cuarentena en Auckland, pero con el factor atenuante de la estrategia de “burbujas sociales”. El país en inicio cerró fronteras y ordenó cuarentena total por un mes antes de reportar fatalidades, la idea consistía en “destruir” la curva en vez de “aplanarla”, por lo que se establecieron 4 niveles de alerta para la población en cuanto al grado de acercamiento físico y social necesarios<sup>39</sup>. Taiwán aprendió de su experiencia del SARS en 2003 puso en aislamiento a los viajeros, hizo testeo intenso, aumentó la producción y reguló la distribución de mascarillas (más de 20 millones de unidades diarias); Islandia desarrolló una estrategia de cuarentena, testeo masivo, seguimiento y aislamiento de casos. En estos países la confianza popular en las autoridades y el nivel de comunicación entre instituciones fue superlativo<sup>40</sup>.

Pero a medida que empezaron a aumentar las cifras de pacientes recuperados surgió la pregunta inevitable: Ahora que esto ya “me ha pasado”, ¿cuánto durará esta inmunidad? ¿Podría emitirse un “pasaporte” de inmunidad a estos pacientes? La respuesta definitiva de la OMS fue contundente: No había garantías suficientes como para la

emisión de un documento de ese tipo<sup>3</sup>. El tiempo confirmó que era acertada esa postura, cuando en agosto se certificó por primera vez la posibilidad de reinfecciones, fuera de toda duda, al secuenciar genéticamente los virus implicados en ambas infecciones<sup>41</sup>. A pesar de lo anterior, El Salvador, en plena Fase III de pandemia desde fines de mayo, y en donde por meses el estado ha monopolizado el diagnóstico y el acceso a información clínica de todos los casos, es el único país del mundo en que se emite una certificación de infección<sup>42</sup> con fines de reinserción laboral, ante las protestas del Colegio Médico, en un país en donde la tasa de mortalidad de personal sanitario es de las mayores que se hayan registrado. Pronto ha resultado obvio que no se podía pensar en un retorno seguro a la vida tal como se conocía antes de la pandemia sin el concurso de las vacunas. Esto se revisará en la Sección III de este mismo libro.

## **8. VACUNAS PARA COVID-19.**

Un total de 75 países expresaron interés en financiar las vacunas con cargo a sus propios presupuestos públicos y en asociarse con hasta 90 países de ingresos más bajos que podrían recibir apoyo a través del Compromiso de Mercado Anticipado para las Vacunas contra la COVID-19 (OMS, 15 de julio)<sup>3</sup>. El Mecanismo COVAX es un componente clave del pilar de inmunización del proyecto llamado “Acelerador” del acceso a las herramientas contra la COVID-19, codirigido por la OMS, que pretende lograr acceso equitativo a vacunas para toda la población<sup>3</sup>. Pero la historia comienza mucho antes. En Tubinga, Alemania, después de las fiestas de fin de año del 2019, apenas se hicieron públicos los primeros rumores de una nueva infección, en la empresa CureVac se empezó a diseñar una estrategia para crear una vacuna; poco tiempo después el gobierno alemán se ha convertido en accionista de CureVac y desde el 20 de abril la empresa comenzó su producción y ensayos clínicos en Alemania<sup>6</sup>. Al 30 de junio, en el panorama sobre las vacunas candidatas contra la COVID-19 se incluyeron 25 en fase de evaluación clínica y 139 más en fase de evaluación preclínica<sup>3</sup>;

Pero no todo es miel sobre hojuelas en esta carrera por “la vacuna” que parecen sostener las grandes potencias, con resabios de Guerra Fría. De hecho, el que la tan controversial vacuna anunciada al mundo por el presidente de la Federación Rusa Vladimir Putin el 11 de agosto se haya bautizado como “Sputnik V” es un guiño descarado a la carrera espacial de los años cincuenta del siglo pasado<sup>43</sup>; Venezuela recibió las primeras

dosis en septiembre y México comenzó inoculaciones en noviembre. La respuesta estadounidense está abanderada por la vacuna de la empresa Moderna: El presidente Trump deseaba vacunación masiva para el 1 de noviembre, justo antes de las elecciones nacionales<sup>44</sup>, pero fue hasta diciembre que se sometieron solicitudes para uso de emergencia ante las autoridades reguladoras. En esta carrera de atajos, no se quedan atrás las vacunas chinas de avanzada, que se ofrecen para todo el mundo como una forma “amable” de “colonialismo médico”: las pruebas en Perú comenzaron la segunda semana de septiembre, con varios miles de voluntarios<sup>45</sup>. Con menos propaganda y quizás más prudencia, la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 de Astra Zeneca-Oxford se había erigido como una de las alternativas más prometedoras y, a la fecha de este reporte, está en Fase III de investigación<sup>46</sup>; fue una contrariedad que el 8 de septiembre se hayan parado los ensayos con esta vacuna por un evento adverso muy serio, un caso de mielitis transversa<sup>47</sup>, aunque fue una pausa breve. En el mismo orden de noticias, en octubre, Johnson & Johnson ha debido también hacer alto en la carrera por la misma causa: dolencias en apariencia inexplicables en sujetos reclutados en ensayos, previamente saludables<sup>48</sup>, situación que, afortunadamente, también se superó con rapidez. Debe aclararse que existe un compromiso de las empresas que encabezan las investigaciones (Pfizer, Merck, Johnson & Johnson, BioNTech, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Moderna y Novavax)<sup>49</sup>: No emplear en escala masiva vacunas que no hayan superado a satisfacción todas las etapas requeridas por las autoridades regulatorias, para asegurar “la confianza pública”, comprometiéndose a “hacer siempre de la seguridad y el bienestar de las personas vacunadas” su “máxima prioridad”.

Para la fecha de cierre de la edición de este texto (12.12.2020) se había aprobado ya la vacuna de BioNTech/Pfizer para uso generalizado de emergencia y 5 más se han autorizado para uso limitado en países como Reino Unido (Universidad de Oxford y AstraZeneca) China, Rusia y Emiratos Árabes Unidos; había 32 vacunas en estudios Fase 2 y 3 (ver Sección III, Capítulo 12)<sup>50</sup>. Debe recordarse que ya para mediados de noviembre Moderna y Pfizer/BioNTech (ambas con vacunas basadas en ARN) reportaron a tasas de eficacia superiores al 95%<sup>51,52</sup>; de cerca, la vacuna de AstraZeneca/Oxford emerge como la tercera candidata a liderar el podio. Este tema se desarrollará más profunda y técnicamente en la Sección III de este libro.

Han surgido, para colmo, voces de alerta sobre aquellas vacunas basadas en ARN y un teórico riesgo de alterar el genoma humano, así

como denuncias que algunas vacunas se trabajan a partir de células de productos abortados<sup>53</sup>. Respecto a lo anterior, para la fabricación de algunas vacunas virales sí se usan cultivos de células de origen humano, (fibroblastos WI-38 y MRC-5, cuyo origen remoto fueron tejidos pulmonares de dos únicos fetos producto de abortos uno en 1962 en Suecia, el otro en 1966, en el Reino Unido) efectuados de acuerdo con la legislación vigente entonces. Después, algunas células se han reproducido mediante métodos naturales en el laboratorio. Por lo tanto, lo usado para la fabricación de vacunas son nuevas células creadas en laboratorio y no "células de fetos abortados". Otras líneas celulares de origen humano se han desarrollado posteriormente y cuyo uso se limita, hasta ahora, a vacunas en desarrollo, en particular a algunas candidatas a la prevención de la infección por los coronavirus. Son las líneas celulares denominadas HEK-293 y PER.C6, entre otras<sup>53</sup>. A fin de cuentas estas controversias y medias verdades alimentan a los movimientos antivacunas de todo el mundo.

## **9. EPÍLOGO, DICIEMBRE 12, 2020.**

Casi se cumple un año del inicio "oficial" de esta crisis sanitaria, sin precedentes en más de un siglo. Grandes retos están a la vuelta de la esquina: el 28 de septiembre se alcanzó la cifra de un millón de muertos por COVID-19 en todo el mundo y la aparición de segundas olas de infección con altas tasas de hospitalización y mortalidad<sup>54</sup>, es una expectativa teórica que se ha tornado realidad en Europa y Norte América desde agosto, de modo que en octubre se batieron todos los récords registrados y han llevado al conocido periodista de CNN José Levy a calificarlas como "oleadas" sino más bien como "tsunami". En noviembre volvieron los temidos confinamientos en España, Italia, Francia e Inglaterra, con la violenta reacción de algunos grupos civiles, que sufren de "fatiga de pandemia". Mientras el epicentro de la pandemia parece migrar hacia el subcontinente indio, que ha desplazado a Brasil en el número de infecciones<sup>55</sup>. Esto obliga a acelerar el ya frenético ritmo de la carrera entre vacunas (justo cuando hay más dudas sobre su eficacia y seguridad, con paradas técnicas de algunas de las más prometedoras) y ahora se alega que solo su aplicación universal podría lograr una eventual erradicación de la COVID-19, en especial porque ninguna terapia farmacológica ha demostrado ser curativa a la fecha. Al final de la redacción de este capítulo, 12 de diciembre, han comenzado las vacunaciones masivas en Rusia y el Reino Unido, Estados Unidos les seguirá en pocos días... Pronto, el resto del mundo.

Tal vez suene pretencioso pensar en una erradicación, pero es una meta sublime por la que vale la pena luchar. La tercera oleada ya está en plenitud, millones de personas crónicamente enfermas se han visto marginadas de los sistemas de salud y están aportando una alta cuota de fatalidades, tanto por ser más vulnerables a la infección como por la pérdida al acceso seguro a sus facilidades sanitarias. Los esfuerzos prioritarios del sistema sanitario se han volcado en intentar contener y mitigar los efectos del SARS-CoV-2, en detrimento, como era de esperarse, de las atenciones a pacientes afectados de enfermedades crónicas; esto ocurre a nivel global y parece responder a la visión ética del barco que se hunde: “mujeres y niños, primero”. Consultas externas y procedimientos de diagnóstico y tratamiento suspendidos, dificultad para acceder a muchos fármacos de uso continuo e imprescindible... las víctimas colaterales de esta batalla son los pacientes afectados de cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, nefropatas, cardiopatas, diabéticos y todos aquellos que dependen de cuidados por terceros, como en el caso de adultos mayores con muchas comorbilidades. De la limitación al acceso de buenos cuidados clínicos también participa la actitud de los mismos pacientes, que se aterrorizan ante la perspectiva de asistir a consultorios u hospitales por miedo al contagio. El aumento de 800% de casos de muerte en el hogar en la ciudad de Nueva York ha sido concomitante con una merma del 50% de casos de infarto miocárdico en Unidades de Emergencia, según reportó el sitio web [Angioplasty.Org](http://Angioplasty.Org)<sup>55</sup>. La perspectiva de infectarse, ser internado, llegar a requerir de un ventilador y morir en solitario aterra a la población general tanto como a los miembros del equipo de Salud que trabajan en la llamada “primera línea”.

La cuarta oleada, la de los discapacitados permanentemente, agregará carga y costos a sistemas de salud en ruinas y desfinanciados. Hemos retrocedido más de una década en términos macroeconómicos y cientos de millones de personas caerán bajo el nivel de pobreza. Con más de 71 millones de casos y más de 1,600,000 muertos, COVID-19 es el evento apocalíptico de la década (ver Figura 3, Johns Hopkins University Coronavirus Center)<sup>35</sup>.

No tenemos recetas infalibles, ni siquiera remedios probados contra el virus SARS-CoV-2. Sobre la marcha los hombres de ciencia trazan proyecciones y ensayan estrategias: fármacos, vacunas, políticas económicas y de población. Se generan avalanchas de datos, información veraz, *fake news*, pronósticos y toda clase de reportes, bajo ansioso y feroz escrutinio, en tiempo real, a la vista de neófitos,

legos y gurús. Al final llegamos a la misma conclusión: todos nuestros esfuerzos están en fase experimental y lo que hoy etiquetamos de prometedor podría ser un fiasco mañana; recíprocamente, insospechadas opciones podrían emerger en cualquier momento y devolvernos la esperanza.



Figura 3. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center, actualizado al 12 de diciembre 2020.

No podemos quedarnos estáticos, aferrados a nuestros viejos paradigmas, se requiere de la reinención que ofrece Feynman: Hay que sobreponerse al estupor inicial y montar “respuestas adaptativas”. Sin dejar de lado un sano escepticismo ante lo nuevo, un cerrojo mental sería nuestro peor error. Hay luz al final del túnel, pero es un tenue destello que solo avivará con el esfuerzo de cada ser humano del planeta, inspirados no tan solo por el mero instinto de supervivencia, sino arrojándonos en los valores más elevados jamás concebidos: trabajo, empeño, resiliencia, empatía, compasión, solidaridad, caridad.

## REFERENCIAS.

1. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-51371640>
2. <https://www.wsj.com/articles/chinese-doctor-who-issued-early-warning-on-virus-dies-11581019816>
3. <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>
4. [https://elpais.com/diario/2003/08/18/sociedad/1061157601\\_850215.html](https://elpais.com/diario/2003/08/18/sociedad/1061157601_850215.html)
5. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-52391071>
6. <https://www.dw.com/es/zonadocu-balance-de-una-pandemia-c%C3%B3mo-cambi%C3%B3-el-coronavirus-el-mundo/av-54752637>

7. <https://www.voanoticias.com/coronavirus/el-salvador-cierra-aeropuerto-vuelos-comerciales-por-coronavirus>
8. <https://talk.ictvonline.org/>
9. <https://www.lavanguardia.com/vida/20200221/473676361340/gobierno-metropolitano-de-tokio-cancela-sus-eventos-publicos-de-gran-escala.html>
10. <https://www.thelocal.it/20200131/italy-suspends-all-china-flights-after-coronavirus-cases-confirmed-in-rome/>
11. [https://www.repubblica.it/cronaca/2020/02/26/news/codogno\\_i\\_medici\\_dell\\_o\\_spedale\\_in\\_trincea\\_quelle\\_accuse\\_del\\_premier\\_fanno\\_piu\\_male\\_della\\_malattia\\_-249593374/](https://www.repubblica.it/cronaca/2020/02/26/news/codogno_i_medici_dell_o_spedale_in_trincea_quelle_accuse_del_premier_fanno_piu_male_della_malattia_-249593374/)
12. [https://www.corriere.it/cronache/20\\_febbraio\\_24/coronavirus-italia-ultime-notizie-oggi-nord-23035e06-56ce-11ea-b89d-a5ca249e9e1e.shtml](https://www.corriere.it/cronache/20_febbraio_24/coronavirus-italia-ultime-notizie-oggi-nord-23035e06-56ce-11ea-b89d-a5ca249e9e1e.shtml)
13. <https://www.bbc.com/news/world-europe-51810673>
14. <https://www.excelsior.com.mx/global/beben-orina-de-vaca-como-remedio-contra-coronavirus/1369758>
15. <https://www.trt.net.tr/espanol/vida-y-salud/2020/04/07/mas-de-600-personas-muertas-por-ingerir-bebidas-alcoholicas-en-iran-1393111>
16. <https://news.un.org/es/story/2020/08/1478332>
17. <https://cnnespanol.cnn.com/2020/04/24/las-ideas-increiblemente-peligrosas-de-trump-sobre-los-desinfectantes/>
18. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-52417742>
19. <https://www.elpais.com/2020/05/26/bukele-dice-que-el-y-la-mayoria-de-lideres-usan-hidroxcloroquina-como-profilaxis/>
20. <https://elpais.com/sociedad/2020-04-04/nueva-york-historia-de-dos-pandemias.html>
21. <https://www.whitehouse.gov/briefings-statements/statement-press-secretary-regarding-presidents-coronavirus-task-force/>
22. <http://archive.vn/tp9HA>
23. <https://www.washingtonpost.com/business/2020/03/16/cdc-who-coronavirus-tests/>
24. <https://www.wsj.com/articles/first-case-of-coronavirus-confirmed-in-new-york-state-11583111692>
25. <https://elpais.com/sociedad/2020-04-04/nueva-york-historia-de-dos-pandemias.html>
26. <https://www.statista.com/statistics/1109004/coronavirus-covid19-cases-rate-us-americans-by-state/>
27. [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764?query=featured\\_home](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764?query=featured_home)
28. <https://es.cochrane.org/la-dexametasona-reduce-la-mortalidad-en-pacientes-hospitalizados-con-covid-19-con-complicaciones>
29. <https://www.infobae.com/salud/2020/07/02/con-el-protocolo-solo-tuvimos-un-fallecido-por-covid-19-como-es-el-tratamiento-que-aplica-un-hospital-bonaerense/>
30. <https://theconversation.com/el-origen-del-coronavirus-sars-cov-2-a-la-luz-de-la-evolucion-136897>
31. <https://theconversation.com/coronavirus-las-7-caracteristicas-del-pensamiento-conspirativo-139721>
32. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-53329647>
33. <https://www.lavanguardia.com/participacion/lectores-corresponsales/20200731/482584587176/modelo-suecia-sanidad-estrategia-social-economia-covid-19-pandemia.html>

34. <https://cnnespanol.cnn.com/video/suecia-tasa-letalidad-coronavirus-pkg-max-foster/>
35. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
36. <https://www.forbes.com.mx/noticias-mexico-bajo-la-lupa-por-manejo-contr-la-pandemia-de-covid-19/>
37. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-52708003>
38. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-america-latina-52837193>
39. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-52486648>
40. <https://theconversation.com/what-coronavirus-success-of-taiwan-and-iceland-has-in-common-140455>
41. <https://www.dw.com/es/covid-19-confirman-primer-caso-de-reinfecci%C3%B3n-en-el-mundo/a-54686137>
42. <https://www.elsalvador.com/noticias/nacional/coronavirus-covid-19-pasaporte-inmunidad-test-carnet-navib-bukele/740791/2020/>
43. [https://cincodias.elpais.com/cincodias/2020/08/11/economia/1597141114\\_826089.html](https://cincodias.elpais.com/cincodias/2020/08/11/economia/1597141114_826089.html)
44. <https://www.dw.com/es/trump-ve-posible-vacuna-del-coronavirus-antes-de-elecciones/a-54473563>
45. <https://www.dinero.com/internacional/articulo/peru-inicio-los-ensayos-clinicos-de-la-vacuna-china-contr-el-coronavirus/299437>
46. <https://www.infobae.com/america/tendencias-america/2020/08/20/las-3-claves-que-convirtieron-a-la-vacuna-de-oxford-astrazeneca-en-la-mas-prometedora/>
47. [https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-mielitis-transversa-enfermedad-astrazeneca-paralizado-ensayos-vacuna-contr-covid-19-202009090844\\_noticia.html?ref=https:%2F%2Fwww.google.com%2F](https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-mielitis-transversa-enfermedad-astrazeneca-paralizado-ensayos-vacuna-contr-covid-19-202009090844_noticia.html?ref=https:%2F%2Fwww.google.com%2F)
48. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-54065675>
49. <https://www.bbc.com/news/health-54902908>
50. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
51. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine>
52. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-54519412>
53. <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/antivacunas-celulas-fetales>
54. <https://diario.elmundo.sv/world-vision-alerta-que-una-segunda-ola-de-covid-19-podria-matar-a-mas-de-15-millones-de-personas/>
55. <http://angioplasty.org/>



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

**Mauricio Flores.**

**Héctor Guidos.**

**Eduardo Arévalo.**

**César Urquiza.**

**Gabriel Benítez.**

## **1. RESERVORIOS, TAXONOMÍA Y CARACTERÍSTICAS DE SARS-CoV-2.**

SARS-CoV-2 es el acrónimo escogido para nombrar al virus previamente conocido como nCoV, o nuevo coronavirus-19, el séptimo implicado en patología humana. SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, pueden causar enfermedades graves, mientras que los coronavirus HKU1, NL63, OC43 y 229E son los agentes patógenos involucrados en la causa de cerca de un 30% de todos los casos de resfriado común<sup>1,2</sup>.

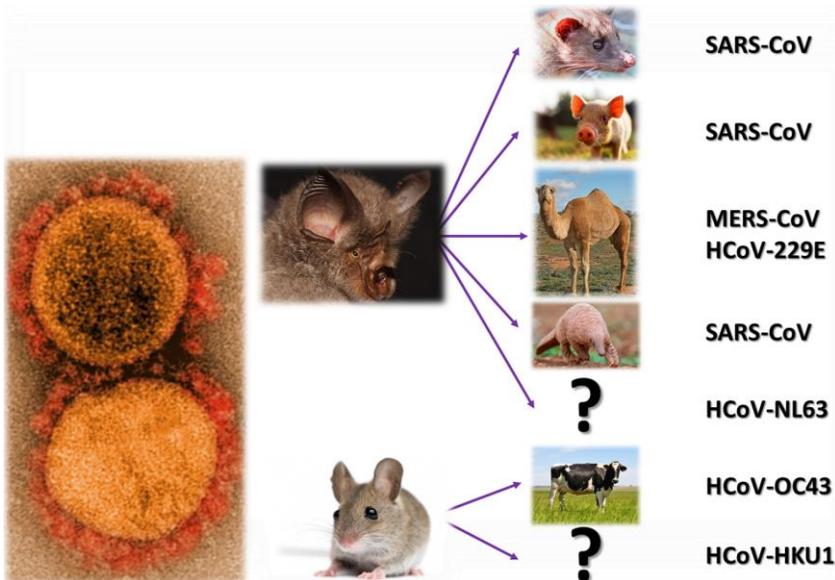
La familia *Coronaviridae* se subdivide en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y deltacoronavirus; SARS-CoV-2 se ubica taxonómicamente en el género beta. Muchos de estos virus son de gran interés en veterinaria, por causar patología en animales domésticos; los patógenos humanos son todos alfa y betacoronavirus. El género alfacoronavirus incluye los subgrupos 1a y 1b, cuyos integrantes más representativos son los ya citados 229E y NL63, así como la nueva especie alfacoronavirus 1, incluyendo al virus de la gastroenteritis transmisible porcina. El género betacoronavirus incluye los subgrupos 2a y 2b y tienen como especies tipo las murinas, incluido el virus de la hepatitis de ratón y el SARS-CoV, respectivamente. Los géneros alfacoronavirus y betacoronavirus provienen del *pool* genético que tiene a murciélagos como huésped. El género gammacoronavirus incluye todos los coronavirus aviares identificados hasta 2009<sup>3,4</sup>.

Otra perspectiva de clasificación es con base en el escenario de contagio:

- Coronavirus humanos, de transmisión comunitaria (HCoV);

- Coronavirus zoonóticos, de transmisión salvaje entre animales, con invasión eventual al hospedero humano, quizás inducido por mutaciones virales (ver Figura 1), como es el caso de SARS-CoV-2, que saltó de un reservorio de murciélagos a otro humano a través de un intermediario aún no identificado con precisión.

Los coronavirus tienen forma esférica irregular y un diámetro aproximado de 100-125 nanómetros (nm, ver Figura 2). Su genoma está constituido por ARN de cadena sencilla, con polaridad positiva y longitud aproximada de 29,727 ribonucleótidos; su nucleocápside tiene simetría helicoidal y está constituida por una sola proteína, llamada proteína N, enlazada a modo de rosario con el genoma; se cree que participa en la replicación del material genético viral dentro de la célula hospedera, así como en el empaquetamiento ulterior del mismo en las partículas virales replicadas<sup>2</sup>.

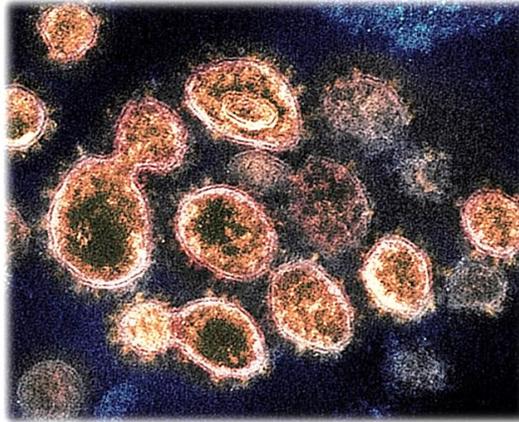


**Figura 1.** Hospederos intermediarios y secundarios de los coronavirus humanos y zoonóticos. Roedores y murciélagos transmiten el virus de manera secundaria a cerdos, civetas, dromedarios (MERS-CoV), pangolines, ganado vacuno y, eventualmente a un nuevo reservorio, el ser humano.

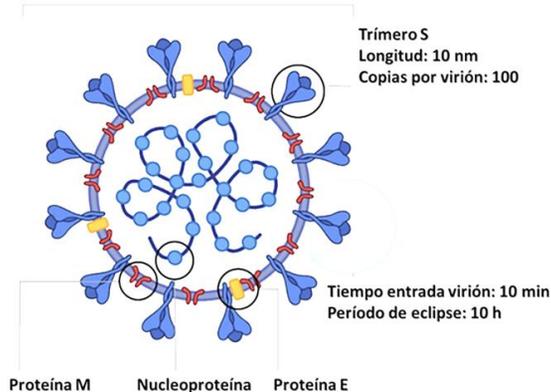
Los coronavirus poseen envoltura lipídica, con tres proteínas ancladas: proteína E (de envoltura), proteína M (de membrana) y proteína S (de *spike*, o espícula, ver Figura 2); la proteína S la da la al virus su aspecto

típico, que recuerda una corona (la esposa del descubridor de los coronavirus era de origen hispano, de ahí que usara la palabra “corona” y no “crown” para nombrarlos.

La proteína S presenta un dominio que le permite fijarse de manera específica a los receptores de las células hospederas, las enzimas de membrana inhibitoras de la convertasa de angiotensina tipo 2 (ECA-2), mecanismo necesario para que el virión tenga la capacidad de fijarse y fusionarse con la membrana celular.



Diámetro: 100 nm  
Volumen:  $10^6 \text{ nm}^3 = 10^{-3} \text{ fL}$   
Masa:  $10^3 \text{ MDa} = 1 \text{ fg}$



**Figura 2. Panel superior:** Coronavirus cultivado en células humanas (microscopía electrónica). Tomado de:

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a7/Novel\\_Coronavirus\\_SARS-CoV-2\\_%2849557550781%29.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a7/Novel_Coronavirus_SARS-CoV-2_%2849557550781%29.jpg)

**Panel inferior:** Esquema de la ultraestructura del SARS-CoV-2, modificado de Hanna Vega, Yinon M Bar-On, Avi Flamholz, Rob Phillips, and Ron Milo.

<https://elifesciences.org/articles/57309>

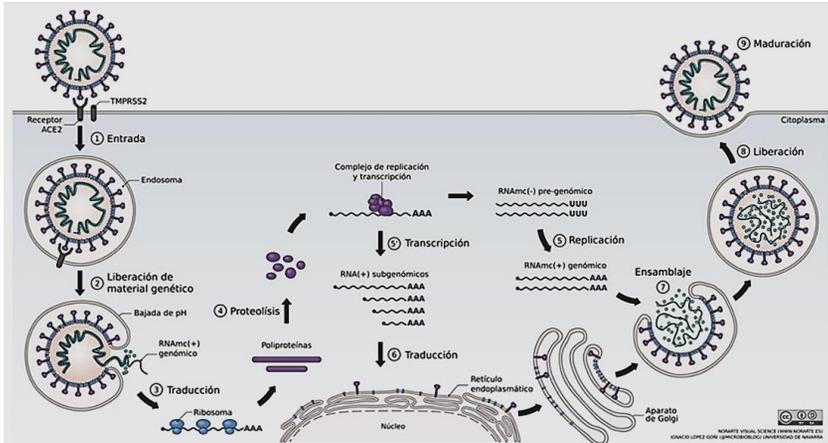
## 2. MECANISMOS DE REPLICACIÓN EN CÉLULAS HOSPEDERAS.

Se requiere de proteínas S densas glicosiladas para la unión del SARS-CoV-2 a la ECA-2, son proteínas precursoras metaestable de fusión del virus clase I, cruciales para el reconocimiento de los receptores; están constituidas por 4 porciones y 1,300 aminoácidos. La proteólisis, la unión al receptor y el pH ácido intracelular son factores desencadenantes para que, ya fijado a su receptor el virión infectante, la proteína S sufra clivaje por acción de una proteasa similar a furina de la célula hospedera, la serina proteasa tipo 2 transmembrana, (TMPRSS2) coexpresada con la actividad ECA-2 en neumocitos tipo 2, células caliciliares mucosas nasales y enterocitos, facilitando la infección<sup>2</sup>. El clivaje da origen a dos subunidades, S1 y S2. La subunidad 1 contiene el dominio ya citado del receptor RBD (por sus siglas en inglés: *Receptor Binding Domain*: Dominio de unión a receptor). Por su parte, estimulada por la unión de S1 a ECA-2, S2 sufre recomposición estructural a gran escala y facilita la acción del péptido que permite la fusión del virus a la membrana celular y, posteriormente, de las membranas celulares entre sí, dando origen a endosomas que contienen al virus, vesículas que se vacían en el citoplasma, permitiendo que a nivel ribosomal comience la traducción del ácido ribonucleico (ARN) viral<sup>3</sup>.

Activada la traducción, se sintetizan las poliproteínas denominadas ORF1a y ORF1ab, que a su vez sufren clivaje por proteasas virales hasta degradarse a proteínas no estructurales que forman el complejo de replicación/transcripción<sup>5</sup>. El extenso remodelado del retículo endoplasmático de las células hospederas lleva a la formación de vesículas de doble membrana, en donde se lleva a la cabo la síntesis del ARN viral, replicado por transcripción; fragmentos subgenómicos de ARN mensajero se transcriben y traducen para sintetizar las proteínas estructurales y accesorias. Finalizado el proceso, todas las proteínas virales, ya ensambladas con el ARN dentro del retículo sarcoplásmico y el complejo de Golgi (virus recién replicados) son liberados por exocitosis, al fusionarse las vesículas que los contienen con la membrana celular. El proceso se resume en la Figura 3.

Las células infectadas pueden reaccionar de maneras que faciliten la dispersión viral. Se ha descrito en la revista *Cell* que SARS-CoV-2 modifica la función de la proteína CK2 (caseín-kinasa 2) de las células hospederas por fosforilación anormal; esto permite que se formen protrusiones de membrana celular parecidas a tentáculos; estas estructuras, llamadas filopodias, podrían servir para proyectar a

distancia las partículas virales infectantes recién eliminadas por exocitosis, acercándolas a células vecinas y promoviendo así la distribución local de viriones infectantes recién ensamblados y estabilizados<sup>6</sup>.



**Figura 3.** Ciclo de multiplicación celular de SARS-CoV-2. Ver explicación detallada en el texto. Tomado de:

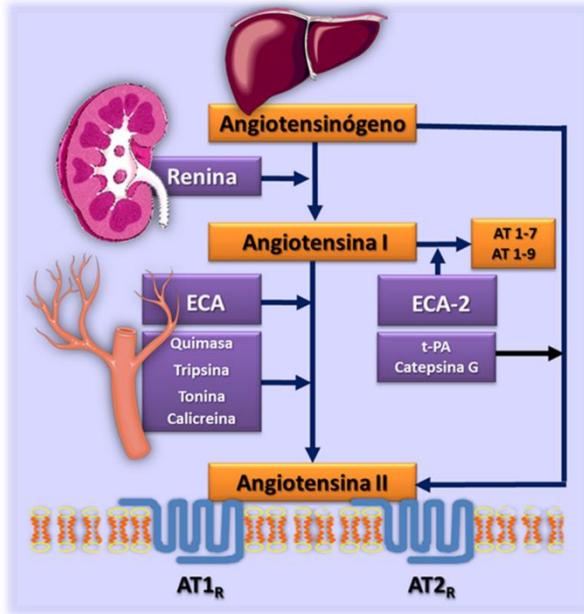
<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fcommons.wikimedia.org>

La enzima convertasa de angiotensina (ECA) y su homóloga, ECA-2 forman parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y regulan la homeostasis del balance hidrosalino y la presión arterial. La ECA provoca el clivaje de la angiotensina I (Ag-I) para que se forme el péptido angiotensina II (Ag-II); por su parte la ECA-2 inactiva a la Ag II, convirtiéndose en el contrarregulador negativo del sistema (ver Figura 4); es secretada y expresada principalmente en células endoteliales, jugando un papel crucial tanto en la fisiología como, eventualmente, en la fisiopatología de los sistemas respiratorio, cardiovascular y renal<sup>7</sup>.

ECA-2 es muy abundante en el epitelio pulmonar (concentrada en la pequeña subpoblación de neumocitos tipo II alveolares) y del intestino delgado, especialmente en los enterocitos de íleo y colon; También tiene una alta expresión en endotelio, corazón, cerebro, células tubulares renales, células de Leydig y células de los túbulos seminíferos.

En el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), ECA, Ag II y el receptor tipo 1a para la Ag II (AT1a) promueven la patogénesis de la enfermedad y, como contraparte, ECA-2 y el subtipo 2 del receptor de

angiotensina II (AT2) juegan un papel protector: en ratones *knock-out* para el gen de ECA-2 el daño pulmonar por coronavirus es mucho más grave que en ratones control, los síntomas alivian con la administración de proteína ECA-2 recombinante, catalíticamente activa<sup>8</sup>.



**Figura 4.** Sistema renina-angiotensina. Ver descripción en el texto. Imagen cortesía de Hugo Villarroel-Ábrego, tomado de “Lecciones Prácticas de Hipertensión Arterial”, Editorial Distribuna, Bogotá, Colombia, 2020.

Se ha propuesto que la distribución y expresión de ECA-2 es más amplia y mayor en hombres que en mujeres, dato consistente con la observación epidemiológica de que la COVID-19 es más frecuente en el sexo masculino<sup>9</sup>, pero no hay datos definitivos al respecto.

Aunque no se ha dilucidado en su totalidad cuál es la población total de líneas celulares que podría ser infectada por el SARS-CoV-2 todavía es menos claro el rol de las respuestas inmunes innatas en estas células blanco.

A futuro, será importante perfeccionar los actuales modelos de estudio a nivel de líneas celulares y/o modelos animales (al momento roedores, macacos [en especial los Rhesus] y los hurones) para una mejor comprensión de la patogénesis del SARS-CoV-2; se estima que será

crucial el desarrollo de modelos in vitro de células primarias y “organoides”. Es, además, de máxima importancia entender la influencia de factores que influyen en la severidad de la COVID-19: género, edad, rasgos genéticos y comorbilidades.

### **3. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN/CONTAGIO.**

Aunque se trata originalmente de una zoonosis, a estas alturas de la pandemia COVID-19 el reservorio del SARS-CoV-2 son seres humanos infectados<sup>10</sup>. Aunque hay varias vías posibles de transmisión (gotículas, contacto, suspensión aérea, sanguínea, fómites), entre humanos la inhalación de gotículas respiratorias grandes (aerosoles) que pueden permanecer flotantes (dependiendo de la dinámica del flujo aéreo) por varias horas, es el mecanismo más plausible. Los aerosoles se generan por el simple acto de respirar, y las gotas grandes (*droplets*) se producen al hablar, gritar, cantar, estornudar, toser o interpretar instrumentos de viento. El contacto físico cercano, cara a cara, prolongado, en espacios cerrados, sin uso de mascarillas o pantallas faciales, con una persona infectada (doméstico, social o en un escenario médico) favorece el intercambio de secreciones cargadas de virus, pero la asistencia a eventos masivos, con contacto cercano, en donde se canta o grita (eventos deportivos, religiosos, asistencia a bares o salas de karaoke) se considera de muy elevado riesgo de contagio<sup>11</sup>.

Algunos procedimientos médicos generan aerosoles y cuando se realiza este tipo de procedimientos en personas infectadas con COVID-19 en establecimientos de salud, es posible que los aerosoles contengan viriones de SARS-CoV-2; cabe la posibilidad de que otras personas inhalen estos aerosoles si no usan el equipo de protección personal adecuado. Por consiguiente, es fundamental que todos los trabajadores de la salud que realizan estos procedimientos médicos adopten medidas específicas de protección para evitar la transmisión aérea, incluido el uso de equipo de protección personal adecuado. No deben permitirse visitas en las zonas donde se realizan esos procedimientos<sup>12</sup>.

A la vista de las evidencias encontradas hasta la fecha<sup>13</sup>, se puede establecer que:

- Los aerosoles generados contienen virus viables;
- Los virus contenidos en los aerosoles tienen capacidad de generar infección sobre todo en determinadas circunstancias: en

proximidad al caso índice durante tiempo prolongado y en espacios cerrados y mal ventilados. En estas condiciones pueden coexistir varios mecanismos de transmisión;

- Los tejidos diana son accesibles, para aerosoles de cualquier tamaño con puertas de entrada en cualquier lugar del tracto respiratorio.

La superficie ocular y la retina expresan suficiente cantidad de TNFRSS 2, CD147, ECA-2 Y catepsina L como para ser susceptibles a infección por SARS-CoV-2 ante contacto con gotas suspendidas en el aire. Por su parte, las lágrimas pueden acarrear el virus y llevarlo a la piel o a la nasofaringe por vía de los ductos lacrimales, y aún hasta el epitelio gastrointestinal<sup>14</sup>.

La comprobada sobrevivencia del virus en el aire conservando su potencial infeccioso ha generado preocupación de transmisión por alimentos, sobre todo por los brotes de COVID-19 en plantas procesadoras de carne y otras comidas. Aunque la contaminación de alimentos es posible en ausencia de medidas preventivas, la viabilidad del virus dependerá de propiedades intrínsecas y extrínsecas del alimento y de si se hicieron intervenciones antimicrobianas o no. Aunque el virus fuera capaz de sobrevivir a los procesamientos industriales y persista en la comida, no se ha reportado que ya ingerido pueda ser capaz de invadir los tejidos. Respecto a la manipulación de productos contaminados y subsecuente diseminación a otras superficies como la cara o nariz, tal vía de contagio es una posibilidad real. La importancia de la transmisión por comida contaminada se ve reducida por el ambiente inhóspito que el virus debe soportar con los procedimientos de procesado y almacenamiento, además de la injuria agregada por la cocción<sup>15</sup>. A septiembre 2020 no se dispone de evidencia de que la COVID-19 pueda diseminarse directamente a través de la comida y el sistema digestivo humano, pero considerando que una hipótesis básica es la posibilidad de que el ser humano se convirtió en hospedero por el consumo de carne de animales salvajes, Duda-Chodak et al enfatizan en que los alimentos podrían acarrear al SARS-CoV-2 y así contribuir de modo indirecto a un eventual contagio<sup>16</sup>.

Debido a la presencia de SARS-CoV en muestras de heces y aguas residuales la transmisión potencial por ruta fecal-oral acuática no debería ser desestimada. Los procedimientos convencionales de tratamiento de aguas residuales muestran mucha variabilidad entre diferentes locaciones, en cuanto a eficacia para la remoción de virus; se

dispone de métodos físicos, químicos y biológicos (microalgas) para su remoción, algo de importancia crítica para aquellos lugares en donde se recicla el agua para consumo humano<sup>17</sup>.

Tampoco se ha descartado la posibilidad de transmisión por vía urinaria ya que hay SARS-CoV-2 hasta en el 4.5% de muestras de orina de pacientes enfermos, especialmente en casos moderados o severos; niños con enfermedad leve también pueden propagar el virus. La dispersión viral urinaria se ha demostrado tan temprano como el día 1 de enfermedad y tan tardía como hasta 52 días, no está asociada a síntomas urinarios y solo se logró demostrar patogenicidad (replicación de ARN viral) en uno de dos estudios con cultivos celulares. Por lo anterior, el contagio por orina infectada es posible y se recomienda precaución en el manejo de la orina de pacientes y en la ejecución de procedimientos como cateterismo vesical o estudios endoscópicos<sup>18</sup>.

Ha sido de gran interés averiguar si es posible la transmisión vertical de la COVID-19 en madres embarazadas a sus productos. En un reciente metaanálisis de Diriba et al no se detectó ni un solo caso de infección in útero (39 estudios, 1,318 pacientes embarazadas), probablemente, según los autores, por la muy baja expresión de ECA-2 en los tejidos de la interfase materno-fetal<sup>19</sup>.

Aún hay muchas dudas sobre los mecanismos de transmisión de COVID-19 y a la fecha se hacen grandes esfuerzos para responder categóricamente, entre otras, las siguientes preguntas<sup>12</sup>:

- La importancia real de cada una de las diferentes vías de transmisión, incluidas las gotículas de diferentes tamaños, el contacto físico, los fómites y el papel de la transmisión aérea en ausencia de procedimientos generadores de aerosoles;
- La carga viral mínima necesaria para la transmisión;
- Las características de las personas y las situaciones que facilitan la superpropagación, como los casos que se han observado en algunos entornos cerrados;
- La proporción de personas infectadas asintomáticas durante todo el curso de la infección;
- La proporción de personas verdaderamente asintomáticas que transmiten el virus;
- Los factores específicos que causan la transmisión a partir de personas asintomáticas y presintomáticas; y

- La proporción de las infecciones que transmiten las personas asintomáticas y presintomáticas.

Una pregunta crucial desde el punto de vista epidemiológico es cuánto tiempo puede persistir la capacidad de los pacientes recuperados de COVID-19 de seguir dispersando virus viables, es decir, con capacidad de infectar, aunque estén asintomáticos. Se ha confirmado eliminación de virus de fuentes no respiratorias (lágrimas, saliva, semen, orina, heces fecales), cuando los estudios de hisopado nasofaríngeo en convalecientes ya son negativos. El máximo tiempo registrado de dispersión viral es de 60 días, el mínimo es 3 días. Se han citado como factores asociados a dispersión prolongada un período prolongado entre inicio de síntomas y requerimiento de hospitalización, duración de ingreso, historia de asma bronquial, inmunosupresión, enfermedad coronaria e hipoalbuminemia<sup>20</sup>.

Antes se requería de dos tests consecutivos negativos de transcriptasa reversa para reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 para autorizar alta o cese de aislamiento<sup>20</sup>. En la actualidad, como medida general, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone los siguientes lineamientos para mantener aislamiento de pacientes con COVID-19<sup>21</sup>:

- Pacientes sintomáticos pueden ser dados de alta 10 días después del primer día de síntomas, pero con al menos tres días libres de ellos;
- Pacientes asintomáticos pueden salir de aislamiento 10 días después de su primer test positivo de transcriptasa reversa para reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) para SARS-CoV-2.

En todo caso se recomiendan cuarentena y aislamiento para los pacientes dados de alta, considerando que puede haber dispersión viral prolongada por vía respiratoria o fecal<sup>22</sup>; la presencia de ARN viral sin capacidad infecciosa puede dar cuenta de algunos casos de RT-PCR persistentemente positivo en pacientes plenamente recuperados, pero no se descarta que pueda deberse a reinfección, un fenómeno que ha sido recientemente demostrado por primera vez en Hong Kong en un paciente masculino de 33 años, sin comorbilidades<sup>23</sup>. Las infecciones estuvieron separadas por un intervalo de 142 días y fueron causadas por cepas diferentes de SARS-CoV-2, identificadas por sus secuencias genómicas (diferencias notables en 9 proteínas, 24 cambios de nucleótidos). A pesar del revuelo generado por este reporte, la

inmunóloga Akiko Iwasaki (Universidad de Yale) aclaró públicamente que estos eventos, lejos de provocar alarma, son, en realidad, un ejemplo digno de “libro de texto” de cómo debe funcionar la respuesta inmune:

- La segunda infección fue asintomática. Aunque la inmunidad adquirida no fue capaz de bloquear la reinfección, protegió al paciente del desarrollo de los síntomas de la enfermedad.
- A pesar de que el paciente no tenía anticuerpos detectables anti-SARS-CoV-2 al momento de la reinfección, sí generó anticuerpos después de la reinfección; la experta califica este fenómeno como “alentador”.

Un corolario de lo anterior es que como puede haber reinfecciones, es muy improbable que se logre una “inmunidad de rebaño” por infección natural y que se pueda de ese modo interrumpir la transmisión del SARS-CoV-2; la única estrategia segura y efectiva de lograr inmunidad sería por medio de un programa de vacunación masiva<sup>23</sup>.

Aunque este es un buen ejemplo de cómo una infección primaria puede prevenir el desarrollo de enfermedad al reinfectarse, se requiere de más investigación para comprender el posible rango de respuestas resultantes ante este escenario. Existe inmunidad temporal contra las 4 cepas de coronavirus humanos responsables del resfriado común, aun cuando los pacientes tengan anticuerpos circulantes, por lo que sería válido proponer que los pacientes ya recuperados deben también vacunarse; quizás se requiera de vacunas periódicas para lograr frenar con éxito los eventuales brotes de cepas mutantes que se esperan a futuro.

### **Transmisión entre animales domésticos.**

Se ha detectado RNA viral en dos perros en Hong-Kong y un gato en Bélgica, este último con síntomas respiratorios y digestivos, que vivía con una persona enferma de COVID-19<sup>24</sup>. En estudios experimentales se ha confirmado infección en gatos y hurones, con mucha menor replicación viral en perros. En cerdos, gallinas y patos no se observó replicación activa del virus tras la inoculación experimental<sup>25,26</sup>. En Wuhan se analizó a gatos domésticos y callejeros (n=102) y 14% tenían anticuerpos frente a SARS-CoV-2<sup>27</sup>. La transmisión de gatos a otros gatos y eventualmente a humanos resulta posible; se ha detectado el virus en tigres y leones de zoológico y en hámsters<sup>28</sup>.

Hasta la fecha, seis países (Dinamarca, los Países Bajos, España, Suecia, Italia y los Estados Unidos de América) han notificado a la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) la presencia de SARS-CoV-2 en visones de granja. Las autoridades danesas han anunciado el sacrificio de todos los visones de granja (más de 17 millones de individuos) así como de sus reproductores; mejora de la vigilancia de la población local para detectar todos los casos de COVID-19, en particular a través de la realización a gran escala de pruebas de RT-PCR a toda la población de la región de Jutlandia Septentrional; ampliación del porcentaje de secuenciación de las infecciones por SARS-CoV-2 en seres humanos y visones en Dinamarca; intercambio rápido de secuencias del genoma completo de la variante del SARS-CoV-2 hallada en los visones e introducción de nuevas restricciones al movimiento y otras medidas de salud pública en las zonas afectadas de Jutlandia Septentrional para reducir nuevas transmisiones, en particular restricciones de movimiento entre municipios<sup>29</sup>.

#### **Evolución y mutaciones.**

A pesar de ser un virus RNA, el SARS-CoV-2 evoluciona más lentamente que otros virus ARN como el de influenza o el de la inmunodeficiencia humana (VIH). Su tasa de evolución se sitúa aproximadamente en dos cambios de nucleótidos cada mes por lo que no se espera una evolución similar al virus de la gripe<sup>13</sup>.

#### **4. PREDICCIONES SOBRE LA EVOLUCIÓN DE LA PANDEMIA.**

Para hacer predicciones eficaces respecto al comportamiento global y regional de la pandemia se requiere información fiable sobre dos factores de importancia esencial: La tasa reproductiva ( $R_0$ ) y el intervalo serial ( $S_i$ , por sus siglas en inglés).

- **Ro:** Mide el grado de infectividad o capacidad de contagio, representa el número promedio de personas que serán contagiadas por un sujeto infectado. En China, Zhang et al estimaron un  $R_0$  de 2.28 (rango de confianza de 95%: 2.06-2.52) para los primeros brotes de COVID-19<sup>23</sup>, otros autores reportan rangos entre 1.9 y 3.4<sup>30</sup>. Estos valores han variado sustancialmente de país a país y durante la evolución de la pandemia, pero depende de que haya un registro oficial confiable de los casos para poder emplearse como herramienta por los epidemiólogos. Otro requisito es que  $R_0$  se estime en poblaciones susceptibles, en las que no hay

inmunidad adquirida activa o pasivamente (por vacunas), cuando no hay un tratamiento efectivo disponible.

- **Intervalo serial:** Tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad en un caso primario y el inicio en un caso secundario, estimado para COVID-19 en 3-7.7 días, en promedio (rango de confianza de 95%: 2.23-4.82). Resulta que mientras más corto sea el SI más arduo será el trabajo requerido para frenar las redes de contagio<sup>31</sup>.

En opinión de los autores no hay expectativas realistas de contención de la pandemia sin un programa de vacunación masivo y eficaz, tema sobre el que se abundará en el capítulo 12 de la Sección III de este libro.

## 5. RESPUESTA INMUNE A LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.

La infección por SARS-CoV-2 en humanos nunca expuestos dispara “firmas” o perfiles inflamatorios únicos, con la expresión de genes que codifican la síntesis de interleucinas 6 y 1 $\beta$  (IL-6, IL-1 $\beta$ ), CCL2 y CCL8 (proteínas quimiotácticas de monocitos 2 y 8), un fenómeno de posible activación inmune desregulada<sup>32</sup>. La amplitud de la severidad clínica de COVID-19 varía desde cuadros leves catarrales hasta un Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), eventos tromboembólicos y Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM).

### 5.1 Fisiopatología de la respuesta hiperinmune.

Una vez que el virus accede al compartimiento intracelular el sistema inmune del hospedero lo reconoce en su totalidad o a sus epítopes de superficie, montando una respuesta adaptativa. Los receptores de reconocimiento de patógenos (PRRs, por sus siglas en inglés), en especial los denominados receptores tipo Toll 3, 7 y 8, son los primeros en reconocer a los viriones, provocando expresión de interferones tipo I (IFN-I) y citoquinas proinflamatorias como interleucina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-18 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>33,34</sup>. Los IFN-I activan la vía JAK/STAT, que juega rol muy importante regulando respuestas inmunes; asimismo, activan directamente otras células importantes en el reconocimiento de patógenos, como las presentadoras de antígenos (CPAs), entre éstas, macrófagos, monocitos y células dendríticas, e incrementan la actividad de células T citotóxicas (LTCD8+) y *Natural*

*Killer* (NK)<sup>35</sup>, que contienen perforinas, granzimas y otras proteasas necesarias para la apoptosis de células infectadas por patógenos.

Los factores asociados a evolución clínica severa en infecciones por coronavirus son poco conocidos. Mecanismos potenciales incluyen altas tasas de replicación, mecanismos de evasión y respuestas tardías de la respuesta inmune innata. Channappanavar et al<sup>36</sup> demostraron, en estudios en ratones infectados con SARS-CoV, que una replicación viral robusta y un retraso en la producción de IFN-I, conducen a enfermedad más severa. La producción tardía de IFN-I permitiría acumulación masiva de monocitos y macrófagos, resultando en alta producción de citoquinas, con daño tisular, fuga de plasma y respuesta subóptima de linfocitos T.

El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o “tormenta de citoquinas”, mecanismo inmunopatológico asociado al aumento de morbimortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV y MERS-CoV<sup>37,38</sup>, es un hallazgo frecuente en pacientes con cuadros severos por COVID-19 y niveles altos de IL-6, que se asocian con falla respiratoria, SDRA y mal pronóstico<sup>39,40</sup>. Característicamente hay elevación de parámetros inflamatorios a partir de la segunda semana de enfermedad, destacando velocidad de eritrosedimentación (VES), proteína C reactiva (PCR), ferritina, interleucina 6 (IL-6) y dímero-D; simultáneamente se describen descensos en los niveles de fibrinógeno y citopenias (linfopenia y/o plaquetopenia). Los niveles de procalcitonina no parecen sufrir modificación a menos que exista una coinfección de origen bacteriano<sup>38,3</sup>. En pacientes severos/críticos se han descrito fenómenos similares a linfohistiofagocitosis (LHH) o Síndrome de Activación Macrofágica (SAM)<sup>38,40</sup>, lo que afecta significativamente el pronóstico. Se caracterizan por alta fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia variable, hemorragias, signos de daño hepático, renal y sistema nervioso central (SNC); puede llevar a falla multiorgánica. Se reportan anormalidades de laboratorio: linfopenia, plaquetopenia y anemia; elevación de transaminasas, marcada aumento de ferritina, y evidencia de coagulación intravascular diseminada (CID)<sup>41</sup>.

En pacientes en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) se ha reportado significativa expansión de poblaciones de monocitos CD14+ y CD16+ (productores de IL-6) en sangre periférica, al comparar con pacientes que no requirieron UCI<sup>42,43</sup>. Inmunotinción de tejidos *post mortem* revelan que poblaciones macrofágicas CD169+, de ganglios linfáticos

subcapsulares y de la zona marginal esplénica, expresan ECA-2; estos macrófagos contenían nucleoproteínas de SARS-CoV-2<sup>44</sup>.

En una publicación reciente de Merad y Martin se describen diferentes mecanismos que podrían estar involucrados en la hiperactivación de macrófagos, observados en pacientes con COVID-19, permitiendo la tormenta de citoquinas<sup>45</sup> (Figura 5).

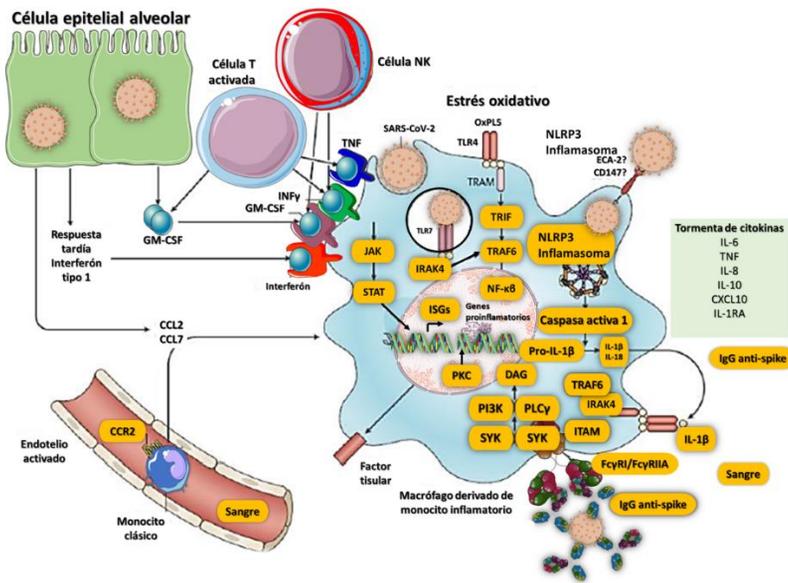
Entre los mecanismos reportados están:

- Retraso en la producción de IFN-I, aumentando el efecto citopático e incrementando la detección viral, aumentando la producción de sustancias quimioattractoras de monocitos (CCL2, CCL7) por células alveolares y reclutamiento constante de monocitos hacia los pulmones<sup>46</sup>;
- Activación de monocitos y macrófagos hacia un perfil proinflamatorio a través de JAK/STAT<sup>47</sup>;
- Activación de NK y linfocitos T, con reclutamiento y activación de monocitos y macrófagos por factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), TNF e IFN $\gamma$ ;
- Activación de monocitos y macrófagos por vía TLR4-TRAF6-NF- $\kappa$ B, asociado a acumulación de fosfolípidos oxidados (OxPLs) a nivel pulmonar, y reconocimiento viral por TLR7;
- Producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ ), que actúan de forma autocrina y paracrina, a partir de monocitos y macrófagos activados, amplificando la respuesta inflamatoria;
- Reconocimiento de los complejos inmunes IgG asociados a la proteína S.

En una revisión reciente de McGonagle<sup>46</sup> se plantea que el SAM asociado a COVID-19 (*SAM-like*) es diferente a la presentación clásica de la LHH secundaria (LHHs):

- Se propone un modelo de coagulación intravascular pulmonar (CIP) por COVID-19, diferente al cuadro de CID característico;
- La hipercitoquinemia típica de LHHs o SAM se asocia a altos niveles séricos de ferritina ( $\geq 10,000$ - $100,000$  ng/mL); en COVID-19 las concentraciones se han reportado entre 500-3,000 ng/ml;
- La disfunción hepática de LHHs o SAM puede contribuir a coagulopatía secundaria; en pacientes con COVID-19 no se encuentra usualmente tal disfunción.

El cuadro SAM-like por COVID-19 se explica por el tropismo del SARS-CoV-2 por ECA-2, expresados en los neumocitos tipo II. Este tropismo, asociado a la yuxtaposición anatómica entre neumocitos tipo II y la vasculatura pulmonar, y a una reacción inflamatoria severa, permiten que se presente un estado de hipercoagulabilidad pulmonar en pacientes con COVID-19. Los hallazgos radiológicos en la tomografía axial computarizada (TAC) pulmonar de pacientes con COVID-19, donde se observan cambios alveolares difusos, confirman este modelo fisiopatológico.



**Figura 5.** Mecanismos potenciales asociados a la hiperactivación de macrófagos derivados de monocitos durante la infección por SARS-CoV-2. Modificado de Merad and Martin. Pathological inflammation in patients with COVID-19. *Nature Reviews, Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4W> (Referencia 40). **Clave:** JAK: Janus quinasa (JAK); STAT: Transductor de señal y activador de transcripción; NK: Linfocitos *natural killer*; GM-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófagos; TNF: Factor de necrosis tumoral; IFN $\gamma$ : Interferón gamma; OxPLs: Fosfolípidos oxidados; TLR4: Receptor *Toll-like* tipo 4; TLR7: Receptor *Toll-like* tipo 7; NF- $\kappa$ B: Factor nuclear kappa-beta; IL-1 $\beta$ : Interleucina beta-1; IL-18: Interleucina 18; Fc $\gamma$ Rs: Receptores Fc (fijación de complemento) gamma; CCL: Ligando de quimocina CC; CXCL10: Ligando de quimocina CXC10: Gene de interferón estimulado; ITAM: Motif inmunorreceptor basado en tirosina; TRAM, molécula adaptadora relacionada a TRIF.

Los factores inmunológicos que contribuyen a la coagulopatía intravascular pulmonar son<sup>46</sup>

- Daño alveolar difuso e inflamación;
- Inflamación intersticial difusa;
- Activación macrofágica pulmonar extensiva (*SAM-like*);
- Desregulación de respuestas inmunes innatas pulmonares;
- Respuestas inmunes adaptativas a COVID-19;
- Diferencias en la activación del sistema inmune innato asociado a edad;
- Desbalance a favor de angiotensina II, por disminución en la expresión de ACE-2 en el endotelio afectado por SARS-CoV-2;
- Entrada forzada de moléculas virales inmunoestimulantes a la microvasculatura por ventilación mecánica, incrementando la probabilidad de inmunotrombosis.

En conclusión, debe reconocerse que el momento cumbre de la respuesta inflamatoria se da en la fase pulmonar, período en el cual se observa el detrimento del cuadro clínico del paciente; identificar precozmente el arranque de este estadio podría permitir acceso a la ventana inmunopatológica más importante para intervenir farmacológicamente. Al entrar al estadio más avanzado, el daño orgánico por la hiperrespuesta puede ser irreversible o difícil de manejar, por la aparición de los fenómenos de LHHs o SAM.

#### **5.1.1. Inmunoprotección mediada por linfocitos.**

Chandrashekar et al<sup>47</sup> han demostrado que la infección por SARS-CoV-2 genera protección temprana contra recaídas en macacos *Rhesus* y, aunque la evidencia es limitada, la respuesta inmune ha sido similar en humanos previamente infectados con COVID-19, según los datos proporcionados por Kirkcaldy et al<sup>48</sup>. Se requieren más estudios que definan los mecanismos subyacentes a la reacción inmune y la durabilidad de la respuesta protectora posterior a infección primaria por SARS-CoV-2.

Múltiples ensayos correlativos se han enfocado en la respuesta inmune protectora generada por los anticuerpos neutralizantes. Se han documentado, no obstante, casos en los que no se detectaron títulos de anticuerpos, en COVID-19 confirmada por pruebas moleculares (RT-PCR), principalmente en individuos que sufrieron enfermedad con curso leve o asintomático<sup>49,50,51</sup>.

Una nueva investigación proveniente del Karolinska *Institutet* y Karolinska University Hospital, demostraron que muchas personas con infección asintomática por SARS-CoV-2 y COVID-19 con síntomas leves

desencadenaron, en fase convaleciente, una respuesta inmune mediada por células T, aunque sus pruebas de anticuerpos hayan resultado negativas<sup>52</sup>. Se usó un enfoque sistemático para mapear las respuestas inmunes celular y humoral contra SARS-CoV-2 en: a) Sujetos con COVID-19 moderada a severa; b) individuos en fase convaleciente posterior a COVID-19 asintomático, leve y severo, y; c) familiares expuestos e individuos sanos que donaron sangre antes y durante la pandemia. Los resultados se detallan a continuación:

- Individuos que sufrieron infección asintomática o leve por SARS-CoV-2 presentaron células T de memoria meses después, aún en ausencia de anticuerpos específicos;
- Las células T específicas de SARS-CoV-2 adquirieron una temprana memoria diferenciada;
- Las células T específicas de SARS-CoV-2 expresaron HLA-DR, Ki-67 y PD-1, lo que indica un fenotipo de expresión de CD38 correlacionado con la gravedad de la enfermedad;
- Las células T específicas de SARS-CoV-2 generaron respuestas anamnésicas a antígenos afines en la fase convaleciente, con extensa proliferación y polifuncionalidad;
- Casi el doble de familiares expuestos e individuos sanos que donaron sangre durante la pandemia generaron respuestas de células T de memoria respecto a la de anticuerpos.

Esto permitió arribar a las siguientes conclusiones:

- La investigación sugiere una mayor protección de la que se había demostrado previamente, lo que resulta esperanzador por la actual falta de una vacuna con demostrada eficacia y seguridad contra el virus SARS-CoV-2;
- La ausencia de anticuerpos neutralizantes en individuos en fase convaleciente, como indicador de protección, podría haber subestimado el alcance de la inmunidad contra SARS-CoV-2;
- Falta por determinar si una respuesta sólida de células T de memoria en ausencia de anticuerpos neutralizantes circulantes detectables pueden proteger contra el SARS-CoV-2.

### **5.1.2 Respuesta inmune mediada por anticuerpos.**

La respuesta de anticuerpos es a menudo pobre marcadora de una infección previa por coronavirus, especialmente si la infección fue leve; su duración es menor que la de las células T reactivas al virus. Una

intensa respuesta de anticuerpos correlaciona con enfermedad más severa (inversamente a la respuesta linfocitaria) y se ha descrito un agravamiento de la clínica y los hallazgos patológicos que resulta ser dependiente de anticuerpos<sup>53</sup>. Se ignora, por tanto, si la producción de anticuerpos es benéfica o deletérea y hay cierto acuerdo en que para un combate efectivo contra la infección se requiere de una robusta respuesta de linfocitos T.

Se ha comprobado que la respuesta humoral contra SARS-CoV-2 es similar a la que se desencadena contra otros coronavirus, involucrando la característica producción de anticuerpos IgM e IgG. Al inicio de la infección los linfocitos B activan una respuesta temprana contra la proteína N, mientras que los anticuerpos anti proteína S pueden comenzar a detectarse ya después de 4-8 días desde la aparición desde los primeros síntomas. Aunque la proteína N es de menor tamaño que la S, es altamente inmunogénica y su carencia de sitios de glicosilación lleva a producción de anticuerpos neutralizantes específicos anti-N en fase temprana de la COVID-19<sup>54</sup>.

Para la pandemia de SARS del 2003, anticuerpos específicos anti-SARS-CoV (IgA, IgG e IgM) fueron detectados en diferentes momentos durante la infección; un nivel persistente de IgG por un período más prolongado, mientras que IgM comenzaba a declinar después de 3 meses (ver Figura 6). Un estudio basado en ELISA (acrónimo del inglés *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*: “ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas”) para detectar respuesta humoral específica anti SARS-CoV-2 confirmó que IgM e IgG no generaban reacción cruzada con otros coronavirus, excepto SARS-CoV, detectándose IgM al día 5 e IgG hasta el día 14; los títulos eran mayores en pacientes con enfermedad más severa y fue llamativo que los pacientes que tenían una débil respuesta IgG eran más eficientes en la depuración viral que los respondedores fuertes<sup>53</sup>.

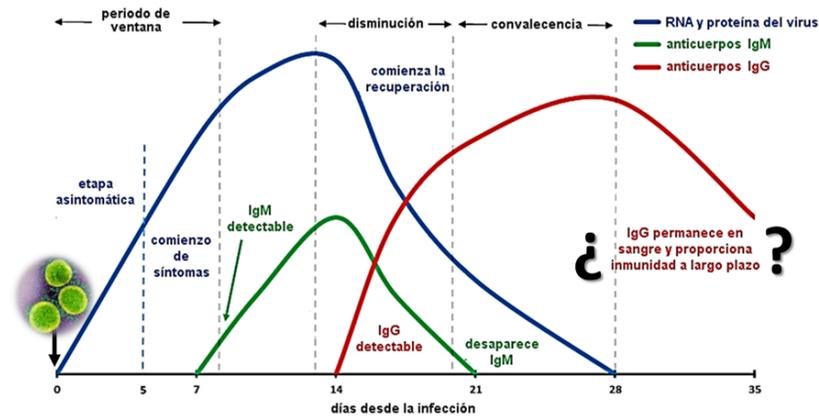
En un estudio de To et al<sup>54</sup>, los pacientes con enfermedades crónicas (diabetes e hipertensión, por ejemplo), presentaron niveles más bajos de anticuerpos IgG anti proteína S, comparados con pacientes sin tales condiciones, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p = 0.15$ ). En esa misma investigación, discutida amplia y elegantemente por Macías y colegas<sup>55</sup>, se encontró correlación positiva entre el nivel de anticuerpos IgG anti-NP ( $R2 = 0.99$ ) y anti-S ( $R2 = 0.96$ ) y el nivel de neutralización del virus; precisamente es a través de estos ensayos de neutralización que resulta posible medir la funcionalidad (y

el efecto protector) de los anticuerpos contra las infecciones (y eventuales reinfecciones) por SARS-CoV-2. También se observó que los anticuerpos IgM anti-NP ( $R_2 = 0.88$ ) y anti-S ( $R_2 = 0.87$ ) presentaban una correlación con el nivel de neutralización del virus.

Los estudios con anticuerpos en COVID-19 resultan cruciales en dos diferentes maneras:

- Para fines de diagnóstico;
- En terapéutica: es el efecto neutralizante de la IgG que se aprovecha a la hora de la respuesta del hospedero, con las transfusiones de plasma hiperinmune (inmunización pasiva), el empleo de vacunas que estimulen respuestas tanto celulares como humorales (inmunización activa) y el eventual uso de anticuerpos monoclonales.

La evolución de la pandemia irá aclarando las dudas sobre la calidad y duración de la respuesta inmune humoral en pacientes con COVID-19. La aparición de las primeras reinfecciones ensombrece el panorama, pero hay fuertes expectativas de que algunas de las vacunas en desarrollo podrán ser la clave que permita cortar las cadenas de transmisión del SARS-CoV-2.



**Figura 6:** Curso temporal de COVID-19: Fases de la enfermedad y respuesta inmune por anticuerpos. Ver explicación en el texto.

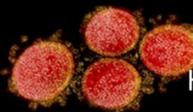
## REFERENCIAS.

1. <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7490513/>
3. Lai, M. M. C.; Holmes, K. V. (2001). «Coronaviridae». En Knipe, D. M.; Howley, P. M.; Griffin, M. A., eds. *Fields virology* (4th edition). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. pp. 1163-85.
4. Woo, P. C. Y.; Lau, S. K. P.; Lam, C. S. F.; Lau, C. C. Y.; Tsang, A. K. L.; Lau, J. H. N.; Bai, R.; Teng, J. L. L. et al. (2012). «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». *Journal of Virology* 86 (7): 3995-4008. PMC 3302495. PMID 22278237. doi:10.1128/JVI.06540-11.
5. Wu T, Zhang H, Hu E, Ma J. Potential pathogenesis of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020;45(5):591-597. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200299
7. <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
8. [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30811-4](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30811-4)
9. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Aug;64(15):2006-12. doi: 10.1007/s00018-007-6228-6. PMID: 17558469; PMCID: PMC7079778.
10. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ.* 2020 May 25;11(1):29. doi: 10.1186/s13293-020-00304-9. PMID: 32450906; PMCID: PMC7247289.
11. Loeb M, Alhazzani W, Mertz D, Singhal N, Chagla Z, Jaeschke R, Rymer W, Wroczyńska A. *Coronavirus Disease 2019. McMaster Textbook of Internal Medicine.*
12. Nikolai LA, Meyer CG, Kreamsner PG, Velavan TP. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible [published online ahead of print, 2020 Sep 3]. *Int J Infect Dis.* 2020;S1201-9712(20)30706-2. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.076.
13. [https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/q-a-how-is-covid-19-transmitted?gclid=EAlalQobChMlz6DqpMn\\_6wIVEWYGCh1CIQ0oEAAAYASAAEgLo1fD\\_BwE](https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/q-a-how-is-covid-19-transmitted?gclid=EAlalQobChMlz6DqpMn_6wIVEWYGCh1CIQ0oEAAAYASAAEgLo1fD_BwE).
14. Información científica-técnica Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 12 de noviembre 2020. Ministerio de Sanidad de España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Secretaria de Estado de Sanidad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.
15. Barnett BP, Wahlin K, Krawczyk M, Spencer D, Welsbie D, Afshari N, Chao D. Potential of Ocular Transmission of SARS-CoV-2: A Review. *Vision (Basel).* 2020 Sep 1;4(3):E40. doi: 10.3390/vision4030040. PMID: 32883010.
16. Thippareddi H, Balamurugan S, Patel J, Singh M, Brassard J. Coronaviruses - Potential human threat from foodborne transmission? *Lebensm Wiss Technol.* 2020 Aug 31;110147. doi: 10.1016/j.lwt.2020.110147. Epub ahead of print. PMID: 32921811; PMCID: PMC7473465.
17. Duda-Chodak A, Lukaszewicz M, Zięć G, Florkiewicz A, Filipiak-Florkiewicz A. Covid-19 pandemic and food: Present knowledge, risks, consumers fears and safety. *Trends Food Sci Technol.* 2020 Sep 9. doi: 10.1016/j.tifs.2020.08.020. Epub ahead of print. PMID: 32921922; PMCID: PMC7480472.

18. Bhatt A, Arora P, Prajapati SK. Occurrence, fates and potential treatment approaches for removal of viruses from wastewater: A review with emphasis on SARS-CoV-2. *J Environ Chem Eng.* 2020 Oct;8(5):104429. doi: 10.1016/j.jece.2020.104429. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32895629; PMCID: PMC7467108.
19. Kashi AH, De la Rosette J, Amini E, Abdi H, Fallah-Karkan M, Vaezjalali M. Urinary Viral Shedding of COVID-19 and its Clinical Associations: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Urol J.* 2020 Sep 5. doi: 10.22037/uj.v16i7.6248. Epub ahead of print. PMID: 32888186.
20. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020 Sep 4;25(1):39. doi: 10.1186/s40001-020-00439-w. PMID: 32887660; PMCID: PMC7471638.
21. Karia R, Nagraj S. A Review of Viral Shedding in Resolved and Convalescent COVID-19 Patients. *SN Compr Clin Med.* 2020 Sep 3:1-10. doi: 10.1007/s42399-020-00499-3. Epub ahead of print. PMID: 32901229; PMCID: PMC7471550.
22. Clinical management of COVID-19- Interim guidance. World Health Organisation; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed 5 Aug 2020.
23. Jameel T, Baig M, Gazzaz ZI. Persistence of Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) Positivity in COVID-19 Recovered Patients: A Call for Revised Hospital Discharge Criteria. *Cureus.* 2020 Jul 7;12(7):e9048. doi: 10.7759/cureus.9048. PMID: 32782867; PMCID: PMC7410509.
24. <https://twitter.com/VirusesImmunity/status/1297890426024800272>
25. Instituté auprès de l'Agence Fédérale pour la Sécurité de la Chaîne Alimentaire. Risque zoonotique du SARS-CoV2 (Covid-19) associé aux animaux de compagnie: infection de l'animal vers l'homme et de l'homme vers l'animal. [http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/\\_documents/Conseilurgentp/rovisoire04-2020\\_SciCom2020-07\\_Covid-19petitsanimauxdomestiques\\_27-03-20\\_001.pdf](http://www.afsca.be/comitescientifique/avis/2020/_documents/Conseilurgentp/rovisoire04-2020_SciCom2020-07_Covid-19petitsanimauxdomestiques_27-03-20_001.pdf)
26. 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.* April 8 2020.
27. Schlottau K, Rissmann M, Graaf A, Schön J, Sehl J, Wylezich C, et al. SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. *Lancet Microbe* [Internet]. 7 de julio de 2020.
28. [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30089-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30089-6/abstract)
29. Zhang Q, Zhang H, Huang K, Yang Y, Hui X, Gao J, et al. SARS-CoV-2 neutralizing serum antibodies in cats: a serological investigation. *bioRxiv* [Internet];2020.04.01.021196.
30. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.01.021196v1>
31. Organización Mundial de Sanidad Animal. Preguntas y respuestas sobre COVID-19 (actualización 26.05.2020) [Internet]. 2020 mayo.
32. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/COV-19/E\\_Q%26A\\_COVID-19.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Our_scientific_expertise/docs/pdf/COV-19/E_Q%26A_COVID-19.pdf)
33. <https://www.who.int/csr/don/06-november-2020-mink-associated-sars-cov2-denmark/es/>

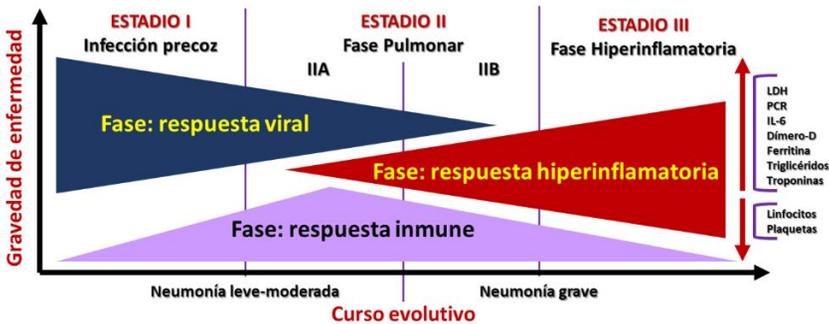
34. Zhang S, Diao M, Yu W, et al. Estimation of the reproductive number of Novel Coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the Diamond Princess cruise ship: A data-driven analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 93: 201–204.
35. Shanmugam C, Mohammed AR, Ravuri S, Luthra V, Rajagopal N, Karre S. COVID-2019 - A comprehensive pathology insight. *Pathol Res Pract*. 2020 Sep 18;216(10):153222. doi: 10.1016/j.prp.2020.153222. Epub ahead of print. PMID: 32979742; PMCID: PMC7498473.
36. Nishiura H, Linton NM, Akhmetzhanov AR. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections. *Int J Infect Dis* 2020; 93: 284–286.
37. Leist SR, Schäfer A, Martinez DR. Cell and animal models of SARS-CoV-2 pathogenesis and immunity. *Dis Model Mech*. 2020;13(9):dmm046581. Published 2020 Sep 1. doi:10.1242/dmm.046581.
38. Fung SY, Yuen KS, Ye ZW, Chan CP, Jin DY. A tug-of-war between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and host antiviral defense: lessons from other pathogenic viruses, *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9(1):558-570. Doi: 10.1080/22221751.2020.1736644.
39. Vabret et al. The Sinai Immunology Review Project, Immunology of COVID-19: current state of the science, *Immunity* (2020).
40. Qing Cao, Yi-Ching Chen, SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics, *Journal of the Formosan Medical Association*, 2020.
41. Channappanavar R et al., 2016, *Cell Host & Microbe* 19, 181–193.
42. Channappanavar R, S. Perlman, Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol*. 39, 529–539 (2017). doi:10.1007/s00281-017-0629-x Medline.
43. Puja Mehta, Daniel F McAuley, Michael Brown, Emilie Sánchez, Rachel S Tattersall, Jessica J Manson. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. Vol 395, issue 10229: 1033-1034.
44. G. Chen, D. Wu, W. Guo, Y. Cao, D. Huang, H. Wang, T. Wang, X. Zhang, H. Chen, H. Yu, X. Zhang, M. Zhang, S. Wu, J. Song, T. Chen, M. Han, S. Li, X. Luo, J. Zhao, Q. Ning, Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest*. 137244 (2020). doi:10.1172/JCI137244 Medline.
45. Q. Ruan, K. Yang, W. Wang, L. Jiang, J. Song, Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 10.1007/s00134-020-05991-x (2020). doi:10.1007/s00134-020-05991-x Medline.
46. Bracaglia et al. Macrophage Activation Syndrome. *Pediatric Rheumatology* (2017) 15:5 DOI 10.1186/s12969-016-0130-4.
47. Zhou, Y. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl. Sci. Rev.* <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041> (2020).
48. Zhang, D. et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation- related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042655> (2020).
49. Chen, Y. et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427> (2020).
50. McGonagle D, O'Donnell J, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*.
- A. Chandrashekar et al., *Science* 10.1126/science.abc4776 (2020).

51. Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and Postinfection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions. *JAMA*. 2020;323(22):2245–2246. doi:10.1001/jama.2020.7869.
52. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, Hu JL, Xu W, Zhang Y, Lv FJ, Su K, Zhang F, Gong J, Wu B, Liu XM, Li JJ, Qiu JF, Chen J, Huang AL. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. 2020 Aug;26(8):1200-1204. doi: 10.1038/s41591-020-0965-6. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32555424.
53. Mallapaty S. Will antibody tests for the coronavirus really change everything? *Nature*. 2020 Apr;580(7805):571-572. doi: 10.1038/d41586-020-01115-z. PMID: 32313159.
54. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):e38. doi: 10.1056/NEJMp2015897. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32502334.
55. Sekine et al, bioRxiv. 2020; Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19.
56. Hellerstein M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? *Vaccine X*. 2020 Dec 11;6:100076. doi: 10.1016/j.jvacx.2020.100076. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32875286; PMCID: PMC7452821.
57. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum 2 antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*.
58. López-Macías C, Rivera-Hernández T. Los anticuerpos y la protección contra COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(Suppl: 1):1-2.


**CAPÍTULO 3**  
**HISTORIA NATURAL DE COVID-19**


**Hugo Villarroel-Ábrego.**  
**Mariela Grijalva De Zeledón.**

Una vez el virus entra en contacto con mucosas ocular, oral o respiratoria, dependerá del inóculo infectante (la carga viral), la duración del período de incubación, que fluctúa entre 2-14 días<sup>1</sup>, con una media de 5.2 días (intervalo de confianza: 4-7 días)<sup>2</sup>; un 95% de los infectados que llegará a tener síntomas los mostrarán para el día 11<sup>1</sup>. Es de interés que los infectados pueden transmitir el virus desde algunos días antes de presentar síntomas<sup>3</sup> (la llamada fase precoz, preclínica o presintomática, (ver Figura 1) o aún en total ausencia de los mismos.



**Figura 1:** Curso temporal de COVID-19: Fases de la enfermedad. Ver explicación en el texto. Modificado y traducido del original: Siddiqui HK, Mehra MR. *COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical Therapeutic Staging Proposal. Journal of Heart and Lung Transplantation.* doi:10.1016/j.healun.2020.03.012

La excreción viral pico coincide con la aparición de las manifestaciones de la enfermedad (o justo antes del inicio de la misma<sup>4</sup>) y finaliza poco tiempo después, aunque tiende a prolongarse en casos de enfermedad severa o crítica; se ha planteado que, en general, a diez días del momento en que se confirma un test positivo de transcriptasa reversa de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), se pierde la capacidad de infectar, al menos en pacientes no complicados,

agregando el criterio opcional de estar asintomático por al menos 3 días<sup>5</sup>.

## **1. CUADRO CLÍNICO.**

El cuadro clínico puede variar desde una infección asintomática o subclínica hasta una neumonía fatal con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)<sup>1</sup>. La evidencia recolectada en todo el mundo después de más de 8 meses de pandemia señala que aproximadamente 80% de los pacientes sufrirá enfermedad leve, 20% requerirán hospitalización y un 5% del total desarrollará enfermedad grave y eventualmente deberá ser admitido en Cuidados Intensivos<sup>6</sup>. La mortalidad varía dentro de un rango muy amplio y, dado el subregistro de casos en todo el mundo, no hay certeza de su verdadera magnitud: desde 0.7% de todos los casos reportados en Israel hasta 10.5%, en México<sup>7</sup> para el 23 de septiembre 2020. La mediana de tiempo desde la aparición del primer síntoma para la admisión en el hospital se ha reportado en 7 días; la mediana para presentación de síntomas severos fluctúa: 5-8 días para disnea, 8-9 días para SDRA, 10.5 días para ventilación mecánica y admisión a Cuidados Intensivos. Respecto a muertes por COVID-19, el promedio en China e Italia (desde inicio de síntomas) fue 9 días, comparado con una mediana de 10 días en Corea del Sur<sup>8</sup>.

### **1.1 Infección asintomática.**

Individuos portadores asintomáticos de SARS-CoV-2 (y que por lo general no piden consultas ni se someten a tamizajes de diagnóstico) son transmisores ocultos de COVID-19, especialmente niños y jóvenes; los estudios de infectividad confirman su potencial de contagio y representan entre el 18 y el 81% de todos los casos, fenómeno que se detectó tempranamente en el curso de la pandemia<sup>9</sup> y que parece va ganando importancia a medida que se consolida la segunda oleada de contagios, tanto en Europa como en los Estados Unidos. Reafirmando este concepto, un metaanálisis de Jutzeler et al reporta 75% de pacientes infectados que no desarrollaron enfermedad<sup>10</sup>. La infección asintomática se ha definido como aquella que ha sido confirmada por laboratorio pero sin ninguna manifestación clínica y se comporta de modo diferente a la presintomática, que es el caso de las personas que están en período de incubación y que eventualmente presentarán

síntomas de COVID-19. La distinción podría hacerse considerando elevaciones plasmáticas de deshidrogenasa láctica (LDH), privativas de aquellos pacientes destinados a mostrar síntomas. Los estudios de imágenes no resultan útiles para el diagnóstico diferencial pues 30% de asintomáticos puede presentar las típicas opacidades pulmonares en “vidrio esmerilado” y hasta un 27% puede exhibir consolidaciones difusas<sup>1</sup>.

Nunca se podrá considerar excesivo el insistir en el papel protagónico de los sujetos asintomáticos en la dispersión de la pandemia, en especial al tomar en cuenta que se ha documentado en ellos capacidad de propagar el virus por períodos superiores al de muchos enfermos (medianas de 10 a 14 días), en algunos casos, hasta por una mediana de 18-19 días<sup>1,4</sup>, aunque esta capacidad de propagación no implica necesariamente que las partículas virales conserven su capacidad de infectar y replicarse<sup>2</sup>.

## **1.2 Infección sintomática no complicada.**

Entre asintomáticos y casos leves se abarca a cerca del 80% de los casos de COVID-19. La Tabla 1 resume los síntomas más frecuentemente reportados según los resultados de un metaanálisis de 34 estudios incluyendo 5,057 pacientes, con edad promedio de 49 años<sup>9</sup>.

La fiebre puede ser leve a moderada, pero se reportan ocasionalmente elevaciones de hasta 40°C; también puede haber escalofríos, pero no en gran porcentaje de casos. La mayoría de los pacientes presenta tos, por lo general seca, a menudo con dolor de garganta, pero la severidad de estos síntomas es muy variable; a diferencia del resfriado común el goteo y congestión nasal son comparativamente poco frecuentes, pero la pérdida del olfato o la reducción de la capacidad olfatoria (anosmia/hiposmia) y del gusto (disgeusia) son síntomas prominentes que generan una elevada sospecha clínica de COVID-19, aunque no son patognomónicos. Puede haber disnea y/o sensación de opresión torácica, aún en ausencia de neumonía o hipoxemia. Los síntomas constitucionales como cefalea, mialgias, artralgias y alteraciones del apetito son menos frecuentes y prominentes en comparación con otras enfermedades virales, como dengue o chikungunya.

Se ha destacado que un porcentaje significativo de pacientes presenta síntomas del aparato digestivo, en particular dolor abdominal y diarrea.

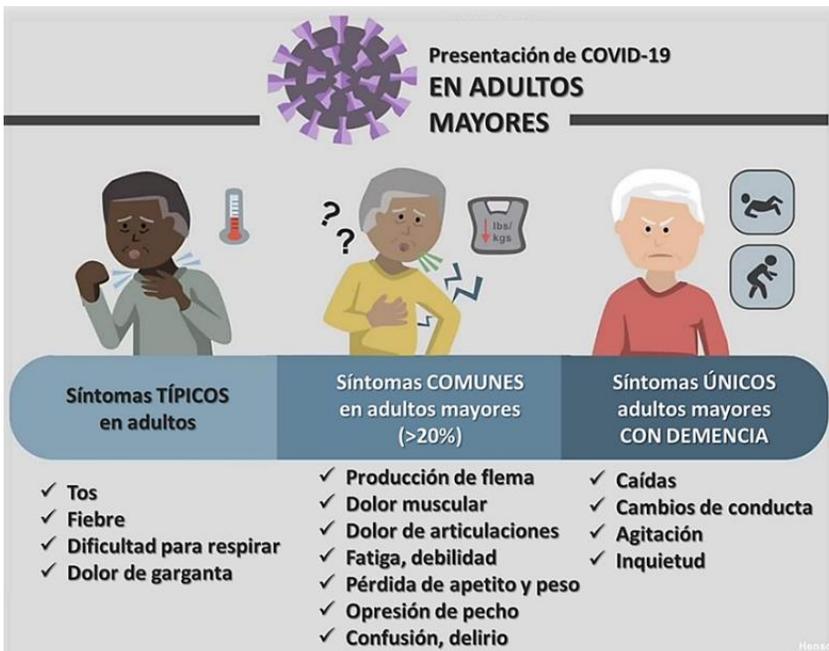
Se han documentado exantemas y enantemas y alteraciones cutáneas, en especial a nivel de orfejos (“dedos de COVID”). Mucho menos frecuente pero más dramáticos, los signos y síntomas de encefalopatía han sido ocasionalmente reportados, variando desde una leve disforia hasta el fenómeno de estado de “niebla mental” (*brain fog*), delirium y hasta encefalitis aguda. Se revisarán en los subsecuentes capítulos, al valorar la afección de COVID-19 de los diferentes órganos y sistemas, aspectos más detallados de estas manifestaciones clínicas.

**Tabla 1**

<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS PACIENTES COVID-19 (n=5,057)</b>		
<b>Síntoma</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Rango (%)</b>
<b>Fiebre</b>	83.0	(77.5–87.6)
<b>Tos</b>	65.2	(58.6–71.2)
<b>Disnea</b>	27.4	(19.6–35.2)
<b>Mialgia/fatiga</b>	34.7	(26.0–44.4)
<b>Producción esputo</b>	17.2	(10.8–26.4)
<b>Dolor de garganta</b>	14.5	(10.6–19.5)
<b>Cefalea</b>	11.1	(7.7–15.7)
<b>Diarrea</b>	5.7	(3.8–8.6)
<b>Hemoptisis</b>	2.4	(0.8–6.7)
<b>Anorexia</b>	10.1	(1.0–57.2)
<b>Náusea/vómitos</b>	5.0	(2.3–10.7)
<b>Mareos</b>	8.6	(2.5–26.0)
<b>Dolor torácico</b>	8.4	(2.5–26.0)
<b>Rinorrea</b>	9.3	(2.2–31.0)
<b>Escalofríos</b>	14.3	(3.0–47.4)
Modificado de: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385184/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385184/</a> <sup>11</sup>		

Es sabido que los cuadros clínicos pueden ser atípicos en poblaciones especiales, como niños y adultos mayores. En personas mayores de 65 años el diagnóstico requiere un alto grado de suspicacia porque el comportamiento de la COVID-19 puede ser muy peculiar, completamente distinto al de otros grupos de edad.

A menudo el diagnóstico se hace cuando se consulta por síntomas que hacen pensar en problemas cardíacos o neurológicos; como muchos tienen comorbilidades múltiples, los síntomas pueden ser atribuidos a estas molestias: artritis, osteoartritis, diabetes descompensada, neumopatía crónica, por citar algunos ejemplos. El problema es más complejo cuando hay demencia, porque rara vez puede el paciente expresar que se siente mal, mucho menos describir sus síntomas con claridad. Importante observar cualquier cambio en los hábitos o conductas, porque pueden ser los únicos síntomas de alarma. En la Figura 2 se muestra un infograma adaptado por el Task Force COVID-19 SV para alertar sobre síntomas a considerar como sospechosos de COVID-19 en este grupo de edad, especialmente vulnerable, en el que se concentra el mayor número de complicaciones y casos fatales (8 de cada 10 casos de muertes por COVID-19 en USA, según el Centro de Control de Enfermedades en Atlanta<sup>12</sup>).



**Figura 2.** Síntomas de COVID-19 en adultos mayores. Fuente: <https://twitter.com/COVID19SV1/status/1306979224352366598> (@COVID19SV1).

En niños y adolescentes los síntomas son mínimos, si los hay, pero se puede presentar, con poca frecuencia, una respuesta hiperinflamatoria grave con floridas manifestaciones mucocutáneas, del sistema nervioso

central y compromiso cardiopulmonar y renal, semejante al síndrome de Kawasaki, que será descrita en la sección consagrada a COVID-19 en pediatría.

## 2. EXÁMENES DE LABORATORIO.

Los pacientes suelen tener leucopenia y linfopenia, pero también puede presentarse leucocitosis. Los niveles de procalcitonina suelen ser normales, pero pueden ser elevados en los pacientes que requieren ingreso en la UCI. Los niveles séricos de aminotransferasas y ferritina pueden ser elevados. Linfopenia, trombocitopenia y niveles de dímero D correlacionan con la gravedad. En la Tabla 2 se resume la prevalencia promedio de los hallazgos anormales de laboratorio más frecuentemente documentados.

**Tabla 2.**

<b>ANOMALÍAS DE LABORATORIO EN COVID-19 (n=5,057)</b>		
<b>Síntoma</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Rango (%)</b>
Linfopenia	50.1	(38.0–62.4)
Linfocitosis	33.5	(2.4–90.2)
Neutrofilia	29.7	(19.3–42.7)
Leucopenia	28.0	(20.0–37.4)
Leucocitosis	10.8	(5.8–19.1)
Trombocitopenia	11.1	(7.7–15.7)
Anemia	43.5	(30.3–57.7)
Hipoalbuminemia	51.8	(2.0–98.0)
↑ Proteína C reactiva	72.0	(54.3–84.6)
↑ Deshidrogenasa láctica	41.0	(22.8–62.0)
↑ Eritrosedimentación	79.7	(66.6–88.5)
↑ AST	19.7	(10.5–33.7)
↑ ALT	14.6	(7.6–26.3)
↑ Creatinquinasa	14.1	(8.3–23.0)
↑ Bilirrubina	7.9	(2.9–19.0)
↑ Creatinina	3.3	(1.2–9.1)
↑ Troponina I	2.4	(0.3–15.0)
Modificado de: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385184/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385184/</a> <sup>11</sup>		

Se hacen algunas acotaciones de interés respuesta a exámenes específicos, según la revisión hecha por Xie et al<sup>8</sup>:

- Leucopenia (por linfopenia y eosinopenia) es comúnmente reportada en pacientes con COVID-19, probablemente porque la tormenta de citocinas tiene la capacidad de modificar las poblaciones periféricas de leucocitos. La linfopenia severa ha correlacionado con mortalidad. Si hay leucocitosis se debe a neutrofilia.
- Hasta un 76% de pacientes presenta elevaciones de LDH según otras series, con elevaciones de creatinquinasa en 13% de casos.
- Los niveles de proteína C reactiva (PCR) y ferritina son importantes para la valoración de la infección, son frecuentes las elevaciones (86 y 63% de casos).
- Es común la elevación de los biomarcadores renales (7%) y hepáticos en casos graves; el daño renal contribuye a la falla renal multiorgánica y el desenlace fatal.
- En comparación con los pacientes supervivientes, los casos de muerte tenían, en comparación, mayores niveles de leucocitos y porcentaje de neutrófilos, linfopenia severa, dímero D, troponina I de alta sensibilidad, ferritina sérica, LDH, interleucina-6, nitrógeno ureico y creatinina.

### **3. COMPLICACIONES.**

#### **3.1 Neumonía.**

El órgano más frecuentemente afectado en COVID-19 es el pulmón y la neumonía puede evolucionar a insuficiencia respiratoria y SDRA, con hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno, requiriendo ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con alto riesgo de desenlace fatal. Esta neumonía grave que requiere de hospitalización se ha descrito en cerca del 15% del total de casos. La disnea (que puede estar ausente, como en los casos reportados de “hipoxemia feliz”) puede asociarse a taquipnea (>30 respiraciones/minuto) o saturación arterial de oxígeno de la hemoglobina (medida con oxímetro, SatO<sub>2</sub>) <90% en aire ambiente. Las anomalías radiográficas pueden detectarse antes de los síntomas clínicos de neumonía, suelen ser bilaterales, periféricas, y con más frecuencia en lóbulos inferiores. Hay extensas opacidades en vidrio esmerilado, sobre todo en la segunda semana de la enfermedad, que luego progresa hacia un patrón mixto sobre la tercera o cuarta semana. Los hallazgos tomográficos más característicos y frecuentes han sido descritos detalladamente por Nasiri et al<sup>11</sup> y se enumeran y describen en la Tabla 3. La clasificación

CO-RADS para auxiliar al diagnóstico de neumonía por COVID-19 será detallada en el capítulo dedicado a estrategias de diagnóstico.

**Tabla 3**

<b>ANOMALÍAS DE TOMOGRAFIA PULMONAR DE ALTA RESOLUCIÓN EN COVID-19 (n=5,057)</b>			
<b>Hallazgos tomográficos pulmonares</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Rango (%)</b>	
<b>Locación lesiones</b>			
<b>Número lóbulos</b>	<b>Ninguno</b>	20.7	(15.1–27.6)
	<b>1</b>	14.8	(7.4–24.0)
	<b>2</b>	9.5	(6.5–12.8)
	<b>3</b>	11.7	(7.9–14.6)
	<b>4</b>	15.8	(10.3–20.7)
	<b>5</b>	37.2	(32.0–42.3)
<b>Lateralidad</b>	<b>Unilateral</b>	28.8	(16.6–45.2)
	<b>Bilateral</b>	70.6	(55.3–82.5)
<b>Patrón de lesión</b>			
<b>Ninguna</b>	17.2	(11.4–25.0)	
<b>Vidrio esmerilado + consolidaciones</b>	39.0	(28.1–51.0)	
<b>Vidrio esmerilado s/consolidaciones</b>	66.0	(51.1–78.0)	
<b>Consolidaciones s/vidrio esmerilado</b>	9.4	(3.3–23.6)	
<b>Modificado de:</b> <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385184/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385184/</a> <sup>11</sup>			

Un metaanálisis de estudios observacionales y reportes de casos (n = 656) demostró que el 32.8% de pacientes que requirió hospitalización se complicó con SDRA durante el ingreso<sup>13</sup>. Otro estudio, retrospectivo (n = 710), de Yang et al. (Wuhan, China), reportó que un 61.5% de pacientes con neumonía por COVID-19 fallecieron a 28 días, con una media de 7 días desde el ingreso a UCI a la fecha del deceso<sup>14</sup>. El progreso de un subgrupo de pacientes con SDRA a choque séptico es rápido, evolucionando casi de inmediato a falla orgánica multisistémica.

La valoración del paciente con enfermedad crítica será detallada en la Sección IV, en los capítulos 18 y 19 de este mismo libro.

#### 4. FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD GRAVE.

Un estudio de gran volumen de pacientes enfermos (n=99,557) de COVID-19 y publicado en Lancet<sup>15</sup> ha observado factores de riesgo que permiten predecir quienes podrían enfermedad de gravedad (Figura 3):

- Edad mayor de 50 años;
- Raza (no caucásicos);
- Enfermedad neurológica crónica;
- Obesidad;
- Enfermedad pulmonar, (no asma bronquial);
- Enfermedad renal crónica;
- Diabetes mellitus;
- Estados de inmunosupresión;
- Hepatopatía crónica.

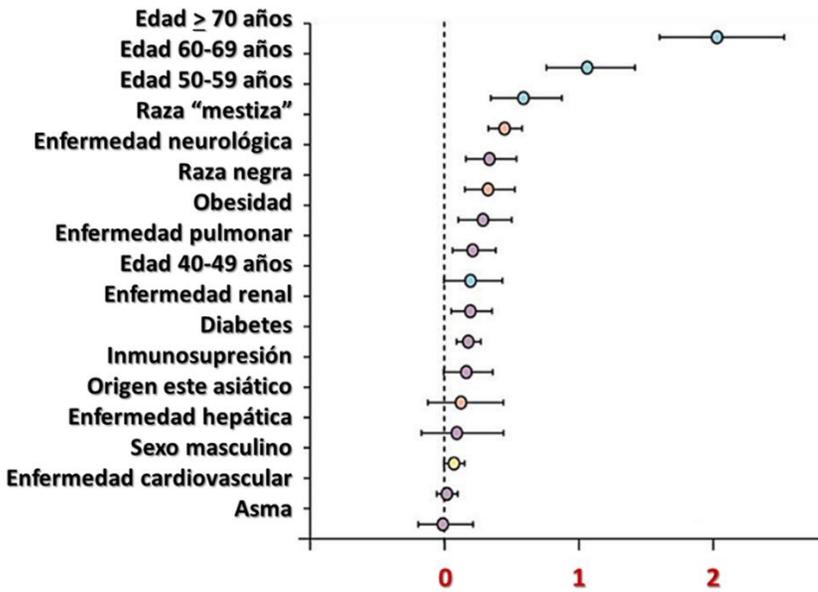


Figura 3: Odds Ratio de mortalidad por COVID-19 en Brasil (eje de X). Explicación en el texto ("raza mestiza, equivale "pardo", en el original en portugués).

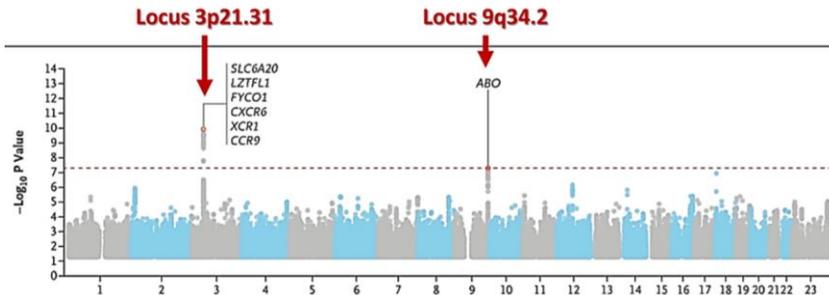
Mucho se debate sobre si existe una relación funcional entre las infecciones por SARS-CoV-2 y la edad biológica. El envejecimiento es un declive fisiológico de las funciones del organismo, involucrando numerosos componentes. La acumulación de células “seniles” (*senescent cells*) es un marcador principal de edad avanzada, estas células están en un paro estable de crecimiento y se caracterizan por tener un fenotipo hipersecretor, con diversos factores remodeladores tisulares (factor beta transformador de crecimiento, metaloproteinasas) y de acción inmune (interleucinas e interferones) que regulan positivamente acciones de reparación y mantenimiento necesarias para la homeostasis tisular; son capaces de reclutar células T y linfocitos NK (“*natural killer*”) para inmunovigilancia y supresión tumoral; en jóvenes las células seniles son transientes y son removidas por mecanismos inmunes o apoptosis. Con el envejecimiento y ciertas afecciones crónicas estos mecanismos de control son deficientes y hay persistencia de células seniles, que son más susceptibles a lesión y a causar disfunción tisular. Algunos virus son capaces de inducir senilidad celular prematura por daño del ADN o fusión, pero la secreción excesiva y sostenida de interferones e interleucina 6 (IL-6) podrían generar un ambiente pro-senilidad en células vecinas<sup>16</sup>. Las células madre/progenitoras seniles reducen la capacidad regenerativa pulmonar en adultos mayores; los mediadores proinflamatorios activan genes que pueden contribuir a fibrosis en células vecinas no seniles.

También se ha reportado que el tipo sanguíneo A, el hábito de fumar<sup>17</sup>, la hipertensión arterial y la presencia de cardiopatía son predictores de curso clínico complicado, pero los datos son conflictivos.

Ha comenzado la búsqueda de factores genéticos que expliquen la variabilidad de manifestaciones clínicas de la COVID-19 de individuo a individuo. El estudio de los polimorfismos de nucleótidos individuales de casos confirmados con falla respiratoria, versus sujetos control en España e Italia ha comenzado a arrojar cierta luz al respecto. Ellinghaus D y colegas (*The Severe Covid-19 GWAS Group*)<sup>18</sup> detectaron asociaciones de replicación cruzada con rs11385942 en el locus 3p21.31 (cromosoma 3) y con rs657152 en el locus 9q34.2 (cromosoma 9), como se aprecia en la Figura 4.

En el locus 3p21.31, la señal de asociación abarcó los genes SLC6A20, LZTFL1, CCR9, FYCO1, CXCR6 y XCR1; estos genes podrían estar involucrados en síntesis de ciertas citoquinas y factores reguladores del receptor ECA-2, lo cual es aún especulativo. Por La señal de asociación

en el locus 9q34.2 coincidió con el locus del grupo sanguíneo ABO; en esta cohorte, un análisis específico del grupo sanguíneo mostró un mayor riesgo en el grupo sanguíneo A que en otros grupos sanguíneos (*odds ratio*, 1.45; IC 95%, 1.20 a 1.75) y un efecto protector en el grupo sanguíneo O en comparación con otros grupos sanguíneos (*odds ratio*, 0.65; IC 95%, 0.53 a 0.79).



**Figura 4.** Locus de polimorfismos de nucleótidos en pacientes con COVID-19 grave. Ver detalles en el texto. Los números en eje de X son los cromosomas. Modificado de: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2020283?articleTools=true>

En conclusión, existe base genética, aun pobremente comprendida, para explicar por qué algunos individuos sufren de COVID-19 grave, que evoluciona a distrés respiratorio por respuesta hiperinmune. El descubrimiento de la relación aparentemente no casual del tipo de sangre A con mayor gravedad clínica ya se ha documentado, hay concordancia con el análisis de polimorfismo de nucleótidos. El tema merece más discusión, porque investigaciones más recientes han arrojado ciertas dudas sobre estas evidencias tan elegantemente propuestas. Es de hacer notar que los resultados de un metaanálisis de Wu et al (30.07.2020) apoyan la teoría de un cierto papel protector del grupo sanguíneo O y una mayor susceptibilidad del grupo A para infecciones por COVID-19; se requerirá más evidencia para arribar a conclusiones definitivas<sup>19</sup>.

## 5. COMPLICACIONES TARDÍAS DE COVID-19.

Las diferentes complicaciones aquí citadas serán discutidas con más detalle en las secciones respectivas de revisión por sistemas y su afección por COVID (Sección II de este libro).

- **Neurológicas:** Encefalitis, Estado confusional, astenia, fatiga crónica, depresión, accidente cerebrovascular, polineuropatía, disautonomía.
- **Músculo-esqueléticas:** sarcopenia, atrofia muscular.
- **Dermatológicas:** Rash, livedo reticular, coloración violácea de ortijos, acroisquemia, placas y nódulos violáceos, hematomas, lesiones similares a eritema multiforme. eritema violáceo.
- **Broncopulmonares:** Fibrosis pulmonar, tromboembolia, microangiopatía trombótica pulmonar, neumopatía restrictiva, hipertensión pulmonar.
- **Cardiovasculares:** infarto miocárdico, síndrome de takotsubo, arritmias cardíacas, perimiocarditis fulminante.
- **Endocrinológicas:** Insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus (debut o agravamiento).
- **Renales:** Falla renal aguda.
- Reactivación de infecciones virales (herpes zóster).  
¿Micobacterianas? ¿Fúngicas?
- ¿Reactivación de neoplasias?

## 6. COVID-19 PROLONGADO.

Durante los meses de pandemia se han recolectado abundantes testimonios de pacientes con COVID-19 comprobada, con síntomas persistentes, a veces severos e incapacitantes, lo que ha llegado a llamarse COVID prolongado (*“long COVID”*). La historia natural de COVID-19 varía mucho de persona a persona, tanto en la línea temporal como respecto a la variedad e intensidad de los síntomas. Una vez inician dichos síntomas, los pacientes con evolución relativamente benigna dejarán de ser infecciosos a los diez días y podrán considerarse curados al día 14.

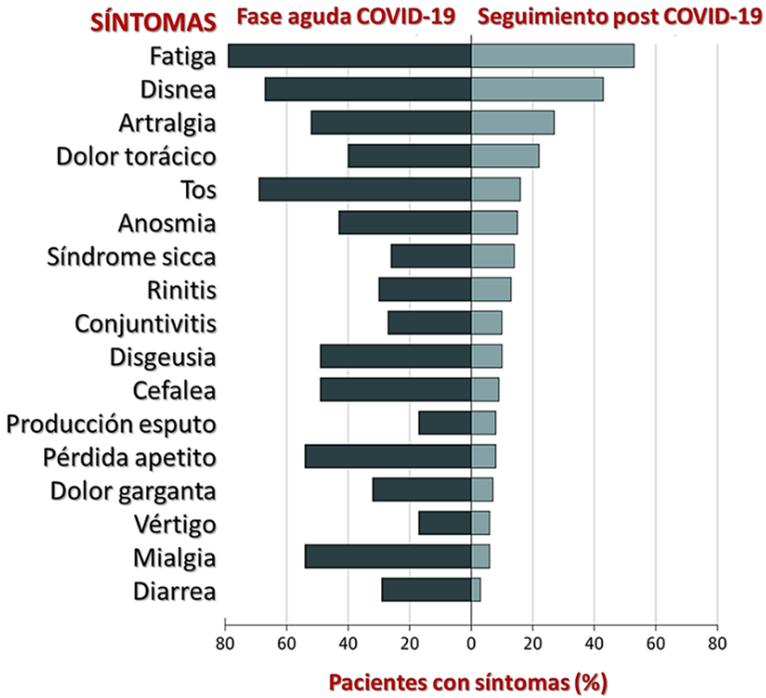
Es común la persistencia de fatiga, astenia y ansiedad, pero la mayoría de convalecientes es capaz de reincorporarse a sus labores pocos días después, restaurando rutinas habituales. Los primeros testimonios de enfermedad prolongada han sido recogidos de redes sociales, posteados por los mismos pacientes y han sido corroborados por personal de salud infectado, que han llevado registros cuidadosos de sus propios síntomas. En los pacientes que han requerido hospitalización, a veces por más de tres semanas, hay alta probabilidad de sufrir secuelas múltiples psíquicas y físicas, incluyendo estrés postraumático, depresión, trastornos del sueño, pérdida de peso,

sarcopenia y atrofia muscular, pérdida del cabello y de piezas dentales, infecciones nosocomiales y efectos adversos de los medicamentos; lo llamativo es que muchos pacientes que se manejaron ambulatorios con síntomas leves a moderados también han presentado molestias prolongadas, a veces semanas o meses después de resuelta la infección.

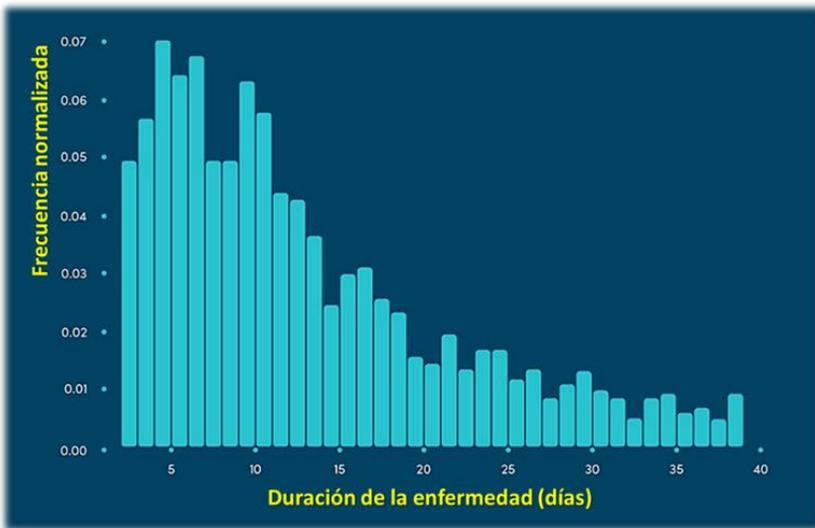
En El Salvador, desde donde se escribe este libro, el tema es de gran relevancia, pues es práctica común no dar a los empleados de salud más de dos semanas de incapacidad médica, sin derecho a evaluación por un médico rehabilitador, sufriendo intensas e inadecuadas presiones y coacciones para retornar al trabajo de primera línea, sin respeto a un tiempo mínimo de reposo y recuperación, alegando escasez de personal (y sin duda, también por falta de compasión y respeto a las necesidades de los trabajadores, ante la indiferencia de sindicatos y asociaciones médicas). Debe admitirse que por el apremio generado por la pandemia no se ha dado a la gran mayoría de convalecientes lineamientos apropiados para una recuperación menos traumática y llevadera en sus hogares; este problema es especialmente grave en pacientes de edad avanzada o con restricciones de movilidad y acceso a atención médica ambulatoria (residentes en geriátricos, privados de libertad, por ejemplo). Algunas evidencias se detallan a continuación:

- En Italia, Carfi et al<sup>20</sup> evaluaron a 143 pacientes dados de alta posterior a COVID-19 (JAMA, 9 de julio, 2020); 87% de ellos tenía al menos un síntoma no resuelto a 60 días de seguimiento fuera del hospital, 32% tenía al menos dos síntomas, 55% tenía 3 o más: fatiga (53%), disnea (43%), artralgia (27%) y dolor torácico (22%). Dos quintas partes reportaron deterioro significativo de su calidad de vida (ver Figura 5).
- El UK Covid-19 Symptom Study<sup>21</sup> desarrolló una aplicación con datos de más de 4 millones de usuarios, certificando que el 10% de convalecientes siguió sintiéndose enfermo por tres o más semanas. Esto se ve reflejado en la Figura 6.

No ha existido en El Salvador un servicio institucional para seguimiento de pacientes recuperados de COVID-19, pero se iniciaron programas en el Hospital Neumológico Saldaña tan pronto como a finales de septiembre 2020. En otros países hay ya grupos de soporte basados en redes sociales; en el Reino Unido los Servicios Nacionales de la Salud (NHS) han lanzado un portal en línea en este mes de julio para personas que sufren efectos prolongados de COVID-19, manejado por equipos clínicos.



**Figura 5.** Porcentajes de síntomas de pacientes con COVID-19 durante la fase aguda (izquierda) y a 60 días de seguimiento (derecha). Modificado de Carfi et al.



**Figura 6:** Duración de COVID-19 según pacientes afectados, por persistencia de síntomas) Modificado de UK Covid-19 Symptom Study.

Hay estudios en proceso y destaca *The Post-hospitalisation COVID-19 Study*<sup>22</sup> (PHOSP-COVID), que busca reclutar 10,000 pacientes en el Reino Unido, para darles seguimiento por un año (University Hospitals of Leicester NHS Trust), no incluirá pacientes con síntomas leves a moderados.

El COVID-19 prolongado (#longcovid) es una realidad clínica que no ha sido documentada o estudiada, mucho menos tratada adecuadamente. Urge una estrategia de vigilancia de pacientes recuperados para valorar su condición física y emocional, su competencia para afrontar retos laborales (si aplica) y sus requerimientos de rehabilitación. Este tema se discute con más amplitud en la Sección V, Capítulo 26. Desbordados los fragmentarios y mal cohesionados servicios de salud del país, sin capacidad de atención a los casos activos, parece poco probable que en un corto plazo haya intentos realistas de subsanar este problema; los médicos capaces de hacer seguimiento deberán coleccionar datos para hacer investigación clínica de calidad, tratar de forma eficiente y oportuna estos casos y promover una rehabilitación integral de los pacientes.

## REFERENCIAS.

1. Loeb M, Alhazzani W, Mertz D, Singhal N, Chagla Z, Jaeschke R, Rymer W, Wroczyńska A. *Coronavirus Disease 2019. McMaster Textbook of Internal Medicine.*
2. Li Q., Guan X., Wu P. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
3. Wei W.E., Li Z., Chiew C.J., Yong S.E., Toh M.P., Lee V.J. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(14):411–415.
4. He X., Lau E.H.Y., Wu P. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* 2020 doi: 10.1038/s41591-020-0869-5.
5. Clinical management of COVID-19- Interim guidance. World Health Organisation; 2020. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332196/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Accessed 5 Aug 2020.
6. Karia R, Nagraj S. A Review of Viral Shedding in Resolved and Convalescent COVID-19 Patients. *SN Compr Clin Med.* 2020 Sep 3:1-10. doi: 10.1007/s42399-020-00499-3. Epub ahead of print. PMID: 32901229; PMCID: PMC7471550.
7. <https://saludconlupa.com/noticias/mapa-interactivo-la-epidemia-de-coronavirus-en-tiempo-real/>
8. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review

- and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):640. Published 2020 Aug 31. doi:10.1186/s12879-020-05371-2
9. Nikolai LA, Meyer CG, Kreamsner PG, Velavan TP. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible [published online ahead of print, 2020 Sep 3]. *Int J Infect Dis.* 2020;S1201-9712(20)30706-2. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.076
  10. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 4]. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101825. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101825
  11. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Hasanzadeh S, Jamshidi P, Murthi M and Mirsaeidi M (2020) COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* 7:459. doi: 10.3389/fmed.2020.00459.
  12. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/older-adults.html>
  13. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, Villamizar-Pena R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* (2020) 34:101623. 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
  14. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* (2020) 8:475–81. 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
  15. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288.
  16. Nehme J, Borghesan M, Mackedenski S, Bird TG, Demaria M. Cellular senescence as a potential mediator of COVID-19 severity in the elderly. *Aging Cell.* 2020 Sep 21:e13237. doi: 10.1111/ace1.13237. Epub ahead of print. PMID: 32955770.
  17. Gülsen A, Yigitbas BA, Uslu B, Drömann D, Kilinc O. The Effect of Smoking on COVID-19 Symptom Severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med.* 2020 Sep 8;2020:7590207. doi: 10.1155/2020/7590207. PMID: 32963831; PMCID: PMC7499286.
  18. Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2020283. doi:10.1056/NEJMoa2020283.
  19. Wu BB, Gu DZ, Yu JN, Yang J, Shen WQ. Association between ABO blood groups and COVID-19 infection, severity and demise: A systematic review and meta-analysis. *Infect Genet Evol.* 2020;84:104485. doi:10.1016/j.meegid.2020.104485
  20. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603.
  21. <https://covid.joinzoe.com/post/covid-long-term>
  22. <https://www.phosp.org/>



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

**Panel asesor:**

**Ana Camila Flores-Ventura.**

**Mario Tévez.**

## **PARTE I: ESTUDIOS CONFIRMATORIOS DE LABORATORIO.**

Para efecto de registro estadístico, vigilancia y comunicación entre científicos se debe estandarizar la terminología relacionada con las probabilidades de diagnóstico de COVID-19. Al unificarse criterios se podrá hablar un lenguaje común para todo el personal de salud y autoridades civiles interesadas en el manejo de pacientes y planificación de estrategias de prevención, contención y mitigación de la pandemia.

### **1. DEFINICIÓN DE CASO.**

- **Caso confirmado.** Definir un caso como confirmado requerirá de un estudio de laboratorio que confirme que el paciente alberga material genético del SARS-CoV-2, proteínas específicas del virus, o que ha fabricado anticuerpos neutralizantes que alcancen un umbral detectable, independientemente de los signos y síntomas clínicos<sup>1</sup>. Para fines operativos existen otros niveles de definición de casos:
- **Caso sospechoso<sup>1</sup>:** Persona que cumple los siguientes criterios clínicos **Y** epidemiológicos (ambos):  
Criterios clínicos: Inicio agudo de fiebre **Y** tos;  
**O**  
Inicio agudo de **CUALQUIERA de TRES O MÁS** de los siguientes signos o síntomas: fiebre, tos, debilidad general/fatiga, cefalea, mialgia, odinofagia, coriza, disnea, anorexia/náuseas/vómitos, diarrea, alteración del estado mental.  
**Y**  
Criterios epidemiológicos:

- Residir o trabajar en un área con alto riesgo de transmisión del virus dentro de los 14 días antes del inicio de los síntomas: por ejemplo, residencias de ancianos y lugares de acogida humanitaria, como campamentos y entornos similares a campamentos para personas desplazadas;
  - 
  - Residir o viajar a un área con transmisión comunitaria en cualquier momento dentro de los 14 días anteriores al inicio de los síntomas;
  - 
  - Trabajar en un entorno de salud, incluso dentro de los establecimientos de salud y dentro de los hogares, en cualquier momento dentro de los 14 días anteriores al inicio de los síntomas.
- **Caso probable<sup>1</sup>:** Paciente que cumple con los criterios clínicos de caso sospechoso **Y** que es un contacto de un caso probable o confirmado, o está vinculado epidemiológicamente a un conglomerado de casos que ha tenido al menos un caso confirmado identificado dentro de ese conglomerado.
  - 
  - Un caso sospechoso (descrito anteriormente) con imágenes de tórax que muestran hallazgos radiológicos sugestivos por COVID-19:
    - RX tórax: Opacidades nebulosas, de morfología a menudo redondeadas, con distribución pulmonar periférica e inferior.
    - Tomografía computarizada de tórax: múltiples opacidades bilaterales en vidrio esmerilado, a menudo de morfología redondeadas, con distribución pulmonar periférica e inferior.
    - Ecografía pulmonar: líneas pleurales engrosadas, líneas B (multifocales, discretas o confluentes), consolidación con o sin broncograma aéreo.
  - 
  - Una persona con inicio reciente de anosmia (pérdida del olfato) o ageusia (pérdida del gusto), en ausencia de cualquier otra causa identificada.
  - 
  - Muerte no explicada de otra manera, en un adulto con dificultad respiratoria anterior a la muerte **Y** que fue un contacto de un caso probable o caso confirmado, **O** vinculado epidemiológicamente a un conglomerado de casos que ha tenido al menos un caso confirmado identificado dentro de ese grupo.

## **2. ESTUDIOS DE CONFIRMACIÓN DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2.**

Al igual que otras patologías virales, el estándar de oro para el diagnóstico de COVID-19 sería la identificación precisa del agente infeccioso, en este caso puede hacerse visualizando al SARS-CoV-2 con microscopía electrónica, o identificado inclusiones virales intracelulares con microscopía óptica; para hacer estudios de replicación in vitro se requiere de cultivos celulares. Estos métodos demandan de tecnología que usualmente está disponible tan solo en centros de investigación.

En los laboratorios comerciales los ensayos inmunoenzimáticos o de aglutinación están disponibles para la detección de antígenos virales, y los tests de amplificación de ácidos nucleicos para detección de material genético viral<sup>2</sup>.

### **2.1 Estudios moleculares: Transcriptasa reversa de la reacción de polimerasa en cadena en tiempo real (RT-PCR).**

El test RT-PCR para COVID-19 en tiempo real es una prueba para la detección cuantitativa o cualitativa de ácidos nucleicos de SARS-CoV-2 a partir de especímenes de vías respiratorias superiores o inferiores de individuos sospechosos de COVID-19 o de cualquier individuo, sintomático o no, en el que se desee descartar la infección. Los especímenes pueden ser hisopados de mucosas nasofaríngea u orofaríngea, esputo, aspirado bronquial, lavado broncoalveolar o aspirado/lavado nasofaríngeo.

El ácido ribonucleico (ARN) del SARS-CoV-2 RNA es por lo general detectable en los especímenes respiratorios durante la fase activa de la enfermedad. Un resultado positivo indica la presencia de ARN del virus, debe correlacionarse con la historia clínica del paciente y podría requerirse de otra información diagnóstica para cada caso individual. Debe recordarse que un resultado positivo no descarta una infección o coinfección bacteriana o por otros virus; de hecho, el agente detectado podría no tener ninguna relación con los síntomas del paciente<sup>3</sup>. La contraparte es que un resultado negativo no excluye una infección por SARS-CoV-2 y no puede utilizarse como fundamento único para tomar decisiones de manejo; un resultado negativo debe correlacionarse también con el historial clínico, estudios de imágenes y el contexto epidemiológico al momento del test.

La información genética fluye desde el ADN (ácido desoxirribonucleico) al ARNm (ácido ribonucleico mensajero) a través del proceso de transcripción, la llamada expresión génica celular; el ARNm se encarga entonces de la traducción, es decir, de la síntesis de proteínas.

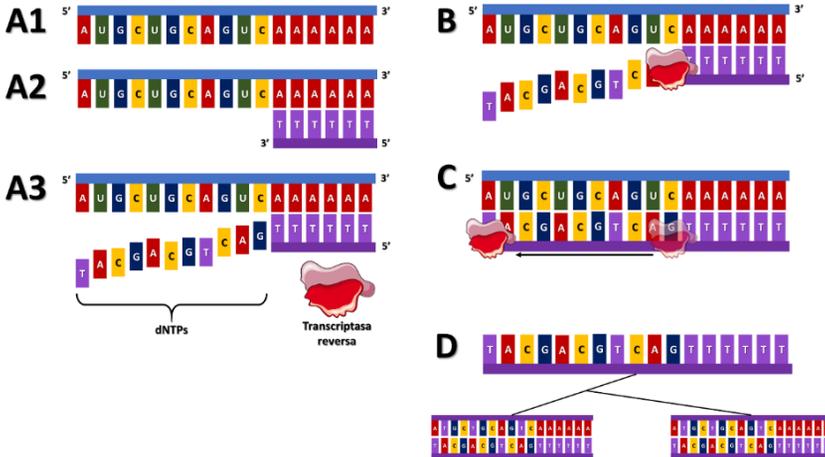
Las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa están diseñadas para la detección de fragmentos de ADN (ácido desoxirribonucleico), pero SARS-CoV-2 es un virus ARN, por lo que se requiere de la acción de la enzima transcriptasa reversa para sintetizar ADNc (ADN complementario) a partir del ARN viral, que podría estar presente en cantidades minúsculas. Esta es la acción contraria a la de las transcriptasas, que catalizan el proceso de síntesis de ARN a partir de ADN). Al amplificarse las moléculas de ADN obtenidas a partir del ARN viral (por la acción de polimerasa en cadena) será posible la detección indirecta del genoma viral. Este proceso contempla varias etapas<sup>4</sup> (Figura 1):

- **Etapa 1:** Obtención, aislamiento y purificación del ARNm contenido en la célula, por lo general empleando solventes orgánicos.
- **Etapa 2:** Retrotranscripción. El ARNm servirá como plantilla para la acción de la transcriptasa reversa, que sintetizará moléculas de ADNc.
- **Etapa 3:** Amplificación del ADNc. Se emplean oligonucleótidos específicos (*primers* forward y reverse) que actuarán como cebadores de la acción de la polimerasa, amplificando el ADNc de aquellos genes cuya expresión interese analizar, por lo general centenares de miles de veces.

Los genes E (*screening* de primera línea) y RdRp (*screening* confirmatorio) han sido los más comúnmente usados para detectar al SARS-CoV-2, ambos con una alta sensibilidad analítica (límite técnico de detección de 3.2 y 3.6 copias por reacción, respectivamente). La detección del gene N tiene menor sensibilidad analítica (8.3 copias por reacción)<sup>5</sup>. Se ha estimado una sensibilidad global de 70% y una especificidad de 95%<sup>2</sup>; Kim et al<sup>6</sup> valoraron 19 estudios e identificaron sensibilidad de 89% (81-94%) con valor predictivo positivo en rango de 47.3-98.3% y un valor predictivo negativo entre 93.4-99.9%.

En un metaanálisis de van Kasteren et al se compararon la analítica básica y el desempeño clínico de diferentes kits de RT-PCR de siete diferentes empresas (Altona Diagnostics, BGI, CerTest Biotec, KH

Medical, PrimerDesign, R-Biopharm AG, and Seegene); la eficiencia fue mayor de 96% para todos los ensayos y ninguno mostró reactividad cruzada con otros coronavirus respiratorios, excepto para el gene de SARS-CoV-1<sup>7</sup>.



**Figura 1.** **A1:** ARN viral, finaliza con cola de nucleótidos de adenina (A). **A2:** Un *primer* (tira de ADN con nucleótidos de timidina [T]) se acopla a la cola de poliadenina. **A3:** Transcriptasa reversa y nucleósidos trifosfato (dNTPs). **B:** La transcriptasa reversa incorpora nucleósidos al ADN complementario (c). **C:** Plantilla de ADNc complementario finalizada. **D:** La plantilla de ADNc se replica las veces necesarias para facilitar su detección. Modificado de Lukesh Thimmana, *Agri Biotech Foundation*.

Factores que pueden limitar la capacidad diagnóstica del test de RT-PCR:

- Los estudios de RT-PCR deben ser practicados por personal de laboratorio clínico instruido y con el entrenamiento apropiado en técnicas de RT-PCR en tiempo real y procedimientos de diagnóstico *in vitro*.
- Técnica inapropiada para coleccionar la muestra, por lo que la carga viral recolectada podría ser insuficiente.
- Si se coleccionan las muestras antes que el virus haya tenido la posibilidad de replicarse o después que haya sido depurado, el RT-PCR resultará negativo aunque el paciente haya estado infectado. Se ha reportado que la mediana de probabilidad de un resultado falso negativo se reduce desde 100% en el día 1 a 67% el día 4; al

inicio de síntomas la probabilidad fue de 38%, llegando a 20% 3 días después<sup>8</sup>.

- Un almacenamiento inadecuado o muy prolongado de las muestras puede causar degradación del ARN viral y llevar a resultados erróneos<sup>9</sup>.
- Diseño inadecuado puede producir resultados imprecisos, como ocurrió con millones de tests producidos en China entre marzo y mayo 2020.
- El test toma varias horas para dar resultados, hay escasez de kits a nivel mundial y es muy costoso para su aplicación masiva.

**Conclusión:** A pesar de sus limitaciones la RT-PCR resulta ser el verdadero estándar de oro en el mundo real para diagnóstico de COVID-19, especialmente si es colectado de muestras respiratorias<sup>5</sup>.

Algunos estudios recientes sugieren que los test con saliva son una alternativa promisoría que podría simplificar y acelerar el diagnóstico de COVID-19. Un metaanálisis sobre la confiabilidad y consistencia de la detección de ARN viral en especímenes de saliva encontró una sensibilidad del 91% (intervalo de confianza [IC]: 80-99%) versus 98% de las muestras de hisopado nasofaríngeo (IC 89-100%) en pacientes con diagnóstico previamente confirmados<sup>10</sup>, con moderada heterogeneidad entre los estudios incluidos.

## 2.2 Detección de antígenos de SARS-CoV-2.

Los métodos directos para el diagnóstico de COVID-19 también incluyen un inmunoensayo ligado a enzimas de doble anticuerpo que identifican la nucleoproteína (NP) del SARS-CoV-2 mediante una microplaca pre revestida con anticuerpos específicos contra el NP del SRAS-CoV-2 y el uso de un anticuerpo secundario marcado con peroxidasa (HRP) contra la misma proteína. Este método directo es simple, rápido y no requiere personal capacitado ni costosos instrumentos de laboratorio<sup>6</sup>. Sin embargo, en un metaanálisis de Castro<sup>11</sup> la sensibilidad de esta prueba osciló entre el 70% y el 86%, mientras que la especificidad osciló entre el 95% y el 97%, por lo que un único resultado negativo de la prueba no puede descartar la infección por SARS-CoV-2.

Un test rápido (minutos para procesamiento y reporte) basado en la detección de antígenos se realiza tomando muestras nasofaríngeas u

orofaríngeas con un hisopo. Se espera un resultado positivo desde el segundo día de infección, así que está indicado desde el primer día de síntomas; su sensibilidad y especificidad son discretamente menores a las de RT-PCR: 70-86% y 95-97%, respectivamente<sup>6</sup>; su costo es también sensiblemente menor. La indicación más importante a la fecha es determinar de manera directa en el punto mismo de atención (*point of care*, POC) la presencia de infecciones cuando no hay disponibilidad de RT-PCR, o si se requiere de una respuesta inmediata: antes de procedimientos médicos, asistencia presencial a eventos y para viajeros internacionales, por ejemplo.

El 9 de mayo 2020 la *Food and Drugs Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América dio su primera aprobación para uso urgente (EUA) de un test rápido, basado en detección de antígenos para la nucleocápside viral (Sofia 2 SARS *Antigen* FIA); el 20 de agosto la misma institución aprobó un test rápido con un muy alto de concordancia con RT-PCR, LumiraDx (97.6%). La tendencia es que estén pronto disponibles para consumo directo del público kits tan baratos como \$5.00 (dólares de Estados Unidos de América), como el Binax NOW COVID-19 Ag CARD de Abbott Laboratories, un inmunoensayo de flujo lateral con resultados en 15 minutos, aprobado para uso POC por la FDA el 26 de agosto 2020<sup>12</sup>; estarían disponibles en farmacias, supermercados y aeropuertos, solo para citar algunos ejemplos. Debe tenerse en cuenta que aunque se les puede dar un uso domiciliario, siempre se requiere que un profesional en salud tome las muestras, con el debido nivel de protección, por el potencial riesgo de contagio que implica exponerse a secreciones respiratorias de una persona infectada.

El 17 de noviembre LA FDA emitió una EUA para el primer test para uso doméstico, hecho por el mismo paciente, con resultados rápidos<sup>13</sup>; el Lucira COVID-19 *All-In-One Test Kit* es una prueba molecular por medio de hisopado nasal que da respuesta en 30 minutos, autorizado para mayores de 14 años. Se ha aceptado su uso para POC.

**Conclusión:** Aunque vitales y razonablemente confiables para un abordaje POC en pacientes sospechosos de COVID-19, el inconveniente más relevante de los tests de antígenos, además de tener un poco menos de sensibilidad, es que no puede distinguirse entre infecciones por SARS-CoV y SARS-CoV-2, aunque este detalle no es crítico en este momento, por no haber brotes de SARS en el planeta. En caso de

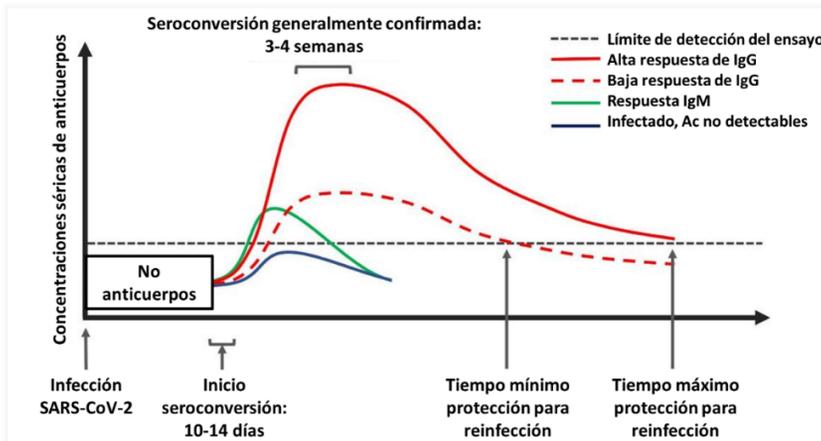
respuesta negativa podría ser necesario, si persiste sospecha de COVID-19, hacer un test RT-PCR.

### 2.3 Anticuerpos anti SARS-CoV-2.

Desde que la FDA autorizó el uso de emergencia (EUA) de kits de diagnóstico serológico para COVID-19 por detección indirecta de anticuerpos (Ac)<sup>14</sup>, múltiples tests han entrado en el mercado, con variados rangos de sensibilidad y especificidad; algunos de estos tests ya han sido, sin embargo retirados por las autoridades regulatorias. En este capítulo no discutiremos el rol protector/neutralizante de estos anticuerpos sino su mérito como herramienta de diagnóstico.

La producción de Ac tipo inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM) anti SARS-CoV-2, en especial contra la proteína S de sus “spikes”, es una respuesta relativamente tardía, como mínimo después de pasada la primera semana de enfermedad para IgM y algunos días más para un umbral detectable de IgG<sup>15</sup>, por lo que no es útil para el diagnóstico de la fase I sintomática, período en que se requiere de test moleculares como la RT-PCR o la determinación de antígenos virales.

La Figura 2 muestra las curvas de títulos de Ac/tiempo en pacientes con COVID-19.



**Figura 2.** Seroconversión vs tiempo en COVID-19. La seroconversión arranca entre 10-14 días en la mayoría de los pacientes; se eleva en inicio IgM, seguido, dos o tres días después, por un ascenso lento de IgG.

Hay preguntas que merecen ser formuladas:

- ¿Quién requiere de un test de anticuerpos?
- ¿Cuándo?
- ¿Cómo interpretarlos a la luz del momento clínico?
- ¿Son anticuerpos protectores?
- ¿Cuánto dura esta respuesta?
- ¿Tiene valor epidemiológico conocer la prevalencia de pacientes seropositivos?

En primer lugar debe aclararse que los estudios de Ac deben ser analizados a la luz de la prevalencia de COVID-19 en una región y escenario de exposición: Esto modifica el valor predictivo del test. Un buen test debe tener alta sensibilidad y especificidad y es más confiable cuando el porcentaje de la población que se estima enferma es superior a un 50%<sup>15</sup>.

Un metaanálisis Cochrane<sup>15</sup> incluyó 57 publicaciones, correspondientes a 54 estudios, evaluando 89 kits de anticuerpos diferentes; se transcriben, literales, los comentarios: Los resultados agrupados para IgG, IgM, IgA, anticuerpos totales y combinación IgG/IgM mostraron baja sensibilidad durante la primera semana desde el inicio de los síntomas (sensibilidades inferiores al 30.1% para todos ellos), aumentando en la segunda semana y alcanzando sus valores más altos en la tercera semana. La combinación de IgG/IgM tuvo una sensibilidad del 30.1% (IC 95%: 21.4 a 40.7) en el período de 1 a 7 días, 72.2% (IC 95%: 63.5 a 79.5) entre los 8 y 14 días, 91.4% (IC 95%: 87.0 a 94.4) entre los 15 y 21 días. Las estimaciones de precisión diagnóstica más allá de las tres semanas son más imprecisas y menos fiables, dado que se basan en tamaños de muestra más pequeños y menos estudios. Entre los 21 y 35 días, las sensibilidades metaanalizadas para IgG/IgM fueron del 96% (IC del 95%: 90.6 a 98.3).

#### **Conclusión #1:**

- No tiene sentido indicar anticuerpos antes de 10-14 días del inicio de síntomas; quizá, deba esperarse al final de la segunda semana. Hay casos de positividad de IgM a 7 días, pero en enfermedad temprana el diagnóstico se hace con RT-PCR o antígenos. Si se considera la posibilidad de un falso negativo puede considerarse valorar presencia de Ac.

Hay pacientes que dan positivo a RT-PCR cuando se hace estudio de nexos epidemiológicos, sin síntomas de enfermedad; muchos de estos pacientes (hasta un 18%, según algunas series<sup>16</sup>) no elevan anticuerpos aún a dos meses de haber sido diagnosticados.

**Conclusión #2:**

- Si se dispone de RT-PCR positivo no se necesita un estudio confirmatorio de anticuerpos, excepto si se desea valorar respuesta hiperinmune para hacer donación de plasma.

Si los síntomas ya duran lo suficiente como para esperar seroconversión, cuando no hay RT-PCR previo, se espera que a esa altura del cuadro el test molecular o antigénico pueda ser ya negativo; los Ac permiten definir si el paciente ha cursado con la enfermedad, con o sin síntomas, en especial si se sospecha que el paciente tiene neumonía y no hay diagnóstico confirmatorio. Estos tests dan respuestas en pocos minutos y se puede saber de inmediato si un paciente está aún en fase aguda (IgM positiva, IgG negativa/positiva) o si ya entró en recuperación (IgM negativo, IgG positivo).

**Conclusión #3:**

- Los anticuerpos pueden confirmar COVID-19 en pacientes sospechosos sin test molecular que no han resuelto su cuadro clínico a 10 días de evolución. No debe olvidarse la probabilidad de resultados falsos positivos, no despreciable para algunos kits, por reacción cruzada con otros virus<sup>17</sup>.

Vislumbramos dos indicaciones adicionales importantes para el estudio de Ac:

- Detección (cuantitativa) de pacientes con superproducción de Ac, cuyo plasma sería hiperinmune e ideal para transfundir a pacientes graves; y
- Estudios de prevalencia epidemiológica al final de la pandemia.

En la Tabla 1 se transcribe la postura de la FDA sobre las utilidades y limitaciones de los tests RT-PCR, antígenos y anticuerpos para el diagnóstico de infección COVID-19.

La interpretación global de los tests se resume en la Tabla 2.

**Tabla 1**

<b>Alcances y limitaciones de los tres tipos de tests para la confirmación de casos de COVID-19 por laboratorio.</b>			
	<b>RT-PCR</b>	<b>Antígenos</b>	<b>Anticuerpos</b>
<b>Método toma de muestra</b>	Hisopado mucosas	Hisopado mucosas	Sangre capilar Plasma Suero
<b>Tiempo para resultados</b>	Horas/días	<1 hora	<1 hora
<b>Pruebas complementarias</b>	No necesario	Posiblemente RT-PCR	Segundo test anticuerpos
<b>Significado de resultados</b>	Infección activa	Infección activa	Infección previa (IgG) Infección en curso (IgM)
<b>Limitaciones</b>	Infección previa	Descarte definitivo Menor sensibilidad	Descarte definitivo No útiles fase temprana
<b>Costo</b>	Elevado	Muy bajo Intermedio	Intermedio
Modificado de <a href="https://www.fda.gov/media/138239/download">https://www.fda.gov/media/138239/download</a> (julio 2020).			

**Tabla 2.**

<b>Interpretación conjunta de tests de RT-PCR y anticuerpos IgM e IgG en COVID-19</b>			
<b>RT-PCR</b>	<b>IgM</b>	<b>IgG</b>	<b>Análisis</b>
+	-	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad presintomática</li> <li>• Enfermedad &lt; 7-10 días evolución</li> <li>• Paciente enfermo asintomático sin respuesta de anticuerpos</li> </ul>
+	+	-	Enfermedad temprana, 7-10 días evolución
+	+	+	Enfermedad en Fase II, >10 días evolución
+	-	+	Enfermedad en fase III o resuelta
-	+	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio molecular falso negativo, enfermedad temprana</li> <li>• Estudio de anticuerpos falso positivo</li> </ul>
-	+	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio molecular falso negativo, enfermedad en fase II</li> <li>• Estudio de anticuerpos falso positivo</li> </ul>
-	-	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio molecular falso negativo, enfermedad resuelta</li> <li>• Estudio de anticuerpos falso positivo</li> </ul>
-	-	-	No infección por SARS-CoV-2

Diseñada por Dr. Hugo Villarroel A.

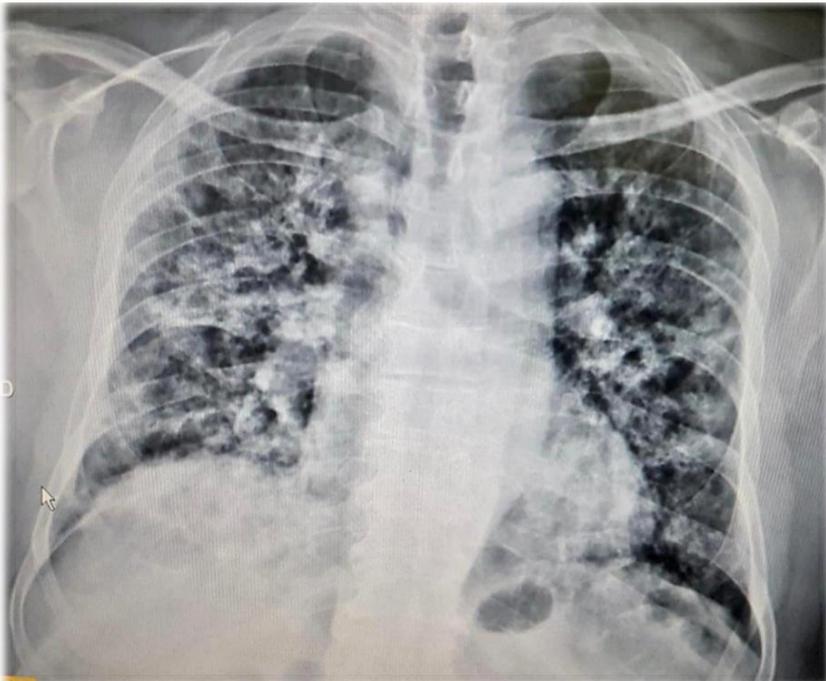
## PARTE II: ESTUDIOS DE IMÁGENES.

### 1. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.

Se ha considerado a la radiografía de tórax como una alternativa para el abordaje inicial de los pacientes con COVID-19, en especial cuando hay sospecha de neumonía, se recomienda una radiografía de tórax. Que las radiografías sean portátiles o tomadas en gabinete dependerá de las estrategias que haya tomado cada institución para la adquisición de las imágenes para este grupo de pacientes, aunque la mayoría de expertos se inclina hacia el uso de radiografías portátiles. En algunos hospitales, sin embargo, se han puesto cabinas específicas para realizar estas imágenes, no son necesariamente portátiles.

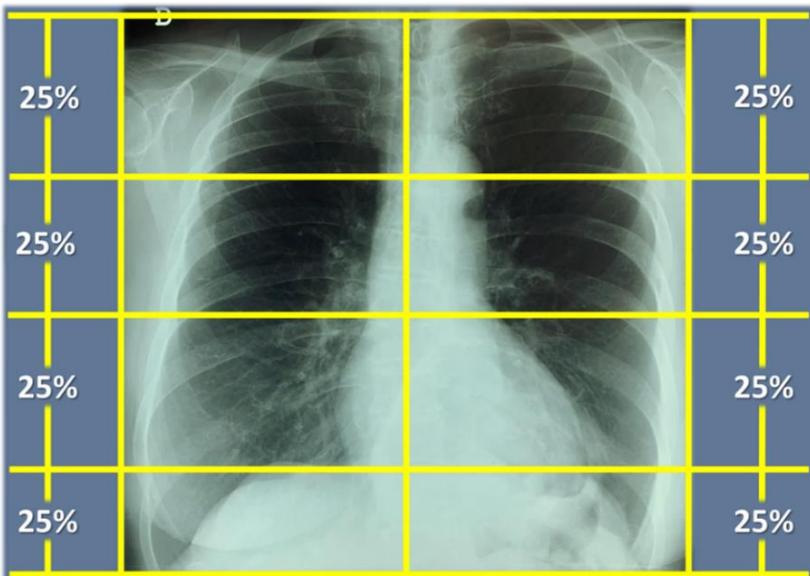
Los hallazgos radiográficos sugestivos de COVID-19 son (ver Figura 3):

- Opacidades focales con claro aumento de la densidad y con márgenes menos definidos que un nódulo;
- Patrones intersticial o alveolo-intersticial focales o difusos.



**Figura 3.** RX tórax portátil de un paciente con neumonía COVID-19 grave. Opacidades difusas múltiples bilaterales, con patrón en empedrado loco.

Para cuantificar la afectación pulmonar, se calculó una puntuación de gravedad adaptando y simplificando la puntuación de la evaluación radiográfica del edema pulmonar (RALE) propuesta por Warren et al<sup>18</sup>. Se consideran ocho puntos según la extensión radiológica de la afectación pulmonar. Se divide visualmente en cuatro partes cada pulmón, partiendo del hilio pulmonar como punto medio. Como se aprecia en la Figura 4, cada cuadro resultante corresponderá a 25% del parénquima pulmonar; cada pulmón se puntuará de 0 a 4 según el porcentaje de extensión de las consolidaciones o radioopacidades.



**Figura 4.** Cuadrícula empleada para el cálculo del índice RALE. Ver explicación en el texto.

## **2. TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA PULMONAR DE ALTA RESOLUCIÓN (TACAR).**

La tomografía axial computarizada de tórax (TAC) sin contraste y con alta resolución es de gran utilidad en pacientes con alta sospecha clínica de COVID-19, criterios de hospitalización y radiografía de tórax no concluyente; no es método de diagnóstico inicial. Desde el primer reporte publicado en febrero 2020 por Huang et al<sup>19</sup> se ha detectado una evolución radiológica peculiar en pacientes con compromiso

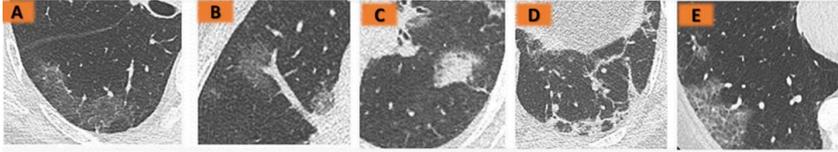
pulmonar. Los hallazgos para describir están ilustrados en la Figura 1; los porcentajes anexos a cada signo corresponden a la incidencia vista en 47 pacientes reportados en el Instituto de Enfermedades Respiratorias (INER) de México por Ismael Cosío Villegas<sup>20</sup> (México), y los 919 casos de Salehi S. et al<sup>21</sup>.

- En fases tempranas de la enfermedad, la TAC generalmente muestra opacidades periféricas (76%) en “vidrio esmerilado” o “deslustrado” (28-88%); pueden ser bastante extensas, en las áreas subpleurales (51%), o pueden ser más focalizadas en forma redondeada lobar.
- Al inicio de los síntomas puede presentarse con consolidación lineal o áreas que sugieren neumonía organizada, con peor pronóstico. Las condensaciones pueden verse hasta en 31.8%.
- Ocasionalmente pueden apreciarse reticulaciones superpuestas a las opacidades en vidrio esmerilado, un patrón llamado “empedrado loco” (*crazy paving*, 36%); generalmente observado en una etapa más severa de la enfermedad. Patrones mixtos han sido descritos (34%).
- Hallazgos bilaterales: 87-94%, comprometiendo segmentos posteriores en un 60-84% de casos.
- Se ha documentado dilatación de los vasos pulmonares subsegmentarios en la periferia de zonas con parénquima pulmonar anormal, un posible efecto de la liberación local de factores proinflamatorios; este hallazgo fue significativamente más frecuente en neumonía por COVID-19 en comparación con las neumonías por otras causas (59 vs 22%, respectivamente)<sup>22,23</sup>.
- Consolidaciones mucoides, nódulos centrolobulares, linfadenopatías mediastinales, consolidaciones lobulares y derrames pleurales o pericárdicos significativos se ven con menos frecuencia. Estos sugieren diagnósticos alternativos, o complicaciones, como infección bacteriana o insuficiencia cardíaca.

Otros usos de TACAR en COVID-19:

- Seguimiento de deterioro clínico;
- Descarte de tromboembolismo pulmonar (angiotomografía, con contraste);
- Diagnóstico de sobreinfección bacteriana;

- Detección de neumotórax y/o derrames pleurales.
- Cuantificación de calcio coronario.



**Figura 5.** Signos de neumonía por COVID-19 en TAC . **Panel A:** Áreas de opacidad en vidrio deslustrado; **Panel B:** Opacidad en vidrio deslustrado tipo nodular. **Panel C:** Consolidación focal. **Panel D:** Consolidación lineal. **Panel E:** Patrón en “empedrado loco”. Modificado de COVID-19 patients and the radiology department – Advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). Marie-Pierre Revel et al, on behalf of the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI)<sup>21</sup>.

Para los imagenólogos el papel de la TACAR es fundamental para caracterizar los hallazgos compatibles con neumonía por COVID-19, por lo cual proponen establecer una escala de evaluación inicial de la severidad pulmonar por tomografía, que ayude a la toma de decisiones clínicas e impacte en la calidad de la atención del paciente. El CO-RADS es un sistema categórico de evaluación por TACAR para pacientes con sospecha de COVID-19 desarrollado por la Sociedad Radiológica Holandesa basándose en otros esfuerzos de estandarización<sup>24</sup> como el Lung-Rads o el BI-RADS; proporciona un esquema de evaluación estandarizado que simplifica la notificación con una escala de sospecha de 5 puntos para la afectación pulmonar de COVID 19 en TACAR de tórax para pacientes con cuadros clínicos moderados a graves. El acuerdo sustancial entre los observadores y su valor discriminatorio lo hacen muy adecuado para su uso en la práctica clínica (ver Figura 6).

CO-RADS satisface la necesidad de un sistema de informe estructurado y rápido, disminuye la ambigüedad en la comunicación con los médicos remitentes y facilita la recopilación de datos de rendimiento, para una mejor investigación de este problema de salud mundial.

Aunque la mayoría de las asociaciones de radiólogos en el mundo no recomienda el empleo rutinario de TACAR como herramienta diagnóstica primaria de COVID-19, recientemente la Fleischner Society ha identificado tres escenarios principales en que podría hacerse excepciones<sup>25</sup>:

- Pacientes con síntomas respiratorios leves consistentes con COVID-19 pero con factores de riesgo predictores de progresión de la enfermedad;
- Pacientes con cuadro clínico moderado a severo, independientemente de los resultados de RT-PCR;
- Pacientes con cuadro clínico moderado a severo que residen en un ambiente de alta prevalencia de la enfermedad y con limitaciones para acceder a test de laboratorio confirmatorios.

### CLASIFICACIÓN CO-RADS

Sistema para clasificar de forma estandarizada el nivel de sospecha tomográfica en pacientes con sospecha de COVID-19

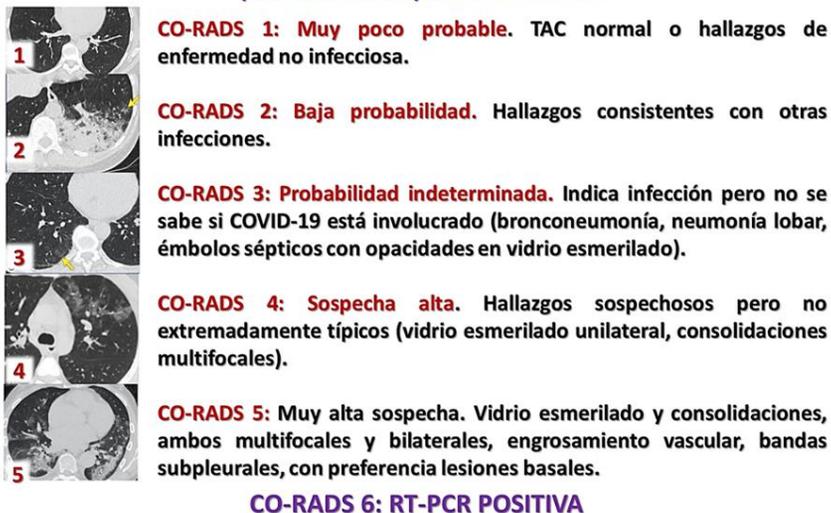
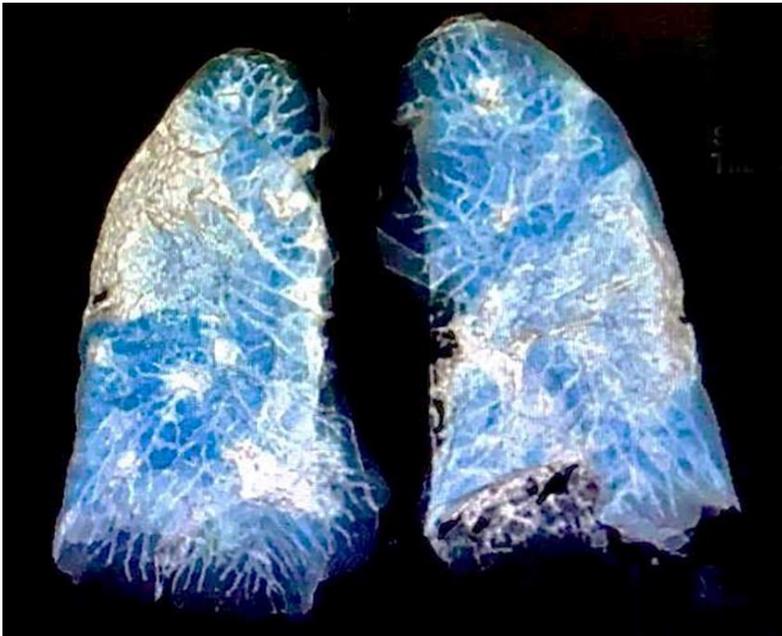


Figura 6. Clasificación CO-RADS para diagnóstico tomográfico de COVID-19.

La TACAR también permite valorar las diferentes fases de la neumonía por COVID-19. Pan et al<sup>26</sup> han delineado cuadro estadios sucesivos de acuerdo con el momento del inicio de síntomas:

- **Fase temprana:** 0-4 días. En esta fase predominan las opacidades en vidrio esmerilado.
- **Fase progresiva:** 5-8 días. Se incrementa el número y tamaño de las opacidades en vidrio esmerilado, que se van transformando gradualmente en áreas multifocales de consolidación y el desarrollo de lesiones en “pavimento loco”.

- **Fase pico:** 9-13 días. Se caracteriza por mayor compromiso pulmonar y la presencia de consolidaciones densas.
- **Etapa de absorción:** 14 días en adelante. Reabsorción de consolidaciones y aparición de signos reparativos (bandas fibróticas); ver Figura 7. En esta fase se ha descrito que las opacidades centrales se ven rodeadas por consolidaciones más densas en forma semilunar, formando más de las tres cuartas partes de un círculo, o formando un anillo completo de al menos 2 mm de grosor, el “signo de halo reverso” o “signo del atolón”<sup>27</sup>.



**Figura 7.** Reconstrucción tridimensional de un paciente sobreviviente de severa neumonía COVID-19. Opacidades múltiples, a predominio periféricas, que han afectado ambos campos pulmonares desde los vértices a las bases. Parénquima sano se coloriza en azul; consolidación y bandas fibróticas en colores gris, blanco y plata. CO-RADS 5.

A pesar de las bondades diagnósticas del TACAR, los hallazgos tomográficos de ningún modo son específicos, con un traslape significativo son otras patologías causantes de injuria intersticial<sup>28</sup>. Para un diagnóstico diferencial certero respecto a otras neumonías virales se debe hacer una cuidadosa evaluación de todos los datos clínicos, radiológicos e historia de exposición. En este escenario la implementación de algoritmos de inteligencia artificial en el flujo de

trabajo de los radiólogos ha mostrado resultados promisorios en cuanto a diagnóstico<sup>29</sup>.

La ecografía pulmonar da un aporte significativo que será discutido ampliamente por razones de conveniencia, en la Sección IV, Capítulo 20, un generoso aporte de la Dra. Elizabeth Hirshhauth.

## REFERENCIAS.

1. [https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19/definiciones-casos-para-vigilancia#:~:text=Defunci%C3%B3n%20por%20COVID%2D19,\(por%20ejemplo%2C%20trauma\).](https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19/definiciones-casos-para-vigilancia#:~:text=Defunci%C3%B3n%20por%20COVID%2D19,(por%20ejemplo%2C%20trauma).)
2. Goudouris ES. Laboratory diagnosis of COVID-19. *J Pediatr (Rio J)*. 2020 Aug 31;S0021-7557(20)30199-6. doi: 10.1016/j.jpmed.2020.08.001. Epub ahead of print. PMID: 32882235; PMCID: PMC7456621.
3. <https://www.fda.gov/media/136151/download>
4. [https://www.ucm.es/data/cont/docs/261-2019-03-22-pr%C3%A1ctica%20DISE%C3%91O%20EXPERIMENTAL%20Y%20AN%C3%81LISIS%20DE%20DATOS%20EN%20LA%20T%C3%89CNICA%20DE%20LA%20RT%20qPCR%20\(1\).pdf](https://www.ucm.es/data/cont/docs/261-2019-03-22-pr%C3%A1ctica%20DISE%C3%91O%20EXPERIMENTAL%20Y%20AN%C3%81LISIS%20DE%20DATOS%20EN%20LA%20T%C3%89CNICA%20DE%20LA%20RT%20qPCR%20(1).pdf)
5. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT and reverse transcriptase-polymerase chain reaction for Coronavirus Disease 2019: a meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Radiology*. 2020;201343. doi:10.1148/radiol.2020201343
6. van Kasteren PB, van der Veer B, van den Brink S, Wijsman L, de Jonge J, van den Brandt A, Molenkamp R, Reusken CBEM, Meijer A. Comparison of seven commercial RT-PCR diagnostic kits for COVID-19. *J Clin Virol*. 2020 Jul;128:104412. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104412. Epub 2020 May 8. PMID: 32416600; PMCID: PMC7206434.
7. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J (August 2020). "Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure". *Annals of Internal Medicine*. 173 (4): 262–267. doi:10.7326/M20-1495. PMC 7240870. PMID 32422057.
8. Russo A, Minichini C, Starace M, Astorri R, Calò F, Coppola N; Vanvitelli COVID-19 group. Current Status of Laboratory Diagnosis for COVID-19: A Narrative Review. *Infect Drug Resist*. 2020 Aug 3;13:2657-2665. doi: 10.2147/IDR.S264020. PMID: 32801804; PMCID: PMC7413717.
9. Czumbel LM, Kiss S, Farkas N, Mandel I, Hegyi A, Nagy Á, Lohinai Z, Szakács Z, Hegyi P, Steward MC, Varga G. Saliva as a Candidate for COVID-19 Diagnostic Testing: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020 Aug 4;7:465. doi: 10.3389/fmed.2020.00465. PMID: 32903849; PMCID: PMC7438940. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, Cobre AF, Tonin FS, Pontarolo R. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2020 Jul 10;S0196-6553(20)30693-3. doi: 10.1016/j.ajic.2020.07.011. Epub ahead of print. PMID: 32659413; PMCID: PMC7350782.
10. Castro R, Luz PM, Wakimoto MD, Veloso VG, Grinsztejn B, Perazzo H. COVID-19: a meta-analysis of diagnostic test accuracy of commercial assays registered in Brazil

- [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Braz J Infect Dis.* 2020; 514138670(20):530029. doi:10.1016/j.bjid.2020.04.003
11. <https://www.fda.gov/media/141570/download>
  12. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/actualizacion-sobre-el-coronavirus-covid-19-la-fda-autoriza-las-primeras-pruebas-que-estiman-los>
  13. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-first-covid-19-test-self-testing-home>
  14. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Spijker R, Taylor-Phillips S, Adriano A, Beese S, Dretzke J, Ferrante di Ruffano L, Harris IM, Price MJ, Ditttrich S, Emperador D, Hooft L, Leeflang MMG, Van den Bruel A. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD013652. DOI: 10.1002/14651858.CD013652.
  15. Nikolai LA, Meyer CG, Kreamsner PG, Velavan TP. Asymptomatic SARS Coronavirus 2 infection: Invisible yet invincible [published online ahead of print, 2020 Sep 3]. *Int J Infect Dis.* 2020;S1201-9712(20)30706-2. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.076
  16. Winter AK, Hegde ST. The important role of serology for COVID-19 control. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jul;20(7):758-759. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30322-4. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330441; PMCID: PMC7173803.
  17. <https://www.fda.gov/media/138239/download>
  18. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, Lui MM, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology.* 2020. doi: 10.1148/radiol.2020201160. [Epub ahead of print].
  19. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
  20. <https://drive.google.com/file/d/1NlbR7Gcdz5S1kQDuVyfMm2NjG7rJW2b/view>
  21. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezaezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215:87J *Roentgenol.* 2020: 1-7. doi: 10.2214/AJR.20.23034.
  22. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020;30:4381-4389.
  23. Bai HX, Hsieh B, Xiong Z, et al. Performance of Radiologists in Differentiating COVID-19 from Non-COVID-19 Viral Pneumonia at Chest CT. *Radiology.* 2020;296:E46-E54.–
  24. [https://www.radiologen.nl/system/files/bestanden/documenten/2020-03-29a\\_standandaardverslag\\_covid-19\\_co-rads\\_ppt\\_pdf.pdf](https://www.radiologen.nl/system/files/bestanden/documenten/2020-03-29a_standandaardverslag_covid-19_co-rads_ppt_pdf.pdf)
  25. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Radiology.* 2020;296:172-180.
  26. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295:715-721.
  27. Fang Y., Zhang H., Xu Y., Xie J., Pang P., Ji W. CT manifestations of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia. *Radiology.* 2020 doi: 10.1148/radiol.20200280.
  28. Kligerman SJ, Franks TJ, Galvin JR. From the radiologic pathology archives: organization and fibrosis as a response to lung injury in diffuse alveolar damage, organizing pneumonia, and acute fibrinous and organizing pneumonia. *Radiographics.* 2013;33:1951-1975.
  29. Bai HX, Wang R, Xiong Z, et al. Artificial Intelligence Augmentation of Radiologist Performance in Distinguishing COVID-19 from Pneumonia of Other Origin at Chest CT. *Radiology.* 2020;296:E156-E165.



**SECCIÓN II**  
**Etiopatogenia y fisiopatología de lesión orgánica**



COVID-19 Task Force  
El Salvador



Facebook: @COVID19TaskForceSV  
Twitter: @COVID19SV1  
LinkedIn: Task Force COVID-19 SV



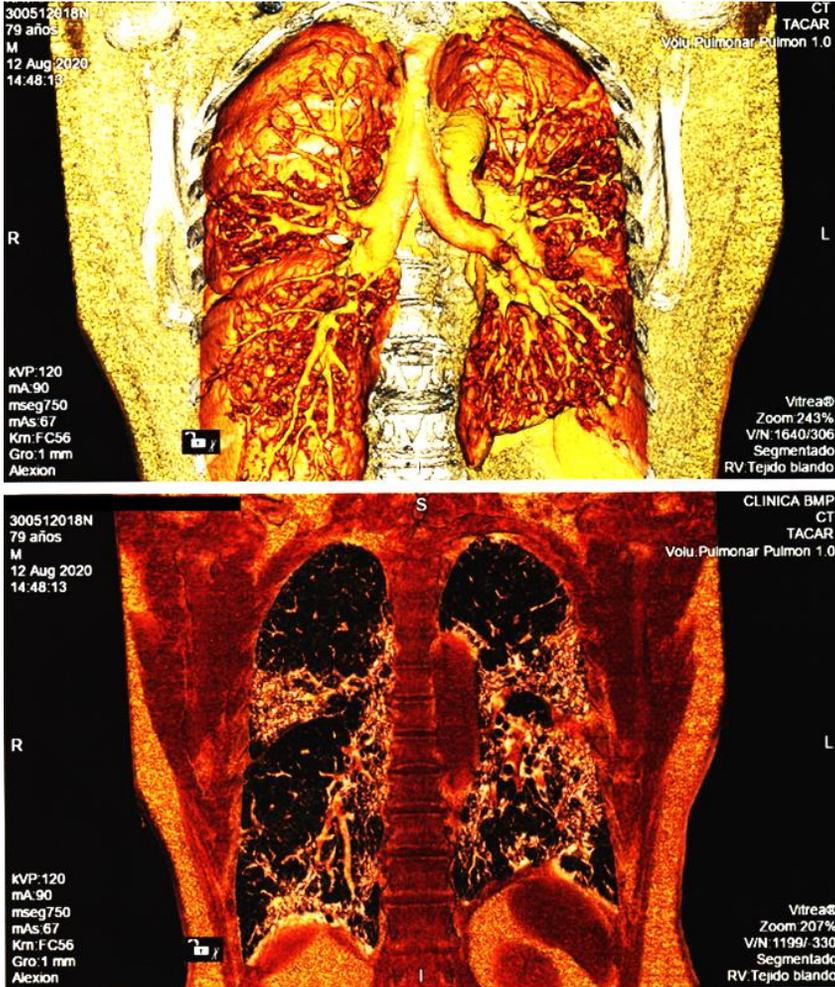
**Hugo Villarroel-Ábrego.**  
**Jorge Ramírez-Chávez.**  
**Amanda Alonzo.**  
**Ana Camila Flores-Ventura.**  
**Mario Tévez.**  
**Elizabeth Hirshhaut.**

## **1. FISIOPATOLOGÍA.**

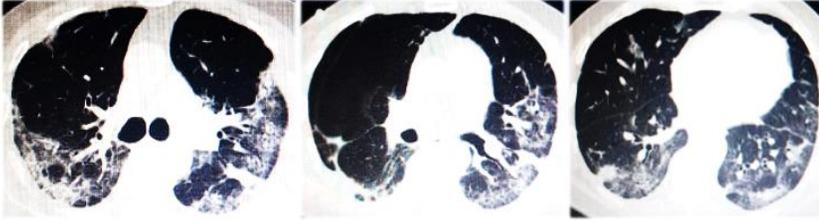
Los pulmones son los órganos principalmente afectados por la COVID-19, que se complica con neumonía e insuficiencia respiratoria en casos severos, llevando al paciente a una condición de hipoxemia refractaria a la administración de oxígeno, requiriendo ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y ventilación mecánica<sup>1</sup>, con alto riesgo de desenlace fatal (confrontar con el inciso 3.1 del Capítulo 3 de la Sección I, de este mismo libro).

A pesar de los millones de casos de COVID-19 en todo el mundo, el acceso a información histopatológica ha sido escaso, quizás por los apremios que la pandemia ha impuesto a los centros de salud, dando pocas oportunidades para la toma de biopsias o la ejecución de autopsias parciales o completas. Una revisión de la literatura médica al respecto ha sido hecha por Maiese et al<sup>2</sup>, publicada en octubre 2020, resumiendo los principales hallazgos patológicos postmortem de pacientes infectados por SARS-CoV-2<sup>1,2</sup>; histológicamente el hallazgo dominante es el daño alveolar difuso (DAD) exudativo y proliferativo, en diferentes estadios, con desarrollo de neumonía organizativa aguda fibrinosa (AFOP, por sus siglas en inglés) con consolidaciones focales<sup>1</sup> y formación de membranas hialinas, hallazgo correlacionado con el síndrome de distrés respiratorio del adulto<sup>1,3</sup> (SDRA); hay, también, infiltrado celular inflamatorio y congestión de pequeños vasos. Estas lesiones son similares a las descritas previamente para infecciones por los virus SARS-CoV y MERS-CoV: un patrón básico de opacidades en vidrio esmerilado, consolidaciones, distribución bilateral y compromiso preferente de áreas subpleurales y lóbulos inferiores (ver Figuras 1 y 2); hay, sin embargo, algunas diferencias importantes: la fase temprana de

COVID-19 muestra menos signos inflamatorios, solo en SARS se observa fibrosis temprana y la neumonía MERS muestra más inflamación, cavitación y derrames pleurales (raros en COVID-19)<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Reconstrucciones volumétricas multiplanares de TACAR de paciente masculino de 79 años, hipertenso, con COVID-19. Evolución: 13 días. Tipo sanguíneo A+. Síntomas iniciales: fatiga, mialgias, artralgias, congestión nasal y rinorrea. Después de una semana presentó disnea, tos, fiebre, dolor torácico, diaforesis, dispepsia, náuseas, diarrea, altos requerimientos de oxígeno por hipoxemia refractaria (cánula de alto flujo), sin requerimientos de ventilación mecánica invasiva. Paciente se recuperó y está en rehabilitación pulmonar. No hubo compromiso cardíaco o renal. Estas reconstrucciones contribuyen a demostrar la distribución lobar (preferentemente posterior) de las lesiones.



**Figura 2.** Cortes de TACAR del mismo caso de la Figura 1. Se muestran tres imágenes tomográficas de interés: Patrón caracterizado por incremento de la atenuación pulmonar, manifiesto por opacidades peribronco-vasculares, y también subpleurales, en vidrio deslustrado y atelectasias subsegmentarias.

La secuencia de cambios patológicos se describe a continuación:

- En etapas tempranas o en pacientes asintomáticos o con manifestaciones leves de enfermedad, se describen cambios inespecíficos como edema pulmonar, hiperplasia focal de neumocitos, infiltrados inflamatorios “crónicos” y células gigantes multinucleadas;
- A medida que progresa la neumonía por COVID-19 progresan el DAD, la formación de membranas hialinas transparentes y el edema; luego se forman exudados fibromixoides con cuerdas fibrinosas visibles y tapones mucosos bronquiolares. Hay infiltrados inflamatorios difusos y daño epitelial severo con hipertrofia generalizada de neumocitos tipo II, consistente con SDRA.
- Un estudio en casos severos<sup>5</sup> reportó fibrosis intersticial masiva con grados variables de necrosis hemorrágica, inflamación crónica con células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión virales intracitoplasmáticos;
- Se ha demostrado endotelitis en COVID-19, responsable en parte del daño multiorgánico descrito; hay desprendimiento de células endoteliales y prominente vacuolización intracitoplasmática en vasos pulmonares de pequeño y mediano calibre.
- Un hallazgo relevante es la presencia de trombos ricos en plaquetas y fibrina en la microvasculatura pulmonar, (coagulopatía intravascular pulmonar<sup>1</sup>, o CIP) junto con una relativamente alta prevalencia de trombosis venosa profunda y subsecuente embolismo pulmonar, evidencia que ha sido confirmada por varios autores<sup>6,7</sup>; las embolias pueden ser subestimadas porque no es de rutina el uso de material de contraste en las tomografías axiales computarizadas pulmonares de alta resolución (TACAR)<sup>8</sup>;

- Si sobrevienen infecciones bacterianas agregadas puede haber exudados purulentos y consolidaciones neumónicas adicionales.
- La infección y la descrita lesión de los neumocitos tipo II (responsables de la biosíntesis de surfactante y de las respuestas reparadoras tisulares) provoca aumento de la tensión superficial alveolar, el mecanismo fisiopatológico que lleva a déficit ventilatorio, reducción de la presión parcial alveolar de oxígeno (PAO<sub>2</sub>), hipoxemia y subsecuente disnea; además se ve comprometido el balance inmunológico local por el desencadenamiento inapropiado de una cascada inflamatoria secundaria a sobreabundancia de angiotensina II (Ag II) que no ha sufrido clivaje<sup>1</sup>, con disfunción endotelial y formación de microtrombos.

## 2. ASPECTOS CLÍNICOS.

En cuanto a variables clínicas se ha planteado la tríada de fiebre, tos y disnea como un claro indicador de complicaciones<sup>9</sup>. Villarroel y colegas del Task Force COVID-19 SV han revisado una serie de 170 pacientes con COVID-19 (comunicación personal, trabajo en proceso) confirmados en El Salvador, 44 de los cuales cursaron con neumonía (25.9%). Algunos de los resultados más interesantes se detallan:

- En 26 de los 44 casos se presentó esta tríada (59.1% de neumonías); al menos en 42 casos (95.4%) estaban presentes al menos dos de los tres síntomas; versus 52/126 (41.3%) en pacientes no complicados; de este modo el grupo plantea que la presencia de al menos dos de estos tres síntomas puede ser suficiente para esperar complicaciones neumónicas ( $p < .00001$ );
- En esta misma serie, otro síntoma que se observó más frecuentemente en neumonía versus pacientes control fue el dolor torácico: en 50% de neumonías se le reportó ( $n=22$ ) y, aunque el 23.8% de pacientes sin neumonía también presentó dolor, el test  $\chi^2$  cuadrado también demostró diferencia estadísticamente significativa ( $p < .001$ ).

Ha sido notorio para los clínicos que a menudo se observa discordancia entre la gravedad de la hipoxemia y la severidad de la disnea: muchos pacientes la toleran sorprendentemente bien, acuñándose el término “hipoxemia feliz”. Por otra parte, en la UCI, el comportamiento del SDRA ha sido descrito “como atípico”. Inesperadamente, altos grados

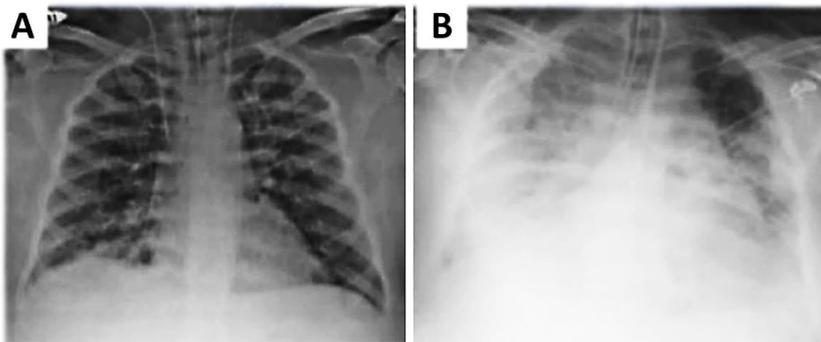
de distensibilidad pulmonar con severa hipoxemia constituyen un nuevo fenotipo de insuficiencia respiratoria aguda, un “pulmón seco” con shunt derecha-izquierda, con hipoperfusión de tejido no ventilado, bien tolerado en fase temprana, en oposición al distrés respiratoria clásico, con catastrófico edema alveolar y vasoconstricción hipóxica<sup>10</sup>. Este fenómeno ya ha sido descrito en otras neumonías organizativas virales. Son extremadamente comunes las anomalías de intercambio gaseoso con reducción de la capacidad de difusión de oxígeno; la relación saturación de oxígeno/frecuencia respiratoria es mayor que en otras causas de hipoxemia, pero la en inicio leve disnea puede evolucionar a grado severo en formas rápidamente progresivas de neumonía COVID-19, especialmente en caso de AFOP. El riesgo de un desenlace fatal es desproporcionadamente alto en pacientes que requieren ventilación mecánica, con una tasa de mortalidad cercana al 80%<sup>11</sup>.

Vega et al describen con más detalle los fenotipos de lesión pulmonar<sup>12</sup>. La neumonitis por COVID-19 no se rige estrictamente por la definición clásica de Berlín del SDRA. Se deben considerar dos fenotipos posibles de presentación, a pesar de tener similares de relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:

- **Fenotipo L (Low).** Existen desregulación de perfusión pulmonar y microtrombos en capilares pulmonares. Estos pacientes tienen:
  - Baja elastancia del sistema respiratorio. La compliance indica que la cantidad de gas en el pulmón es casi normal.
  - Baja relación ventilación/perfusión (VA/Q) con valores similares a espacio muerto; por este motivo pueden tener aumento de PaCO<sub>2</sub>. Dado que el volumen de gas es casi normal, la hipoxemia puede explicarse mejor por la pérdida de regulación de la perfusión y de la vasoconstricción hipóxica. En consecuencia, en esta etapa, la presión de la arteria pulmonar debería ser casi normal.
  - La cantidad de tejido no aireado es muy baja, por lo tanto la reclutabilidad es baja. Respuesta a PEEP (presión positiva al final de la espiración) y posición en prono es limitada.
  - Bajo peso pulmonar: En la TAC sólo se presentan densidades de vidrio esmerilado, principalmente localizadas subpleurales y a lo largo de las cisuras pulmonares. Por consiguiente, el peso del pulmón sólo aumenta moderadamente (ver Figuras 1 y 2).

- **Fenotipo H (High):** Predomino de edema pulmonar y “presentación de SDRA típico”. Estos pacientes tienen:
  - Alta elastancia. La disminución del volumen de gas debido al aumento del edema explica la disminución de la compliance.
  - Mayor poder de reclutabilidad: El aumento de la cantidad de tejido no aireado se asocia, como en el SDRA grave, con una mayor capacidad de reclutamiento. Mejor respuesta a PEEP y prono (potencial de reclutamiento).
  - Alta relación V/Q: con altos valores de shunt de derecha a izquierda. Esto se debe a que el gasto cardíaco disponible perfunde el tejido no aireado que se desarrolla en las regiones dependientes del pulmón, debido al aumento del edema y la presión superpuesta.
  - Alto peso del pulmón: El análisis cuantitativo de la TAC muestra un notable aumento del peso del pulmón (>1.5 kg), en el orden de magnitud del SDRA grave.

Del fenotipo H, el 20-30% encaja perfectamente con los criterios del SDRA severo: hipoxemia, infiltrados bilaterales, disminución del compliance, aumento del peso pulmonar y potencial de reclutamiento. Ambos fenotipos pueden tener similar Pa/FiO<sub>2</sub> pero tienen diferentes patrones en radiografías y tomografías (ver Figura 3).



**Figura 3.** Radiografías de tórax. **Panel A:** Neumopatía por COVID-19, fenotipo L. **Panel B:** Fenotipo H.

Se ha planteado una hipótesis alternativa para explicar la “hipoxemia feliz”. Las citocinas estimulan impulsos aferentes que son conducidas al tallo cerebral, impulsos que resultan de la estimulación de mecanorreceptores pulmonares y quimiorreceptores centrales y periféricos; estos estímulos son integrados y procesados especialmente

en el sistema límbico y la corteza sensoriomotora y existe una importante contra regulación entre estos sistemas y los niveles de oxígeno, dióxido de carbono y pH sanguíneos. A pesar de la intensidad de la hipoxemia silente la sensación de disnea sería inapropiada debido a daño neuronal directo en la red córtico-límbica, con la consecuente alteración de la percepción de la disnea y del control de la respiración. Se requiere investigación para confirmar esta posibilidad<sup>13</sup>.

## 2.1. Factores de riesgo para neumonía COVID-19.

Hay predictores clínicos de peor pronóstico en COVID-19, tema que ha sido ya tratado en la Sección I, Capítulo 3 de este libro. Se ha publicado un interesante metaanálisis de Gülsen et al<sup>14</sup> que ha revelado una relación entre antecedentes de tabaquismo y casos severos de COVID-19 (*odds ratio* [OR] = 2.17; 95% e intervalo de confianza [CI]: 1.37-3.46;  $p < .001$ ). Además había asociación entre tabaquismo actual y COVID-19 severo (OR = 1.51; 95% CI: 1.12-2.05;  $P < .008$ ): un 50% de aumento de riesgo relativo.

La respuesta inmune ante infecciones respiratorias está desregulada en la obesidad, con sobreproducción de células inflamatorias que pueden inducir hiperreactividad de vías aéreas; por otra parte, también tiene gran impacto en la función pulmonar normal porque el exceso de adiposidad altera la mecánica de la pared torácica y pulmonar, reduciendo la distensibilidad. En pacientes con SDRA el trabajo respiratorio está incrementado, respuesta fisiológica que es menos eficiente en los pacientes obesos. Por ello se ha planteado que la obesidad puede contribuir a un aumento de la morbilidad en COVID-19. En un metaanálisis de Soeroto et al, los pacientes con COVID-19 con peor evolución clínica tienen mayor índice de masa corporal (IMC) con una diferencia promedio de 1.12 Kg/m<sup>2</sup> (95% IC, 0.67–1.57,  $p < 0.001$ ) respecto a casos no complicados. La obesidad aumentó el riesgo relativo de peor evolución en 78% (OR = 1.78, 95% IC, 1.25–2.54,  $p < 0.001$ ). Este riesgo se ve afectado, no obstante, por la edad, el género, la presencia de diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial<sup>15</sup>.

El grupo de Villarroel et al valoró sobrepeso/obesidad versus IMC normal en los mismos 170 pacientes en El Salvador, concluyendo que hay diferencia estadísticamente significativa para el riesgo de neumonía por COVID-19 entre las personas con IMC  $>27$  Kg/m<sup>2</sup> en comparación con IMC normal ( $p = .002243$ ).

## 2.2 Comorbilidades respiratorias y COVID-19.

### 2.2.1 Asma bronquial<sup>16,17</sup>.

Un metaanálisis de datos de 744 pacientes asmáticos versus 8,151 controles ha indicado que el asma no tiene efecto significativo en la mortalidad (OR = 0.96; 95% IC 0.70-1.30; I2 = 0%; p = 0.79). Un análisis descriptivo de otros eventos no encontró diferencias en la severidad de la información, duración de la hospitalización o el riesgo de admisión a UCI entre asmáticos y no asmáticos. Más estudios se requieren para consolidar estas conclusiones.

### 2.2.2 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>17,18</sup>.

Considerando el devastador impacto que COVID-19 puede causar en los pulmones es razonable temer por peor morbilidad y mayor mortalidad en pacientes con EPOC. La evidencia que confirma estos temores va en aumento y en un estudio hecho en China el odds ratio de eventos graves fue de 2.681 (95% IC 1.424–5.048; p=0.002): Admisión a UCI, ventilación mecánica o muerte, aún después de ajustar para edad y hábito de fumar. Un 62.5% de casos severos tenía historia de EPOC, al igual que un 25% de los fallecidos (versus 15.3% y 2.8% en los casos menos severos).

Los posibles efectos deletéreos de los esteroides (inhalados o sistémicos) sobre el sistema inmune y su capacidad de combatir infecciones virales han sido materia de debate en pacientes con neumopatía crónica, en especial porque en asma y EPOC son un pilar terapéutico y una suspensión inapropiada por temores infundados podría precipitar exacerbaciones, precisamente el principal objetivo de toda terapia. No se ha demostrado que los esteroides aumenten la susceptibilidad para infectarse por SARS-CoV-2 o que estas infecciones evolucionen con mayor gravedad; La mayor parte de asociaciones concuerda en no suspenderlos sino en mantener sus dosis usuales, salvo indicación médica. Se ha sugerido que los clínicos deben seleccionar las dosis mínimas efectivas de corticosteroides para prevenir recaídas sintomáticas o exacerbaciones porque si se les llega a hospitalizar se incrementa su riesgo de contraer COVID-19 y, en caso de COVID-19, una exacerbación imitaría aún más la ya restringida reserva pulmonar.

### 2.2.3 Apnea del sueño<sup>19</sup>.

Pacientes con diagnóstico de trastornos respiratorios del sueño están sujetos a peor pronóstico en caso de COVID-19 por la presencia de

comorbilidades intercurrentes, como obesidad, hipertensión arterial y arritmias, así como hipertensión pulmonar. El tratamiento con dispositivos de presión positiva (CPAP, BiPAP) puede ser un reto considerando que puede generar gotículas y aerosoles potencialmente infectantes, esto representa un riesgo en especial para trabajadores de salud y otros pacientes durante los procedimientos de diagnóstico con polisomnografía, por lo que muchos estudios electivos han debido ser cancelados o postpuestos, en detrimento de la atención de los enfermos, en especial de los que sufren de hipopnea. Alternativas válidas incluyen:

- Hacer tests de diagnóstico previo a la ejecución de estudios;
- Test domiciliarios de apnea de sueño;
- El personal debe usar equipos de protección personal (EPP) adecuados;
- Usar al máximo material descartable;
- Evitar humidificadores;
- Fomentar la teleconsulta.

En resumen, el curso clínico de COVID-19 tiende a ser el de una enfermedad respiratoria subaguda que puede progresar a insuficiencia respiratoria fulminante fatal con fibrosis extensa el 5-8% de las neumonías organizativas<sup>13</sup>, por lo menos hasta la introducción de los corticosteroides como parte de la terapia estándar de estos casos específicos. En supervivientes las secuelas pueden ser devastadoras.

## REFERENCIAS.

1. Shanmugam C, Mohammed AR, Ravuri S, Luthra V, Rajagopal N, Karre S. COVID-2019 - A comprehensive pathology insight. *Pathol Res Pract*. 2020 Sep 18;216(10):153222. doi: 10.1016/j.prp.2020.153222. Epub ahead of print. PMID: 32979742; PMCID: PMC7498473.
2. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, Fineschi V. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol*. 2020 Oct 7:1–18. doi: 10.1007/s12024-020-00310-8. Epub ahead of print. PMID: 33026628; PMCID: PMC7538370.
3. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Hasanzadeh S, Jamshidi P, Murthi M and Mirsaedi M (2020) COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med*. 7:459. doi: 10.3389/fmed.2020.00459.
4. Chen X, Zhang G, Hao SY, Bai L, Lu JJ. Similarities and Differences of Early Pulmonary CT Features of Pneumonia Caused by SARS-CoV-2, SARS-CoV and

- MERS-CoV: Comparison Based on a Systemic Review. *Chin Med Sci J.* 2020 Sep 30;35(3):254-261. doi: 10.24920/003727. PMID: 32972503; PMCID: PMC7521866.
5. Luo W., Yu H., Gou J. 2020. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). [www.preprints.org](http://www.preprints.org) [Google Scholar].
  6. Edler C, Schröder AS, Aepfelbacher M, et al. Dying with SARS-CoV-2 infection-an autopsy study of the first consecutive 80 cases in Hamburg, Germany. *Int J Legal Med.* 2020;134:1275–1284. doi: 10.1007/s00414-020-02317-w.
  7. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020 doi: 10.7326/M20-2003.
  8. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zoncin P, Konstantinides SV. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2020 Sep 17:S0953-6205(20)30349-6. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.006. Epub ahead of print. PMID: 32958372; PMCID: PMC7498252.
  9. Borges do Nascimento IJ, von Groote TC, O'Mathúna DP, Abdulazeem HM, Henderson C, Jayarajah U, Weerasekara I, Poklepovic Pericic T, Klapproth HEG, Puljak L, Cacic N, Zakarija-Grkovic I, Guimarães SMM, Atallah AN, Bragazzi NL, Marcolino MS, Marusic A, Jeroncic A; International Task Force Network of Coronavirus Disease 2019 (InterNetCOVID-19). Clinical, laboratory and radiological characteristics and outcomes of novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in humans: A systematic review and series of meta-analyses. *PLoS One.* 2020 Sep 17;15(9):e0239235. doi: 10.1371/journal.pone.0239235. PMID: 32941548; PMCID: PMC7498028.
  10. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'. *BMJ Open Respir Res.* 2020 Sep;7(1):e000724. doi: 10.1136/bmjresp-2020-000724. PMID: 32963028; PMCID: PMC7509945.
  11. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA.* (2020) 323:2052–9. doi: 10.1001/jama.2020.6775
  12. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharifi A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020 Sep 9;198:106217. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106217. Epub ahead of print. PMID: 32947193; PMCID: PMC7480672.
  13. Vega ML, Siroti C, Montiel G, Toledo A, Franceschini C, Martínez-Fraga A, Vargas-Ramírez L, Carrillo JL, Torres-Fraga M. Recomendaciones para el Manejo No Invasivo e Invasivo de la Insuficiencia Respiratoria Hipoxémica de Novo COVID-19. *Revista Americana de Medicina Respiratoria. Suplemento especial COVID-19:68-96* ISSN 1852-236X.
  14. Gülsen A, Yigitbas BA, Uslu B, Drömann D, Kilinc O. The Effect of Smoking on COVID-19 Symptom Severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med.* 2020 Sep 8;2020:7590207. doi: 10.1155/2020/7590207. PMID: 32963831; PMCID: PMC7499286.
  15. Soeroto AY, Soetedjo NN, Purwiga A, Santoso P, Kulsum ID, Suryadinata H, Ferdian F. Effect of increased BMI and obesity on the outcome of COVID-19 adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep 28;14(6):1897-1904. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.029. Epub ahead of print. PMID: 33007661; PMCID: PMC7521380.
  16. Wang Y, Chen J, Chen W, Liu L, Dong M, Ji J, Hu D, Zhang N. Does Asthma Increase the Mortality of Patients with COVID-19? A Systematic Review and Meta-Analysis.

Int Arch Allergy Immunol. 2020 Sep 22:1-7. doi: 10.1159/000510953. Epub ahead of print. PMID: 32961539.

17. Hasan SS, Capstick T, Zaidi STR, Kow CS, Merchant HA. Use of corticosteroids in asthma and COPD patients with or without COVID-19. *Respir Med.* 2020;170:106045. doi:10.1016/j.rmed.2020.106045.
18. Leung JM, Niihura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J.* 2020 Aug 13;56(2):2002108. doi: 10.1183/13993003.02108-2020. PMID: 32817205; PMCID: PMC7424116.
19. Voulgaris A, Ferini-Strambi L, Steiropoulos P. Sleep medicine and COVID-19. Has a new era begun? *Sleep Med.* 2020 Sep;73:170-176. doi: 10.1016/j.sleep.2020.07.010. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32836085; PMCID: PMC7366110.



**Hugo Villarroel A.**

**Luis Ernesto González Sánchez.**

**Elena Majano.**

Los coronavirus humanos hCoV-229E, OC43, NL63 y HKU1 están asociados a problemas respiratorios leves. Hace dos décadas aparecieron infecciones más graves por coronavirus: síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) y, desde finales del 2019, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); éstas tienen matices neurológicos: cefaleas, convulsiones, ictus, endotelitis vascular central, encefalopatía necrotizante, hemorragia aguda, compromiso del olfato/gusto y posible compromiso en centros respiratorios; este aparente neurotropismo contrasta con escasa evidencia, en la literatura, de ataque al nervio periférico, unión neuromuscular o músculo. Tal tropismo podría explicarse por la afinidad del SARS-CoV-2 por la enzima convertasa de angiotensina tipo 2 (ECA-2), ampliamente distribuida en endotelio pero también en neuronas y células gliales<sup>1</sup>.

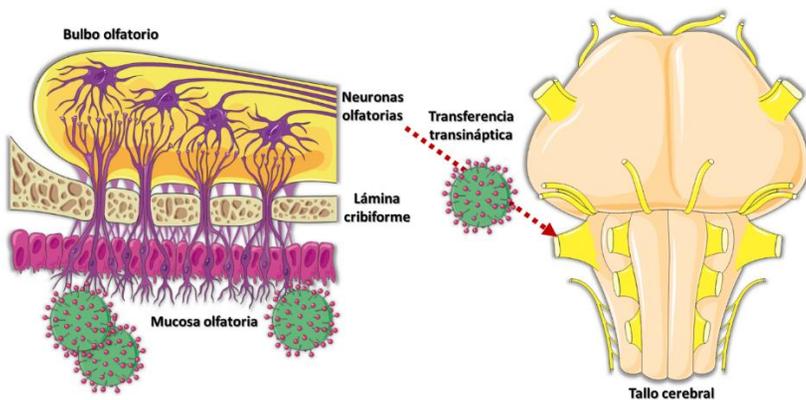
## **1. NEURO-COVID: ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA.**

El neologismo “neuro-COVID” abarca todas las manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas descritas a la fecha, tanto a nivel del sistema nervioso central (SNC) como sistema nervioso periférico (SNP). Estos síntomas y síndromes aparecen agudamente en el curso de la enfermedad pero pueden tener larga duración, mucho más allá de la aparente recuperación, contribuyendo a las molestias del “COVID prolongado”. Recientemente, la Academia Europea de Neurología (EAN) y la Sociedad de Cuidados Neurocríticos (NCS) colaboran en la promoción del *Global Consortium Studies of Neurological Dysfunction in COVID-19* (GCS-Neuro-COVID) para abordar el tema de manera integral<sup>2</sup>; la prioridad sería desarrollar un consenso y armonización de datos, para arribar a definiciones uniformes<sup>3</sup>, útiles para clínicos de todo el mundo.

La base de los daños neurológicos de COVID -19 son los mecanismos pleiotrópicos e interconectados vinculados a las respuestas inflamatorias incrementadas del sistema inmune innato y del inflamosoma, llevando a la célebre “tormenta de citocinas” y a diátesis trombótica<sup>1</sup>, especialmente en sujetos vulnerables ya identificados: adultos mayores, obesos, diabéticos, cardiopatas, enfermos de cáncer, para citar algunos ejemplos. No hay certeza absoluta acerca de si es posible una infección directa del tejido cerebral porque en autopsias no se han reportado viriones o partículas virales a pesar de la afección de otros órganos o tejidos<sup>4</sup>, sin embargo se ha detectado ARN viral en líquido cefalorraquídeo en un caso de encefalitis aséptica<sup>5</sup> y en endotelio capilar del lóbulo frontal en un caso *post mortem*<sup>6</sup>. Se ha sugerido, entonces, que las manifestaciones del neuro-COVID son secundarias a neuro invasión, inflamación y compromiso de la barrera hematoencefálica<sup>1</sup>. Es posible que las proteínas S del SARS-CoV-2 pueden evocar una respuesta proinflamatoria en las células endoteliales cerebrales, contribuyendo a la disfunción de la barrera hematoencefálica<sup>7</sup>.

Se plantean dos rutas de acceso del SARS-CoV-2 al SNC: hematógena (por leucocitos infectados o infección de endotelio) y diseminación neuronal retrógrada. La evidencia sugiere que la vía hematógena es muy improbable, por lo que el acceso vía sistema olfatorio resultaría más plausible. Como las neuronas olfatorias no expresan ECA-2 debería haber uno o varios mecanismos alternativos de entrada del virus a las células hospederas. Si hay neuronas de los plexos mientéricos infectadas (una causa factible de los síntomas gastrointestinales en COVID-19) una ruta potencial al SNC sería a través del nervio vago. Otra posibilidad es un receptor transmembrana, la neuropilina-1, altamente expresado en SNC, incluyendo los tubérculos olfatorios y el giro paraolfatorio, que podría servir de puerta de entrada para el virus<sup>1,8</sup>. En la Figura 1 se esquematizan las vías de entrada del virus al SNC. La anosmia puede precisamente ser un reflejo de la presencia viral en los bulbos olfatorios<sup>9</sup>.

Como las estructuras del tallo cerebral (donde se encuentran los centros reguladores cardiorrespiratorios) expresan ECA-2, la infección del órgano subfornical, núcleo paraventricular, núcleo del tracto solitario y médula ventrolateral rostral resulta factible. La combinación de inflamación por citocinas y edema cerebral puede dar los síntomas clásicos de meningoencefalitis<sup>1</sup>.



**Figura 1.** Vía anatómica hipotética de entrada del SARS-CoV-2 al sistema nervioso central. Ver explicación en el texto.

Takeshi et al reportaron el primer caso de meningitis/encefalitis por COVID-19<sup>1</sup>, con SARS-CoV-2 detectado en líquido cefalorraquídeo, confirmando la capacidad neuroinvasiva del virus. Hay, además, evidencia de que la infección de los organoides (pequeñas estructuras celulares cerebrales formadas por células madre pluripotenciales que podrían diferenciarse a neuronas) lleva a muerte neuronal y a reducción de la formación de sinapsis<sup>10,11</sup>.

La hipoxia inducida por virus es otro mecanismo inespecífico de daño neurológico. La lesión pulmonar compromete el intercambio gaseoso, causa hipoxemia y acidosis metabólica, potenciando vasodilatación a nivel cerebral y contribuyendo a edema cerebral; se ha descrito aumento de la presión intracraneal y aumento de riesgo de eventos cerebrovasculares. Sin embargo, hay reportes de síntomas neurológicos precediendo los respiratorios<sup>12</sup>.

Mecanismos indirectos de neurotoxicidad pueden estar mediados por células inmunocompetentes e inflamatorias; estas células son responsables de la exacerbación del estatus proinflamatorio en el SNC<sup>13</sup>. El aumento de la actividad y la expresión masiva de citocinas, radicales libres y otras sustancias se asocia a los casos clínicos más graves, con manifestación de complicaciones neurológicas, entre ellas estados depresivos: IL-6, IL-12, IL-15, TNF- $\gamma$  y proteína 10 inducida por interferón (IP-10), un quimiotáctico para células T. Niveles elevados de IP-10 están relacionados con desmielinización inducida por virus<sup>14</sup>.

## 2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE NEURO-COVID A NIVEL CENTRAL.

El espectro de síntomas neurológicos en COVID-19 es muy amplio. Las manifestaciones de neuropatía periférica se discutirán en la siguiente sección. Los signos de infección directa son raros, pero hay frecuentes manifestaciones parainfecciosas y complicaciones en pacientes críticos<sup>15</sup>.

Se ha propuesto que síntomas antes considerados en principio como inespecíficos, por ejemplo cefalea, fatiga e hiporexia deberían, en realidad, considerarse como signos de compromiso neurológico. La frecuencia de estas manifestaciones es variable, pero difícilmente será inferior a un tercio de los pacientes<sup>16</sup>. Tampoco hay muchas dudas a la hora de considerar a la anosmia y la disgeusia como trastornos neurológicos, a veces de larga evolución. En la Tabla 1 se enlistan las manifestaciones neurológicas más comunes según lo resumen Tancheva et al<sup>1</sup>. Debe recordarse que muchos síntomas psíquicos como distimia y depresión podrían ser los cambios más prominentes en pacientes de edad avanzada, que tienden con mayor frecuencia a presentar agitación, confusión y hasta delirium, sobre todo si hay algún grado de deterioro cognitivo de base; por supuesto, estas complicaciones no son privativas de COVID-19 y pueden observarse en otros estados infecciosos agudos. Needham, por su parte, ha planteado que síntomas como cefalea, mareos, hiposmia, anosmia o alteraciones del estado mental son más manifestaciones de “perturbación neurológica” que de verdadera enfermedad<sup>15</sup>, por lo que deberían tomarse con reserva los datos citados en la literatura.

Algunas consideraciones especiales:

- La enfermedad cerebrovascular, en especial los accidentes cerebrovasculares isquémicos de grandes vasos ocurren usualmente como parte de un estado trombotico por endotelitis difusa y coagulopatía arterial; puede haber, además, eventos venosos (trombosis de senos). Se han reportado variadas incidencias, con un rango entre 1-6% de casos de COVID-19<sup>17</sup>.
- La temida encefalopatía hemorrágica necrotizante está claramente asociada a la tormenta de citocinas<sup>17,18</sup>, es una rara complicación de diversas virosis y se diferencia de la encefalitis por la ausencia de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo.
- Se ha descrito un síndrome de hipoperfusión frontal<sup>17</sup> al estudiar pacientes críticos con resonancia magnética funcional; se describen

síntomas conductuales, delirium, trastornos de la atención, desorientación y movimientos pobremente organizados al momento de seguir órdenes (síndrome dis-ejecutivo).

- Es difícil determinar cuántos pacientes han fallecido por afección directa a nivel del bulbo raquídeo, con lesión del centro respiratorio; esto solo podría definirse con estudios histopatológicos.

**Tabla 1**

<b>Manifestaciones clínicas de Neuro-COVID-19 a nivel central</b>
Cefalea
Fatiga aguda/crónica
Depresión, distimia, manía
Psicosis
Alteraciones del estado mental: confusión, “niebla mental”, delirium
Síndrome dis-ejecutivo
Síndrome neurocognitivo
Accidente cerebrovascular: isquémico o hemorrágico
Convulsiones
Parkinsonismo
Ataxia
Trastornos visuales
Neuralgia
Encefalitis aguda
Meningitis aguda
Mielitis aguda
Encefalopatía infecciosa tóxica
Nota: Esta lista abarca datos de todas las referencias de este capítulo, pero se basa principalmente en la referencia número 1 (Tancheva et al).

Villarroel y colegas, en El Salvador, evaluaron 170 pacientes consecutivos con COVID-19 confirmado por laboratorio y encontraron al menos un síntoma neurológico en 144 (84.7%, incluyendo la cefalea pero no las mialgias); sus datos (pendientes de publicación) se detallan en la Tabla 2.

Los síntomas de neuro-COVID pueden ser tempranos o tardíos, estar presentes con o sin enfermedad pulmonar y manifestarse en diferentes grupos etarios; las casos más graves por lo general implican desmielinización neural. Hipoxia, acidosis, estado de choque,

alteraciones electrolíticas y otros problemas metabólicos sobreagregados (así como condiciones crónicas de base) pueden volver el cuadro más complejo y confuso. Los porcentajes reportados para cada síntoma o manifestación se distribuyen en rangos muy amplios y es difícil conciliar los datos de múltiples grupos de investigadores. No hay igual incidencia de neuro-COVID entre casos leves, pacientes en servicios de hospitalización general o en Cuidados Intensivos. Por todo lo anterior se ha sugerido que cada centro de investigación desarrolle sus propias estadísticas y bases de datos a nivel local<sup>17</sup>.

**Tabla 2**

<b>Síntomas Neuro-COVID-19 en El Salvador (n=170)</b>		
<b>Síntoma</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Cefalea</b>	84/170	49.4
<b>Hiporexia</b>	69/170	40.6
<b>Fatiga</b>	78/170	45.9
<b>Distimia/depresión</b>	38/170	22.3
<b>Delirium</b>	6/170	3.5
<b>“Niebla mental”</b>	3/170	1.8
<b>Mareo/vértigo</b>	34/170	20.0
<b>Anosmia/hiposmia</b>	74/170	43.5
<b>Disgeusia</b>	62/170	36.5
<b>Cualquier síntoma neurológico</b>	144/170	84.7%

Fuente: Encuesta COVID-19 El Salvador, Villarroel et al. Pendiente de publicación.  
 Nota: Algunos autores incluyen las mialgias entre los síntomas neurológicos En esta serie se presentó en el 40% de casos (n=68).

**Adendum.**

**Anosmia/disgeusia: Comentarios desde la perspectiva de la otorrinolaringología.**

**Carolina Vásquez de Aparicio.**

Existe una nueva evidencia de la pérdida del sentido del olfato como síntoma de la infección por SARS-CoV-2. En marzo del 2020, la ENT UK (Asociación Británica de Otorrinolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello) ha afirmado que “existe buena evidencia de que un número significativo de pacientes con infección comprobada por COVID-19 han desarrollado anosmia/hiposmia” (en Alemania dos tercios de los casos, en Corea del Sur se reporta en un 30% de pacientes). La Sociedad de

Rinología Europea también sugirió una recomendación sobre la "pérdida del olfato", como una parte importante de los síntomas del paciente con COVID-19 (estimando una incidencia de 20-60%). La pérdida del olfato puede ser el síntoma de presentación antes que tos, fiebre o disnea) y debe considerarse COVID-19 también en pacientes con pérdida olfatoria de aparición repentina.

La anosmia post viral es una de las principales causas de pérdida del sentido del olfato en adultos, dando cuenta de hasta un 40% de los casos de anosmia. Se sabe que hay más de 200 virus diferentes causantes de infecciones del tracto respiratorio y los virus del resfriado común son bien conocidos por causar pérdidas olfatorias post infecciosas.

A partir del 23 de abril de 2020, los CDC (los Centros para el Control y prevención de Enfermedades de Estados Unidos) han actualizado "nueva pérdida del gusto u olfato" a la lista completa de síntomas de la COVID-19 (secreción nasal y estornudos todavía no han sido incluidos). Estos síntomas de COVID-19 pueden aparecer de 2 a 14 días después de la exposición al virus: Fiebre, tos, falta de aire o dificultad para respirar, escalofríos, temblores repetitivos con escalofríos, dolor muscular, dolor de cabeza, dolor de garganta y los nuevos, pérdida del gusto y/ o del olfato.

La disfunción olfativa es común, la prevalencia en la población general antes de la pandemia de COVID-19 sugieren que el 19.1% de los adultos (80% en personas mayores de 75 años) sufren pérdida total o parcial de la olfacción. Un metaanálisis demostró pérdida del olfato en 55% (intervalo de confianza 95%) de pacientes con COVID-19. Una encuesta en línea basada en un cuestionario descubrió que, la pérdida del olfato suele ser grave y repentina al inicio, pero transitoria en la mayoría de los pacientes, aunque el 10.6% de los pacientes no mostró mejoría al mes. Por lo anterior es aconsejable comprobar la infección por COVID-19, ya sea por reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) si se presentase dentro de los 7-10 días de la aparición de los síntomas) o serología (si se presenta después de 10 días). La excepción son los pacientes que presentan pérdida del olfato, inexplicable con síntomas neurológicos, o aquellos con más de seis semanas de anosmia.

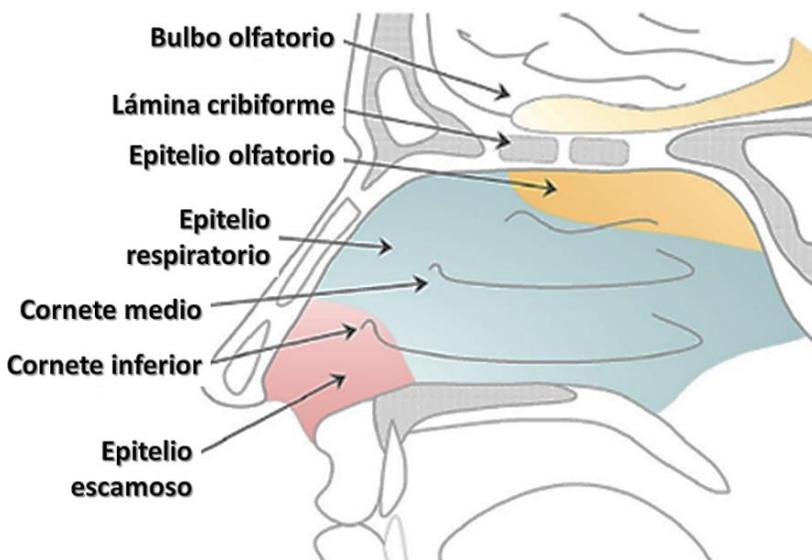
Un estudio multicéntrico europeo reveló datos interesantes: el 85.6% de los pacientes con COVID-19 informaron la pérdida de olfato.

Además, este es el primer estudio que podría identificar la disgeusia (pérdida del gusto) como una presentación clínica significativa en pacientes COVID-19. El estudio también sugirió que una particular combinación de síntomas (pérdida del gusto y olfato, fiebre, tos, fatiga, diarrea, dolor y pérdida de apetito) se puede utilizar para predecir el diagnóstico de COVID-19.

### **Mecanismos de pérdida olfativa neurosensorial en pacientes con COVID-19.**

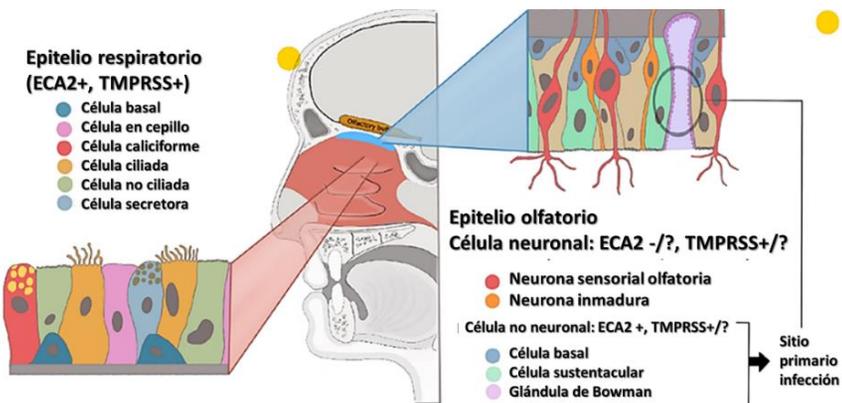
Muchos virus realizan cambios transitorios en la percepción del olor, debido a respuestas inflamatorias. Pérdida del olfato (hiposmia o anosmia) se ha informado en infecciones previas por coronavirus (SARS y otros), pero fue una ocurrencia bastante rara. Curiosamente, la pérdida del olfato podría presentarse en COVID-19 sin otros síntomas de coriza o nasales importantes. El daño directo del virus en el receptor olfatorio neuronal ubicado en el epitelio olfatorio llevaría a la producción excesiva o descontrolada de células inmunitarias y citoquinas.

El epitelio nasal se puede dividir en respiratorio y olfativo neurosensorial, un epitelio que se regenera continuamente; tiene estructura multicapa que contiene células neuronales y no neuronales (ver Figura 2).



**Figura 2.** Macroanatomía nasal y tipos de epitelio.

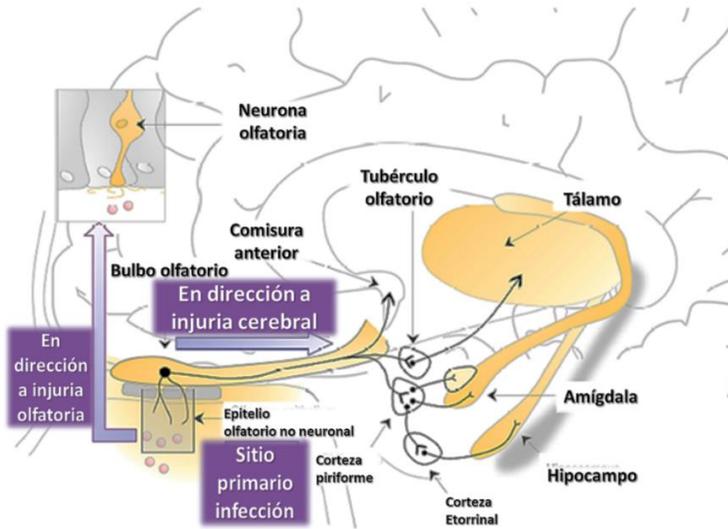
Butowt R y colaboradores revisaron estudios que sugieren fuertemente la expresión de ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina tipo 2) en el epitelio olfativo no neuronal pero todavía no hay evidencia clara para mostrar la expresión en el epitelio olfatorio neuronal (ver Figura 3). Han propuesto que la infección primaria de los tipos de células neuronales posiblemente contribuya a la anosmia en COVID-19. La infección local de las células de soporte y vascular, los pericitos, conduce a respuestas y efectos inflamatorios significativos que podría alterar la función de las neuronas sensoriales olfativas o del bulbo olfatorio. El daño de las células de apoyo puede influir indirectamente en la señalización desde las neuronas sensoriales olfativas hasta el cerebro. En modelos de ratón, el daño de las células de la glándula de Bowman puede difundir el daño arquitectónico a todo el epitelio olfativo.



**Figura 3:** Epitelios nasales y expresión de ECA2 y TMPRSS2.

**Clave:** ECA-2 (enzima convertida de angiotensina tipo 2), TMPRSS2: proteasa serina de proteína transmembrana.

Nueva evidencia muestra que el SARS-CoV-2 ingresa a las células olfativas no neuronales, y posiblemente se dirige a la vía axonal vesicular. Basado en otra hipótesis, el SARS-CoV-2 puede pasar de células epiteliales olfativas no neuronales directamente al líquido cerebrospinal, el líquido encierra los haces de nervios olfatorios. Después de esto el virus se propagará a la mayor parte del cerebro, incluido bulbo raquídeo en el tallo cerebral, centro para la respiración y circulación (ver Figura 4).



**Figura 4:** Dispersión de infección por SARS-CoV-2 desde puerta de entrada nasal.

### Disfunción del gusto en COVID-19.

La sensación de sabor incluye una mezcla de componentes que miden el olor, el sabor, la temperatura y la textura del olor. Cada uno de estos compuestos sensoriales se estimulan por separado para crear un sabor único cuando tomamos una comida. La prevalencia general de la disfunción gustativa es menos frecuente que la disfunción olfativa, pero en función que cuando los pacientes reportan "pérdida del gusto" se refieren comúnmente a la disfunción olfativa retro nasal.

Hay algunos estudios que muestran una alta expresión de ECA-2 en la mucosa de la cavidad oral y las células epiteliales de la lengua, por lo cual otra posibilidad es que el SARS-CoV-2 pueda tener un efecto sobre las papilas gustativas o receptores directamente. Siguiendo un estudio de la Universidad de San Diego, que validó la pérdida del olfato y gusto como un indicador potencial de SARS-CoV-2, se reportan hallazgos que pronostican una enfermedad leve a moderada, y que serían indicadores tempranos que pudieran ayudar a evitar una hospitalización. Si una persona infectada pierde el olfato es mas frecuente que experimente otros síntomas leves, sin tomar otros factores de riesgo. Pacientes que fueron hospitalizados para tratamiento de COVID-19 reportaron significativamente menos anosmia y digeusia. Si el SARS-COV-2 se concentra en la vía aérea superior, donde impacta la función olfatoria, el resultado de la infección resultante es menos severo, disminuyendo el efecto de la respuesta inmune, falla respiratoria y hospitalización;

esto es hipotético pero también es similar al concepto teórico de la acción de las vacunas... a menor dosis y en sitio distante de inoculación, la persona puede generar una respuesta inmune, sin una infección severa.

### **Tratamiento.**

Las Guías ARIA (Rinitis Alérgica y su Impacto sobre el Asma) y la EAACI (Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica) coinciden en que el valor de prescribir sprays contra la anosmia debido a la infección por SARS-CoV-2 todavía es una pregunta sin respuesta. Además, sugieren que el corticosteroide intranasal puede continuarse en rinitis alérgica a la dosis recomendada, pero no se recomendarían corticosteroides intranasales locales para pacientes con infección por COVID-19. Por su parte la ENTUK (Asociación Británica de Otorrinolaringología-Cirugía de Cabeza y Cuello) tampoco recomienda prescribir corticosteroides (tanto nasales como sistémicos) en pacientes con pérdida repentina del olfato.

En cuanto a manejo no farmacológico, el entrenamiento olfativo lo realizan los propios pacientes, dos veces al día durante 12 semanas, exponiéndose a olores intensos: alcohol, rosa, eucalipto, citronela, limón, y clavo. El entrenamiento olfativo creciente puede durar hasta 56 semanas, cambiando olores, para promover mayor éxito de este tratamiento.

### **Lecturas recomendadas.**

UC San Diego Health: Loss of smell associated with milder clinical course in COVID-19.

## **3. NEUROCOVID: AFECCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO Y DE LA PLACA NEUROMUSCULAR.**

Se han reportado picos epidemiológicos de enfermedad neuromuscular (ENM) durante la pandemia, pero la etiopatogenia no es clara, posiblemente estos síntomas se ven eclipsados por las manifestaciones sistémicas.

La Tabla 3 resume estas complicaciones neuromusculares.

**TABLA 3**

<b>Posibles complicaciones neuromusculares de COVID-19</b>
<b>1. Riesgo de nueva enfermedad neuromuscular</b>
<p>Síndrome de Guillain-Barré  Miositis  Miopatía/polineuropatía del paciente crítico</p>
<b>2. Riesgo de exacerbación ENM conocida o desenmascaramiento de dolencia no reconocida</b>
<p>Atrofia muscular espinal (AME)  Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)  Neuropatía sensorial y motora desmielinizante adquirida multifocal (MADSAM)  Neuropatía motora multifocal (MMN)  Miastenia gravis  Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS)  Esclerosis lateral amiotrófica  Neuropatías hereditarias  Distrofias musculares, miopatías congénitas, metabólicas o mitocondriales</p>
<b>3. Riesgos asociados con las terapias COVID-19 en pacientes con ENM autoinmune.</b>
<p>Mayor susceptibilidad de infección y riesgo de evolución más grave con inmunomoduladores/inmunosupresores  Reducción de eficacia de vacunas por drogas que interfieren con la inmunidad  Posible neuropatía inflamatoria: Síndrome de Guillain-Barre, plexitis, mononeuritis  Neuropatía y miopatía tóxicas por antimaláricos  Efectos adversos de lopinavir/ritonavir y remdesivir</p>

Deben ajustarse las prácticas clínicas para atender a pacientes con ENM y sus complicaciones, sin olvidar prevenir la propagación de COVID-19; la educación continua debe hacerse a través de este tipo de publicaciones, promocionadas por colegas especialistas, en formato multidisciplinario. Respecto a los pacientes, se les educa en cómo reducir el riesgo de infección y se les individualiza dependiendo de la ENM específica, edad, comorbilidades y el tipo de terapia inmune prescrita.

Resulta intuitivo esperar que puede haber mayor riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con ENM e inmunosupresión con compromiso de la deglución y la respiración. El consejo principal para todos los pacientes y sus cuidadores es reducir el riesgo de contraer el

virus a través del distanciamiento social y lavado de manos, pero el aislamiento más estricto enfatizarse en pacientes más comprometidos.

En la Tabla 4 se evalúa el perfil de riesgo asociado a COVID-19 para algunas dolencias específicas.

**Tabla 4**

<b>Riesgo de COVID-19 por enfermedad neuromuscular</b>		
<b>Trastorno</b>	<b>Riesgo curso severo COVID-19</b>	<b>Comentarios</b>
<b>Enfermedad motoneurona</b>	Moderado/elevado	Alto riesgo en casos severos con ventilación no invasiva o invasiva, con comorbilidades
<b>Neuropatías</b>		
<b>Heredadas</b>	Gravedad variable	Alto riesgo con afectación autonómica o afectación cardíaca (amiloidosis), escoliosis con afectación respiratoria
<b>Inmunomediadas</b>	Gravedad variable	Relacionado con el grado de efecto inmunosupresor y compromiso bulbar y respiratorio
<b>Idiopática Nutricional Tóxica</b>	Bajo	No evidencia aparente
<b>Patologías de la unión neuromuscular</b>		
<b>Síndrome miasténico Eaton-Lambert</b>	Gravedad variable	Debe de considerarse malignidad subyacente y quimioterapia
<b>Miastenia gravis generalizada</b>		Relacionado con grado de debilidad bulbar y respiratoria y terapia inmunosupresora
<b>Síndromes miasténicos congénitos</b>		Inicio en adultos, estable >10 años sin compromiso bulbar y/o respiratorio es probable que el riesgo sea bajo.  Actual activa, o posible con mutación genética con afección bulbar y/o respiratoria: riesgo elevado.
<b>Muscular</b>		
<b>Hereditaria</b>	Gravedad variable	Riesgo relacionado con grado de afección bulbar/respiratoria y comorbilidades
<b>Inflamatoria Inmunomediado</b>		Depende de la terapia inmunosupresora

En conclusión, la pandemia de COVID-19 ha demostrado ser de rápida propagación, de importante letalidad, sobrecarga los sistemas de salud y puede poner en riesgo severo a pacientes con trastornos neuromusculares; ha obligado a la reorganización de las clínicas neurológicas y comprometido la vigilancia y educación de muchos

enfermos. Se requiere discutir las estrategias de evaluación y mitigación del riesgo para pacientes con preexistencia de ENM, orientación para el manejo de inmunosupresores/inmunomoduladoras y orientación práctica sobre telemedicina.

## REFERENCIAS.

1. Tancheva L, Petralia MC, Miteva S, Dragomanova S, Solak A, Kalfin R, Lazarova M, Yarkov D, Ciurleo R, Cavalli E, Bramanti A, Nicoletti F. Emerging Neurological and Psychobiological Aspects of COVID-19 Infection. *Brain Sci.* 2020 Nov 12;10(11):E852. doi: 10.3390/brainsci10110852. PMID: 33198412.
2. Helbok, R.; Chou, S.H.Y.; Beghi, E.; Mainali, S.; Frontera, J.; Robertson, C.; Fink, E.; Schober, M.; Moro, E.; McNett, M.; et al. NeuroCOVID: It's time to join forces globally. *Lancet Neurol.* 2020, 19, 805–806.
3. The Lancet Neurology, The neurological impact of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020, 19, 471.
4. Mishra, R.; Banerjee, A.C. Neurological Damage by Coronaviruses: A Catastrophe in the Queue! *Front. Immunol.* 2020, 11, 2204.
5. Moriguchi, T.; Harii, N.; Goto, J.; Harada, D.; Sugawara, H.; Takamino, J.; Ueno, M.; Sakata, H.; Kondo, K.; Myose, N.; et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* 2020, 94, 55–58.
6. Paniz-Mondolfi, A.; Bryce, C.; Grimes, Z.; Gordon, R.E.; Reidy, J.; Lednicky, J.; Sordillo, E.M.; Fowkes, M. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.* 2020, 92, 699–702.
7. Buzhdygan, T.P.; DeOre, B.J.; Baldwin-Leclair, A.; McGary, H.; Razmpour, R.; Galie, P.A.; Potula, R.; Andrews, A.M.; Ramirez, S.H. The SARSCoV2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in vitro models of the human blood–brain barrier. *bioRxiv* 2020, 146, 105131. Davies, J.; Randeve, H.S.; Chatha, K.; Hall, M.; Spandidos, D.A.; Karteris, E.; Kyrou, I. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol. Med. Rep.* 2020, 22, 4221–4226.
8. Netland, J.; Meyerholz, D.K.; Moore, S.; Cassell, M.; Perlman, S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human ACE2. *J. Virol.* 2008, 82, 7264–7275.
9. Mesci, P.; Macia, A.; Saleh, A.; Martin-Sancho, L.; Yin, X.; Snethlage, C.; Avansini, S.; Chanda, S.K.; Muotri, A. Sofosbuvir protects human brain organoids against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.
10. Ramani, A.; Müller, L.; Ostermann, P.N.; Gabriel, E.; Abida-Islam, P.; Müller-Schimmann, A.; Mariappan, A.; Goureau, O.; Gruell, H.; Walker, A.; et al. SARS-CoV-2 targets cortical neurons of 3D human brain organoids and shows neurodegeneration-like effects. *bioRxiv* 2020.
11. Lahiri, D.; Ardila, A. COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus* 2020, 12.
12. Lucas, S.M.; Rothwell, N.J.; Gibson, R.M. The role of inflammation in CNS injury and disease. *Br. J. Pharmacol.* 2006, 147, S232–S240.

13. Ming, Y.; Qiang, L. Involvement of Spike Protein, Furin, and ACE2 in SARS-CoV-2-Related Cardiovascular Complications. *SN Compr. Clin. Med.* 2020, 2, 1103–1108.
14. Skinner, D.; Marro, B.S.; Lane, T.E. Chemokine CXCL10 and Coronavirus-Induced Neurologic Disease. *Viral Immunol.* 2019, 32, 25–37.
15. Needham EJ, Chou SH, Coles AJ, Menon DK. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit Care.* 2020 Jun;32(3):667-671. doi: 10.1007/s12028-020-00978-4. PMID: 32346843; PMCID: PMC7188454.
16. Mao, L.; Wang, M.; Chen, S.; He, Q.; Chang, J.; Hong, C.; Zhou, Y.; Wang, D.; Li, Y.; Jin, H.; et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. *medRxiv* 2020, 77, 683–690.
17. Román, Gustavo C et al. “The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries.” *Journal of the neurological sciences* vol. 414 (2020): 116884. doi:10.1016/j.jns.2020.116884.
18. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* 2020 Aug;296(2):E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32228363; PMCID: PMC7233386. Yan-Chao Li et al. *J Med Virol.* 2020;10:1002.



**Hugo Villarroel-Ábrego.**  
**Silvia Patricia Lemus.**  
**Nelson Ulises Bonilla.**  
**Ana Camila Flores-Ventura.**

**Panel asesor:**  
**Napoleón Arce-Galdámez.**  
**María Eugenia Menjívar de Ramos.**  
**Jorge Castaneda.**  
**Walter John Herrera-Ruaj.**

## **1. GENERALIDADES.**

Desde el inicio de la pandemia resultó evidente que muchos pacientes con COVID-19 desarrollaban síntomas y complicaciones cardiocirculatorias, directas e indirectas causales de mayor morbimortalidad y, además, pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) que contraían COVID-19 mostraban una peor evolución; se ha demostrado un incremento del quintuple de la tasa de mortalidad entre cardiópatas (10.5%) versus no cardiópatas (2.3%) que cursan con la enfermedad<sup>1,2</sup>. Hay dos preocupaciones concretas al respecto:

- Daño agudo (citotoxicidad) inducido directa o indirectamente por el SARS-CoV-2, con complicaciones mecánicas y eléctricas: síndromes coronarios, valvulopatía, falla ventricular, compromiso pericárdico y/o trastornos del ritmo;
- La posibilidad de ulterior desarrollo de cardiomiopatía y falla cardíaca, en pacientes aparentemente recuperados que nunca presentaron signos de miocarditis pero con presencia viral en miocardio, sometido por tanto a inflamación e injuria persistentes.

Diferentes tipos de afectación han sido descritos en pacientes hospitalizados<sup>3</sup>:

- Trastornos de contractilidad, miocarditis aguda (7-17%) e insuficiencia cardíaca congestiva 24%;

- Arritmias cardíacas, incluyendo paro cardíaco;
- Enfermedad pericárdica;
- Insuficiencia vascular, incluyendo síndrome coronario agudo y otras complicaciones trombóticas (31%).

Gran porcentaje de pacientes con formas graves de enfermedad era de edad más avanzada que los pacientes con casos leves, presentando, además, mayor cantidad de comorbilidades, destacando las cardíacas. En una serie de casos de pacientes con COVID-19 ingresados en 12 hospitales en la ciudad de Nueva York, Long Island y el condado de Westchester, Nueva York, dentro del Sistema de salud de Northwell<sup>3</sup>, se incluyó a todos los pacientes con casos confirmados por test molecular (RT-PCR: transcriptasa reversa de la reacción en cadena de polimerasa) hospitalizados secuencialmente entre 1 de marzo de 2020 y 4 de abril de 2020, incluidas esas fechas; se recolectaron datos de 5,700 pacientes, que promediaron 63 años, con porcentaje de 39.7% de mujeres. Las comorbilidades más comunes fueron hipertensión (56.6%), obesidad (41.7%) y diabetes (33.8%); estas tres condiciones son factores mayores de riesgo cardíaco, coronario, renal y vasculo-cerebral.

Un metaanálisis de 6 estudios con 1,527 pacientes con COVID-19 analizó la prevalencia de ECV e informó que las cifras para hipertensión arterial, enfermedad cardíaca-cerebrovascular y diabetes eran 17.1%, 16.4% y 9.7%, respectivamente<sup>4</sup>. La edad avanzada, diabetes y ECV son marcadores de disfunción inmunológica y se relacionan con el pronóstico de la infección. Un estudio de cohorte de Siddiqi HK et al<sup>5</sup> estimó que 7-17% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentaron injuria miocárdica aguda, más común en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI): 22.2% vs 2.0% ( $p < 0.001$ ) y en aquellos que murieron: 59% vs 1% ( $p < 0.0001$ ). La infección por COVID-19 podría gatillar mecanismos únicos a este patógeno, contribuyendo a ECV.

Pacientes con distrés respiratorio agudo por COVID-19, con hipoxemia, tienen alta probabilidad de injuria miocárdica aguda, definida como aumento de troponina  $> p99$  (percentil 99) del límite superior de referencia<sup>6</sup>, cambios en el electrocardiograma y anormalidades ecocardiográficas: Esto se asocia a enfermedad más severa y peor pronóstico. La incidencia de esta injuria miocárdica es muy variable entre series, con un rango entre 7-23%, como se detalla en la Tabla 1.

Un análisis postmortem de los corazones de 39 pacientes con COVID-19 principalmente severo (Linder *et al*) demostró signos de replicación viral en células intersticiales y/o macrófagos en 24 casos, pero sin necesariamente evidencia de inflamación o de miocarditis fulminante; no se detectó entrada del virus a los miocitos, lo que sugiere mecanismos fisiopatológicos diferentes a los de otras enfermedades virales. De los 24 corazones con presencia de SARS-CoV-2, en 16 la carga viral fue >1,000 copias por µg de RNA, un valor calificado como “sustancial”; la expresión de citocinas inflamatorias estaba incrementada pero no se detectaron infiltrados celulares inflamatorios ni alteraciones de los conteos leucocitarios. Las consecuencias a largo plazo de estas elevadas cargas virales en el miocardio de pacientes sobrevivientes de COVID-19 podrían tener consecuencias aún desconocidas por el breve lapso de contacto del coronavirus-19 con el hospedero humano.

**Tabla 1**

<b>INCIDENCIA DE LESIÓN MIOCÁRDICA EN COVID-19</b>			
<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>n</b>	<b>Injuria cardíaca (%)</b>
<b>Yang et al<sup>7</sup></b>	Retrospectivo	52	23%
<b>Lippi et al<sup>6</sup></b>	Metaanálisis	341	8-12%
<b>Huang et al<sup>8</sup></b>	Retrospectivo	41	12%
<b>Ruan et al<sup>9</sup></b>	Retrospectivo	150	7%
<b>Wang et al<sup>10</sup></b>	Retrospectivo	138	7.2%
<b>Zhou et al<sup>11</sup></b>	Retrospectivo	171	17%

Las consecuencias cardíacas de COVID-19 a mediano plazo comienzan a vislumbrarse con los resultados del equipo de Valentina Puntmann, del Hospital Universitario de Hamburgo, Alemania, que estudió recientemente con resonancia magnética cardíaca (RMC) a 100 pacientes adultos, sin historia de cardiomiopatía o falla cardíaca, recientemente recuperados de COVID-19 con diferentes grados de severidad (casos confirmados por test molecular RT-PCR, dos tercios asintomáticos o con síntomas leves a moderados)<sup>12</sup>. Edad promedio: 49 años; género: 47% del sexo femenino. Estos casos fueron comparados

con 50 voluntarios aparentemente sanos con factores de riesgo ajustados a la población estudiada y otros 50 sujetos ajustados para género y edad. Se detectaron anomalías de laboratorio y RMC en el 78% de pacientes, con diferencia estadísticamente significativa respecto a los controles ( $p < 0.001$ ).

Entre los hallazgos más relevantes, destacan:

- Disfunción ventricular residual, con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) versus sujetos control (4-5% menor versus controles).
- Mayores volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo (6-11 ml mayor);
- Aumento de índice de masa ventricular izquierda: (4-6  $g/m^2$  mayor);
- Mayores valores de troponina T y mayor prevalencia de niveles  $\geq 3$  pg/mL (71% versus 11 y 31% en ambos grupos de sujetos control);
- Fibrosis y signos inflamatorios, que correlacionaron con elevaciones de troponina T de alta sensibilidad, aún semanas después de la recuperación clínica: edema, cicatrización, derrame pericárdico, representados por prolongación de los T1 y T2 de miocardio nativo.

Algunos pacientes tenían hipertensión arterial, diabetes o enfermedad coronaria; la mayoría se manejó en su hogar, pero el grado de inflamación tisular fue similar en magnitud y extensión entre pacientes graves que requirieron hospitalización y los casos de manejo en el hogar.

Las preguntas que resultan obvias por el momento son:

- ¿Cuántos pacientes recuperados desarrollarán falla cardíaca u otras complicaciones por cardiopatía?
- ¿Cuándo sería el momento ideal para indicar RMC?
- En qué pacientes debería estar indicado el estudio de RMC?
- ¿Podrían utilizarse técnicas de imagen alternativas, por ejemplo ecocardiografía de strain complementada con biomarcadores?
- La detección precoz de la carditis permitiría la administración de alguna terapia específica? Si esto es posible, ¿cuál sería esa terapia cardioprotectora?
- ¿Tendrá algún valor la rehabilitación cardíaca en pacientes que han sufrido de grave compromiso estructural posterior a COVID-19?

## 2. FISIOPATOLOGÍA.

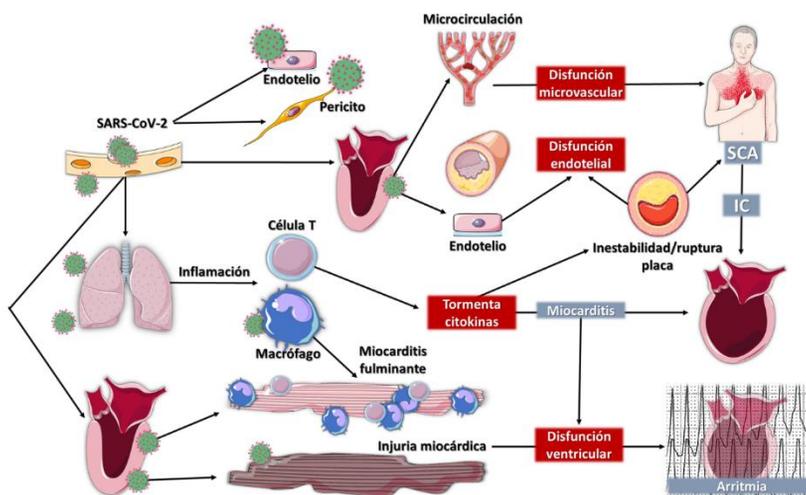
Se postula un esquema/hipótesis de lesión cardíaca generada por COVID-19, en el que existirían cuatro mecanismos de daño:

- Mediado por la enzima convertasa de angiotensina tipo 2 (ECA-2): disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona;
- Inducido por hipoxia, con aumento de estrés oxidativo, acidosis intracelular y disfunción mitocondrial;
- Injuria microvascular: hipoperfusión, aumento de permeabilidad, vasoespasmo.
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS); inflamación descontrolada.

De una serie de 150 pacientes con COVID-19 con 68 muertes, el 7% se atribuyó a miocarditis con insuficiencia circulatoria (choque cardiogénico); esas muertes y/o los casos más graves estuvieron relacionados con mayor carga viral y hallazgo de infiltrado inflamatorios mononucleares en el tejido miocárdico<sup>9</sup>.

El receptor hospedero para el coronavirus 19 es la ECA-2, altamente expresada en los miocitos cardíacos y el endotelio vascular<sup>13</sup>. El SARS-CoV-2 induce internalización y regulación a la baja de la expresión de ECA-2 en la superficie celular, lo cual podría potenciar daño cardíaco por deficiencia en la síntesis de las cardioprotectoras angiotensina 1-7/1-9 (ya defectuosa en diabéticos y pacientes con aterosclerosis); en contraposición, aumenta la expresión de angiotensina II (Ag II) y del receptor tipo 1 para angiotensina II (ATR<sub>1</sub>), generando disfunción endotelial, liberación de citocinas, inflamación y trombosis. El efecto final es la exacerbación de enfermedad cardiovascular subyacente o aparición de nuevos síntomas cardíacos.

En la Figura 1 se esquematiza en detalle todo el complejo proceso por el que, además del efecto citotóxico directo del virus, la tormenta de citocinas generada por células mononucleares puede generar miocarditis aguda, pero también disfunción ventricular por efecto cardiopresor directo; la disfunción endotelial promueve inestabilidad con eventual ruptura de placas ateroscleróticas en sitios clave. Esta misma disfunción, pero a nivel microvascular, puede llevar a trombosis y contribuir a eventos isquémicos sin compromiso de las grandes arterias coronarias epicárdicas (ver Figura 1).



**Figura 1.** Mecanismos de lesión cardíaca en COVID-19. Ver explicación en el texto. Modificado de *ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic*<sup>12</sup>. Se han empleado imágenes del Slide Set de Servier Medical Art.

Las consecuencias clínicas, pueden resumirse en dos grandes categorías<sup>14</sup>

- Disfunción eléctrica;
- Disfunción mecánica.

## 2.1 Disfunción eléctrica.

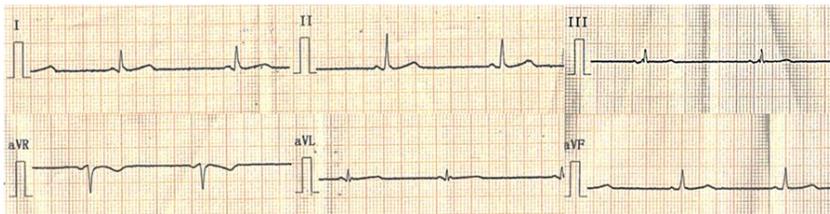
En COVID-19 se ha descrito una amplia gama de arritmias, muchas de ellas sintomáticas, especialmente en pacientes internados en Cuidados Intensivos<sup>15</sup>, especialmente fibrilación auricular<sup>16</sup>. La frecuencia varía entre series, pero se reportan palpitaciones en 7.3% de pacientes de un estudio hecho en Hubei<sup>15</sup> y hasta 16.7% para Wang et al<sup>10</sup>. Una serie extensa (700 pacientes) reportada por Bhatla et al describe 53 eventos arrítmicos graves (bradiarritmias, fibrilación atrial, taquicardia ventricular no sostenida) y fatales (9 paros cardíacos)<sup>16</sup>.

Puede haber arritmia secundaria a las siguientes causas:

- Lesión miocárdica inflamatoria por citocinas (en especial bradicardia sinusal, , reportada por Bhatla<sup>16</sup> en 1.3% de casos ver ejemplo en Figura 2);

- Estrés neurohormonal (catecolaminas);
- Desbalance electrolítico: hipokalemia, hipomagnesemia;
- Disfunción del SRAA por activación de proteinkinasa, NADPH oxidasa, aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y aumento de calcio sarcoplásmico;
- Hipoxemia por neumopatía;
- Medicamentos (antimaláricos, azitromicina, lopinavir/ritonavir: prolongan el intervalo QT).

Otras causas incluyen disfunción de canales iónicos y activación de inflamomas por proteínas virales (esto último vinculado a fibrilación atrial).



**Figura 2.** Electrocardiograma durante hospitalización de un paciente con neumonía COVID-19 y con cardiopatía aguda por citocinas. FC de 45/minuto; el paciente no recibía fármacos bradicardizantes. De la colección personal del Dr. Hugo Villarroel-Ábrego.

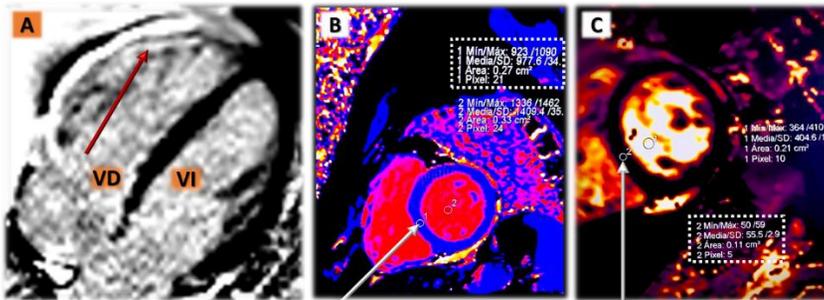
## 2.2 Disfunción mecánica.

### 2.2.1 Pericardio<sup>17</sup>.

La elevación de la angiotensina II facilita una cascada inflamatoria vía el factor de transcripción nuclear kappa-beta (NF-KB), incrementando niveles de interleucina 6 (IL-6), TGF- $\beta$  y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y promoviendo serositis y fibrosis, que se expresan clínicamente como pericarditis, que puede evolucionar a derrame. La perimicarditis ha sido también reportada, presentándose con fiebre, dolor torácico e hipotensión severa. El diagnóstico se sospecha por clínica y se confirma con estudios de imágenes porque puede traslaparse fácilmente con los síntomas típicos del COVID-19 sin compromiso cardíaco, al menos clínico. La tamponada cardíaca es rara, pero ha sido reportada.

### 2.2.2 Miocarditis, falla cardíaca aguda, cardiomiopatía de estrés (síndrome Takotsubo) y choque cardiogénico<sup>13,14</sup>.

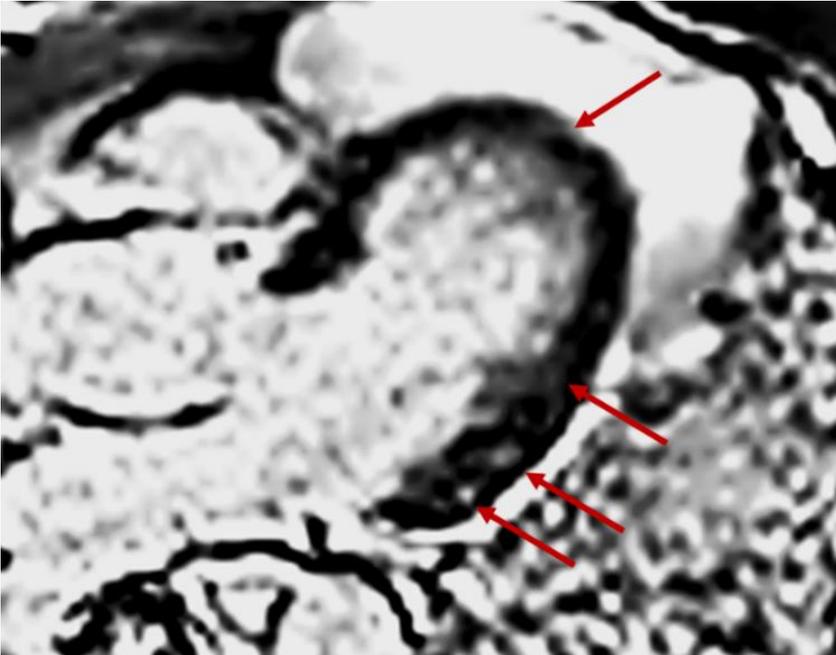
El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es el responsable de la disfunción mecánica, como parte de la respuesta inmune del huésped contra el virus. Las citocinas facilitan la liberación de ROS, óxido nítrico endógeno y aniones superóxido. Proteínas moleculares asociadas a “daño” (DAMP’s) como las “*heat shock*”, *high-mobility group box 1* (HMGB1), histonas, y lipoproteínas oxidadas se liberan del miocardio lesionado, con adicional activación de la respuesta inflamatoria y mayor injuria de los miocitos, un círculo vicioso que lleva a cardiomiopatía COVID-19 inducida por citocinas (ver Figura 3). En la Figura 4 se exhiben imágenes de resonancia magnética de otro caso de COVID-19 con extensas áreas de fibrosis miocárdica, detectadas por el reforzamiento tardío (con gadolinio) en parches.



**Figura 3.** Estudio de resonancia magnética cardíaca en un paciente sin patologías previas, con cardiomiopatía COVID-19, hipertensión pulmonar y disfunción subaguda sistólica ventricular izquierda. Panel A: Reforzamiento tardío intramural de la pared libre del ventrículo derecho. Paneles B y C: Se descartan patología infiltrativa (secuencias T1) y edema miocárdico (secuencias T2), confirmando que el caso se trata de una falla izquierda por citocinas.

- La infiltración de células *natural killer* (NK), macrófagos y linfocitos tiene efecto protector, pero si funcionan de modo hiperactivo pueden agravar la cardiomiopatía; las biopsias evidencian infiltrado mononuclear con lesión focal o difusa.
- La hipoxia tisular, con el incremento de calcio citosólico, no solo genera arritmias, sino también compromiso mecánico.
- La infección aumenta la demanda cardiometabólica y, si hay hipoxia por neumopatía, se puede generar un desbalance de oferta/demanda; al agregar el componente inflamatorio pueden desencadenarse hipercoagulación, microtrombosis y ruptura de placas ateromatosas, isquemia y síndrome coronario agudo; se

requiere de troponinas, alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas para sellar el diagnóstico.



**Figura 4.** Resonancia magnética cardíaca, eje largo, posterior a contraste con gadolinio. Paciente masculino de 59 años afectado por COVID-19 que cursó con insuficiencia cardíaca leve. Se detectan parches de fibrosis (flechas) típicos de miocarditis viral.

La ruta de señalización Notch también promueve citocinas, facilita la infección por SARS-CoV-2 y juega un papel importante en el desarrollo de remodelado ventricular. Otros mecanismos de lesión incluyen apoptosis, disrupción de mecanismos translacionales de proteínas del huésped, pérdida de homeostasis celular y respuesta inmune desregulada:

- COVID-19 pueden causar cardiomiopatía takotsubo<sup>18</sup> por estrés emocional o físico, con aturdimiento miocárdico, en parte por descarga adrenérgica intensa y disfunción microvascular. Como es común que en estos casos haya elevación de biomarcadores y cambios de repolarización indistinguibles de los de obstrucción coronaria aguda, este diagnóstico exige demostración de la no existencia de lesiones ateromatosas coronarias potencialmente sospechosas con estudio angiográfico.

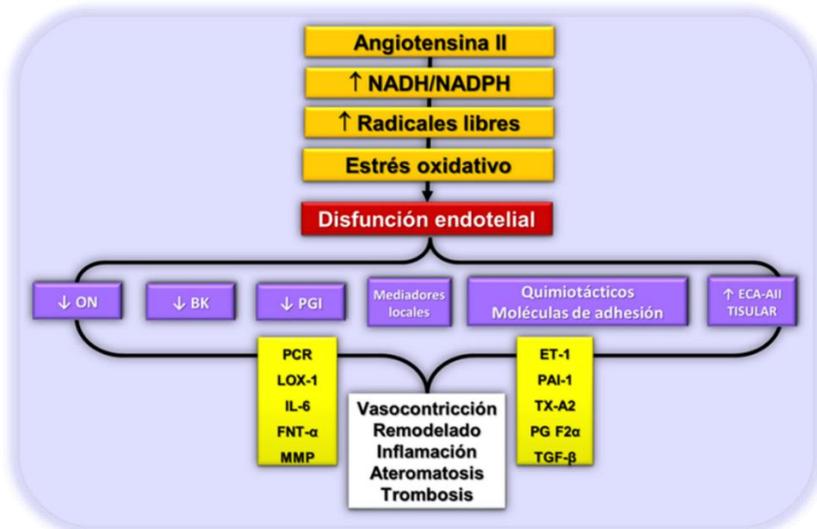
### 2.2.3 Válvulas cardíacas<sup>13</sup>.

ECA-2 se expresa ampliamente en los fibroblastos del estroma valvular, especialmente en el de la válvula aórtica; en COVID-19 también está regulado a la baja; hay sin embargo regulación al alza del eje angiotensina II-ATR<sub>1</sub>, que induce citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ], amplificador de IL-6), reclutamiento de macrófagos y otro ciclo de retroalimentación positiva de inflamación.

Se esperarían fibrosis y esclerosis valvular pero con ritmo de desarrollo más lento, como suele acontecer en las valvulopatías autoinmunes; por el momento el seguimiento de los casos existentes es demasiado breve como para plantear conclusiones firmes.

### 2.2.4 Patología vascular/hipertensión arterial<sup>14</sup>.

La desregulación de la Ag II estimula vasoconstricción e inflamación sistémica que agrava la hipertensión preexistente debido a disfunción endotelial y estrés oxidativo (ver Figura 5).



**Figura 5.** Efectos endoteliales de la sobreexpresión de la angiotensina II. Ver explicación en el texto. NADH: dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADPH: Nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato; ON: Óxido nítrico; BK: Bradikinina; PGI: Prostaciclina; ECA: Enzima convertasa de angiotensina; PCR: Proteína C reactiva; LOX-1: Receptor de LDL oxidado; IL-6: Interleucina 6; FNT- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa; MMP: Metaloproteinasas; ET-1: Endotelina 1; PAI-1: Factor inactivador del plasminógeno tisular tipo 1 ; TX-A2: Tromboxano A2; PG-F2 $\alpha$ : Prostaglandina F2 $\alpha$ , TGF- $\beta$ : Factor transformador de crecimiento tipo beta. Figura diseñada por Dr. Hugo Villarroel A.

Las ROS causan daño microvascular directo e interactúan con el óxido nítrico para formar peroxinitritos que inhiben la óxido nítrico sintetasa, reduciendo aún más la biodisponibilidad del mismo óxido nítrico; esta disponibilidad también se ve limitada por acción de los marcadores proinflamatorios como proteína C reactiva (PCR) y TNF- $\alpha$ .

### **2.2.5 Tromboembolismo.**

COVID-19 está asociado a muy frecuentes eventos macro y microtrombóticos arteriales y venosos. El fenómeno inflamatorio generalizado en COVID-19 lleva a activación de la síntesis de trombina desencadenado por fragmentos de DNA celular (activación de Factor XII), fosfatidil serina (activación de Factor IX) y factor tisular (síntesis de fibrina); también se ha descrito un aumento de la activación plaquetaria; a este proceso se le llama “inmunotrombosis”: se han detectado linfopenia y elevaciones de proteína C reactiva (PCR) e interleucina 6 (IL-6).

La lesión endotelial alveolar pulmonar con microtrombosis ha sido convincentemente demostrada en estudios histopatológicos de Carsana L et al<sup>19</sup>: 33 de 38 casos tenían trombos ricos en plaquetas en vasos arteriales pulmonares con <1 mm de calibre, pero son frecuentes también los casos de tromboembolismo pulmonar. La incidencia reportada de enfermedad trombótica venosa (ETV) por Middeldorp S et al<sup>20</sup> fue del 20% en un estudio de 198 pacientes hospitalizados, la mayoría en Cuidados Intensivos: embolismo pulmonar, 6.6%; trombosis venosa proximal, 7.1%; trombosis distal, 5.6%; extremidad superior: 0.5%; la mortalidad global fue de 19%.

Hay una constante elevación de los niveles de dímero D, que ya no es útil como herramienta de despistaje en enfermedad trombótica venosa, por lo que este diagnóstico debe sustentarse en elementos clínicos, gasométricos, ventilatorios y ecográficos, especialmente si no hay libre acceso a estudios de tomografía (angioTAC) o resulta muy difícil o imposible movilizarlos. Debe señalarse que la coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) es frecuentemente descrita como un síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID), pero un artículo de Connors JM et al<sup>21</sup> advierte sobre el fenómeno ya observado de que los episodios de sangrado no son frecuentes en CAC, por lo que no se llenan a plenitud los criterios de CID, en la que el sangrado es prominente por las alteraciones en la formación del trombo; se especula que en CAC podría haber un aumento de la síntesis de

trombina y un incremento de la fibrinólisis como mecanismos compensatorios: Esto es aún muy especulativo.

La hipercoagulación se ha documentado con frecuencia en COVID-19, debiéndose a la tormenta difusa de citokinas, niveles elevados de Ag II, endotelina-1, ROS, inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno tisular (PAI-1) , factor tisular y de la cascada extrínseca de la coagulación. En COVID-19 las citokinas, ROS y proteasas de los neutrófilos pueden dañar las uniones tipo *gap* y *junction* de las células endoteliales, de modo que pueden migrar al subendotelio; allí se desgranulan y liberan elastasas que provocan daño adicional a las uniones y a la capa endotelial. El suero entra en contacto con el tejido subendotelial y activa al factor Von-Willebrand, la adhesión plaquetaria y la cascada de coagulación; se incrementa el PAI-1, con aumento de depósito endotelial de fibrina y reducción de la trombolisis; este es un clima perfecto para la un estado protrombótico e hipercoagulable.

Se han documentado trombocitopenia, elevación de dímero D (71.4% de los pacientes que no lograron sobrevivir), prolongación del tiempo de protrombina y acortamiento del tiempo parcial de tromboplastina<sup>14</sup>.

### **3. PATRONES CLÍNICOS.**

#### **3.1 Miocarditis<sup>12,13</sup>.**

La lesión miocárdica (miocarditis) se presentan con 2 patrones:

- Lesión y disfunción miocárdica aguda;
- Lesión miocárdica que exacerba severidad de patología previa.

La incidencia real de miocarditis y choque cardiogénico es baja, la tasa de recuperación y el tratamiento específico aún no se determinan. Según los reportes de casos existe una forma de presentación de miocarditis fulminante (MF), con insuficiencia cardíaca aguda y alta mortalidad (40-70% según la serie); no fue mencionada aún en los Criterios de Dallas o en informes de *World Health Organization/Sociedad y Federación Internacional de Cardiología* dentro de la clasificación de miocardiopatías<sup>21</sup>. En China, la tasa de mortalidad se ve reducida con tratamiento agresivo con esteroides e inmunoglobulinas endovenosas y soporte mecánico de apoyo

(asistencia respiratoria mecánica, soporte ventricular, ya sea balón de contrapulsación aórtica, Impella o ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea).

**Conclusiones:**

- De los enfermos con COVID-19 y ECV, alrededor de 7% sufren miocarditis (22% de críticos).
- En la mente de los médicos tratantes siempre debe haber un alto índice de sospecha de lesión miocárdica en pacientes de UCI con probable COVID-19.
- En insuficiencia cardíaca de novo sospechar miocarditis.
- Presencia de arritmias ventriculares malignas y ascenso de troponina sugieren miocarditis.
- Parece prudente, en los casos de miocarditis fulminante, iniciar tratamiento con glucocorticoides, y terapia con inmunoglobulinas, de manera temprana. Cuando se requiera y se disponga del recurso, proporcionar soporte ventricular, inotrópico y mecánico. Esto se detallará en la sección sobre terapéutica en este mismo libro.

**3.2 Síndrome coronario agudo<sup>14,23,24</sup>**

Los casos con clínica de síndrome coronario agudo con obstrucción de vasos epicárdicos son secundarios a inestabilización de placas vulnerables preexistentes. Los síndromes sin lesiones coronarias obstructivas por lo general tienen compromiso respiratorio y hemodinámico severo (y alta mortalidad) sin posibilidad de realizar estudios de imagen cardiovascular para caracterizar daño miocárdico; especulamos con que algunos de ellos pueden deberse a miocarditis. En el contexto de hipoxia, inflamación y desorden neurohormonal son esperables arritmias, algunas potencialmente letales.

Propuestas, después de revisar la evidencia disponible:

- Reducir riesgo de propagación viral desde el primer contacto con el paciente, en la unidad de emergencias, o en el entorno fuera del hospital.
- Ideal hacer test de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), con o sin determinación de anticuerpos, antes de un procedimiento invasivo, como una cineangiografía.

- Diferenciar pacientes con clásico infarto miocárdico (IM) tipo 1 (por ruptura o erosión de placa ateromatosa) de pacientes COVID-19 con elevación de troponina y/o cambios de segmento ST del electrocardiograma, con síntomas respiratorios y dolor torácico, sin obstrucción vascular.
- No retrasar tratamiento adecuado de los pacientes con SCA de tipo IM con elevación del ST(STEMI), incluso si se confirma COVID-19. Pueden estar en inicio hemodinámicamente estables pero tienen riesgo de choque cardiogénico y complicación mecánica. La intervención percutánea coronaria sigue siendo tratamiento de elección siempre y cuando se disponga de sala de cateterismo cardiaco 7/24, de instalaciones adecuadas para recibir y dar seguimiento, de todas las medidas de seguridad para el personal de salud y demás pacientes hospitalizados. Si el tiempo objetivo no se puede cumplir y la fibrinólisis no está contraindicada, debería convertirse en terapia de primera línea solo si el IM tipo 1 es altamente probable.
- Retrasos en el tiempo de reperfusión (que no debe ser mayor de 120 minutos) pueden deberse a la negativa o temor de los pacientes a llamar a los números de emergencia, a llegada tardía de las ambulancias y/o retraso en tiempo de llegada al hospital por el estado de emergencia nacional, con sistemas de comunicación y traslado congestionados; la protección especial (PPE) de trabajadores sanitarios causa demoras adicionales. A medida que la pandemia se propaga, hay un período caracterizado por bajo número de SCA's, seguido de una fase de incremento de infartos ya evolucionados, con complicaciones mecánicas.
- En pacientes con NSTEMI (IM sin elevación de ST) detectar COVID-19 es prioridad; la mayoría no cursa con isquemia continua y responden bien al tratamiento médico.
- Manejar pacientes con NSTEMI de muy alto riesgo de acuerdo con guías para STEMI.
- Hacer evaluación pronóstica en pacientes con paro cardíaco fuera del hospital: es crucial evitar una intubación inútil (muy riesgosa) y considerar la estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante esta crisis, con recursos limitados. El umbral para llevar a UCI o sala de cateterismo depende de la capacidad del hospital y el estado clínico del paciente a su llegada.
- Usar con frecuencia tomografía (TAC) de tórax para confirmar neumonía porque permite la adquisición de imágenes cardíacas con valor diagnóstico en SCA; recordar que COVID-19 frecuentemente eleva troponinas, generando más confusión.

- La medicación en SCA NSTEMI debe seguir la práctica habitual. Hay interacciones entre los antivirales lopinavir/ritonavir y drogas cardiovasculares porque inhiben la acción del citocromo CYP3A4, pero de hecho ya no forman parte del armamentario de fármacos en los protocolos más recientes. Mientras estuvo en uso, el combo antirretroviral interfería con el uso de clopidogrel, ticagrelor y anticoagulantes orales directos como apixabán y rivaroxabán; influía, además, en el metabolismo de las estatinas y atorvastatina y rosuvastatina, que debían administrarse a la dosis más bajas posibles.
- Precaución extrema con procedimientos invasivos que generan aerosoles: reanimación, intubación, ecocardiografía transesofágica (tener en cuenta alternativas como la ecocardiografía transtorácica en serie, la TAC o la resonancia magnética cardíaca) y cualquier procedimiento durante el cual puedan inducirse vómitos.
- En síndromes coronarios crónicos (SCC), la priorización puede basarse en la estratificación del riesgo cardiovascular, teniendo en cuenta las implicaciones pronósticas de los síntomas y la presencia de una enfermedad coronaria crítica ya conocida, por estudios previos de coronariografía o angiotomografía, que incluya enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda o lesión proximal de la arteria coronaria descendente anterior.
- En caso de choque cardiogénico en paciente menor de 65 años no diferirse el uso de soporte circulatorio (balón de contrapulsación y/u oxigenación por membrana extracorpórea, ECMO). Los trasplantes cardíacos urgentes deberían programarse en cuestión de días y se dejarán los sistemas de asistencia ventricular como procedimientos de baja prioridad.

Una guía para procedimientos coronarios durante la pandemia se resume en la Tabla 2.

**Conclusión:** A pesar de los riesgos debe mantenerse un estándar alto en la calidad de la atención de los síndromes coronarios agudos, incluyendo intervencionismo. Conocer si hay infección por SARS-CoV-2 es importante, se impone la necesidad de prevenir contagios sin descuidar los pacientes más graves, en especial los que sufren un infarto miocárdico tipo 1, con elevación de segmento ST, más propensos a complicaciones graves y muerte; otros pacientes pueden valorarse clínicamente para establecer una jerarquía de prioridades, dejando casos crónicos como electivos; la tomografía de tórax es una herramienta útil en muchos casos. Hay interacciones a considerar entre

fármacos cardiovasculares y algunos medicamentos para COVID-19 y cada caso debería ser individualizado.

**Tabla 2**

<b>Programación de procedimientos en cardiopatía isquémica</b>				
<b>EMERGENCIA</b>	<b>URGENTE (días)</b>	<b>BAJA PRIORIDAD (&lt;3 meses)</b>	<b>ELECTIVA (&gt;3 meses)</b>	
<b>SCA STEMI</b>	SCA no STEMI (riesgo intermedio)	EAC avanzada + angina clase III-NYHA III	Intervención OTC	
	Angina inestable			
<b>SCA NSTEMI (alto riesgo)</b>	Angioplastia tronco	PCI vaso no responsable + IM hemodinámicamente estable + Estenosis >90%		
	Vaso restante de tratar			
<b>Choque cardiogénico</b>	Falla isquémica (descompensada)	PCI de la arteria descendente anterior proximal		Angina estable + clase I-II NYHA
	Angina Clase IV			
	CRVC en SCA NSTEMI (no candidato a PCI)			

SCA: Síndrome coronario agudo, PCI: intervencionismo coronario percutáneo, EAC: Enfermedad arterial coronaria; CRVC: Cirugía de revascularización coronaria OTC: oclusión total crónica.

### 3.3 Cardiopatía congénita.

Los pacientes con cardiopatía congénita a menudo sufren de hipoxemia crónica e hipertensión pulmonar, con distintos grados de disfunción ventricular; además son propensos a arritmias e inestabilidad hemodinámica. Esto les vuelve vulnerables a las infecciones del tracto respiratorio inferior, por lo que constituyen un grupo de elevadísimo riesgo. Cada caso deberá ser evaluado de manera individual por un equipo experto.

## 4. PROPUESTAS ESPECÍFICAS DE NUESTRO TASK FORCE COVID-19 EL SALVADOR.

A la luz de la evidencia disponible nuestro grupo de tarea conjunta propone recomendaciones específicas respecto a la valoración de pacientes con y sin COVID-19 en tiempo de pandemia, cuando existe

compromiso cardiovascular; la terapéutica del paciente COVID-19 con complicaciones cardíacas se abordará con detalle en la Sección III de este mismo libro.

- Limitar al máximo las consultas presenciales durante un brote epidémico, apoyarse con telemedicina cuando sea apropiado. Condiciones que justifican consulta presencial inmediata son:
  - Angina de pecho o dolor torácico.
  - Agravamiento significativo de disnea o edemas.
  - Arritmias sintomáticas o frecuencias cardíacas extremas.
  - Síncope.
  - Choque de cardiodesfibrilador, en especial si es frecuente.
  - A solicitud expresa del paciente, valorando riesgo contra beneficio.
- Obtención de datos biométricos a través de distintos dispositivos de los que el paciente puede disponer en su domicilio (presión arterial, peso, frecuencia cardíaca, distancia recorrida).
- Chequeo de péptidos natriuréticos y/o revisión de sensores de impedancia torácica en dispositivos implantados (marcapasos), si hay síntomas congestivos en pacientes con disfunción ventricular.
- En caso de hospitalización de sujetos negativos a test de COVID-19 se deben restringir estrictamente acompañantes o visitas, siendo objetivo importante la prevención de contagio. La estancia debe acortarse al máximo, evitando estudios o procedimientos no indispensables. Estos casos deberían estar aislados de los pacientes sospechosos o confirmados, con zonas de tránsito también separadas.
- Puede haber un traslape entre los síntomas de una descompensación de falla cardíaca previa y una infección COVID-19, el diagnóstico diferencial puede ser un reto clínico, pero la confirmación de un caso dependerá de datos de PCR polimerasa, antígenos y/o determinaciones de anticuerpos a partir de las muestras biológicas adecuadas, y no de estudios de imágenes, exclusivamente.
- Electrocardiografía debería hacerse como parte del seguimiento de los pacientes recuperados de COVID-19 y en todos los pacientes hospitalizados.
- Medición de troponinas, proBNP y dímero D al ingreso y al momento de la desaparición de síntomas, o al alta, si aplica.
- Valorar otros biomarcadores de inflamación, fibrosis o hipercoagulabilidad (ferritina, LDH, IL-6, procalcitonina, proBNP).

- Cada centro hospitalario deberá evaluar sus recursos para definir protocolos propios de manejo en caso de choque cardiogénico o síndrome coronario agudo.
- Estudios de imágenes son mandatorios en caso de biomarcadores anormales, la ecocardiografía es ideal para el momento agudo, por lo portable y versátil; la resonancia magnética cardíaca (RMC) sería el estándar de oro para el seguimiento a mediano y largo plazo de la morfología y función de ventrículos y tejidos valvulares.
- Es ideal el uso de RMC para la detección de edema y/o fibrosis, pero los estudios de ecocardiografía con strain podrían ser un sustituto aceptable si no se pretende intentar el análisis de caracterización tisular.

## 5. COROLARIO.

Por el momento todo parece indicar que hay elementos suficientes para sustentar una sospecha de que pueda emerger una cardiomiopatía post-COVID-19 en plazo de algunos meses o años. El estado hiperinflamatorio prolongado de algunos pacientes puede causar, a su vez más daño cardíaco, generando un declive progresivo funcional del miocardio después del insulto inicial. Más grave, no se descarta que en un sustrato de inflamación, pueda incrementarse el riesgo de muerte súbita cardíaca si el miocardio es sometido a estrés adicional, como sería la práctica de deportes competitivos, área en la que todavía no podemos concluir nada definitivo. De todas las preguntas planteadas con anterioridad solo la primera puede tener una respuesta preliminar.

## REFERENCIAS.

1. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Wkly* 2, 113–122 (2020).
2. 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;323(13):1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.
3. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
4. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, Bi Z, Zhao Y. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020

- May;109(5):531-538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9. Epub 2020 Mar 11. PMID: 32161990; PMCID: PMC7087935
5. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020 May;39(5):405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32362390; PMCID: PMC7118652.
  6. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390–391.
  7. Yang X., Yu Y., Xu J. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481.
  8. Huang C., Wang Y., Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
  9. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):846-848. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. Epub 2020 Mar 3. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6; PMID: 32125452; PMCID: PMC7080116.
  10. Wang D., Hu B., Hu C. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069.
  11. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062.
  12. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, Vehreschild M, Nagel E. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 27:e203557. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557. Epub ahead of print. PMID: 32730619; PMCID: PMC7385689.
  13. Sattar Y, Ullah W, Rauf H, Virk HUH, Yadav S, Chowdhury M, Connerney M, Mamtani S, Pahuja M, Patel RD, Mir T, Almas T, Moussa Pacha H, Chadi Alraies M. COVID-19 cardiovascular epidemiology, cellular pathogenesis, clinical manifestations and management. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Jul 14;29:100589. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100589. PMID: 32724831; PMCID: PMC7359794.
  14. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic.  
<https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
  15. Liu K., Fang Y.-Y., Deng Y. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(9):1025–1031.
  16. Bhatla A., Mayer M.M., Adusumalli S. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1439–1444.
  17. Ramasamy, B.M. Mayosi, E.D. Sturrock, M. Ntsekhe. Established and novel pathophysiological mechanisms of pericardial injury and constrictive pericarditis. *World J. Cardiol.*, 10 (2018), pp. 87-96.
  18. A.S. Minhas, P. Scheel, B. Garibaldi, G. Liu, M. Horton, M. Jennings, et al. Takotsubo syndrome in the setting of COVID-19 infection. *JACC Case Rep.* (2020).
  19. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20054262v1>
  20. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, Bouman CCS, Beenen LFM, Kootte RS, Heijmans J, Smits LP, Bonta PI, van Es N.

Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1995-2002. doi: 10.1111/jth.14888. Epub 2020 Jul 27. PMID: 32369666; PMCID: PMC7497052.

21. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020 Jun;135(23):2033-2040. DOI: 10.1182/blood.2020006000.
22. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=95677>
23. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40:87-165.
24. EAPCI Position Statement on Invasive Management of Acute Coronary Syndromes during the COVID-19 pandemic, *Euro Intervention* 2020;16-online publish-ahead-of-print May 2020.



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

**Panel asesor:**

**Rafael Chávez-Díaz.**

**Ángel Díaz-Alvarenga.**

**Roberto Ticas.**

## **1. GENERALIDADES.**

Fue hasta marzo del 2020 cuando en la literatura mundial comenzaron a reportarse casos de injuria renal por COVID-19; ya era atípico que muchos pacientes con falla multisistémica no presentaban choque o acidosis láctica ni disfunción renal<sup>1</sup>; posiblemente no se tuvo el cuidado de documentar adecuadamente los parámetros renales en los reportes de casos, por la premura para publicar.

Se han observado anomalía renales en pacientes con COVID-19: proteinuria, hematuria y elevaciones de nitrógeno ureico (NU) y creatinina séricos. Algunos estudios han demostrado, además, lesión renal aguda, lo cual conlleva, según las observaciones, un mayor riesgo de mortalidad<sup>2-6</sup>, aún en el caso de que otros síntomas asociados sean leves<sup>7</sup> (Peleg et al describen un interesante caso de glomerulopatía colapsante). Se ha estimado una incidencia de nefropatía aguda por COVID en el 15-35% de pacientes<sup>1,8,9</sup> y el deterioro de la función renal en el curso de la COVID-19 está asociado a un incremento de 5.3 veces de riesgo de mortalidad<sup>2</sup>.

Un estudio ha señalado que el riñón es el tercer órgano más dañado por COVID-19, después de pulmones y corazón, en no supervivientes<sup>10</sup>; la retención azoada es predictor independiente de fatalidad aún después de ajustar múltiples factores potenciales de confusión: la falla renal aguda se asoció a 33.7%, versus 13.2% en pacientes con función renal normal<sup>11</sup> y un 25% de pacientes hospitalizados que no pudieron sobrevivir a la COVID-19 tenían lesión renal aguda<sup>12</sup>. Los pacientes con nefropatía crónica previa son especialmente susceptibles para pronóstico adverso<sup>13</sup> si contraen COVID-19 porque presentan infecciones más graves y más neumonía fatal<sup>14,15</sup>.

## 2. FISIOPATOLOGÍA.

El receptor tipo 2 de la enzima convertasa de la angiotensina (ECA-2), esencial para la entrada del virus a la célula hospedera, está altamente expresado en la vasculatura renal, las células endoteliales glomerulares, los podocitos y células epiteliales tubulares proximales, probablemente cerca de 100 veces más que en tejido pulmonar<sup>16</sup>; el aislamiento del SARS-CoV-2 a partir de la orina refuerza el concepto del tropismo del virus para el tejido renal<sup>2</sup>, una hipótesis que aguarda confirmación a la fecha. El virus puede impactar gravemente a los riñones, infectando y lesionando directamente el epitelio de los túbulos renales (efecto citotóxico)<sup>2-8</sup>, generando inflamación y edema intersticial, lo que puede llevar a insuficiencia renal. Este edema e inflamación del parénquima renal puede deberse a activación de componentes del complemento, como C5b-9, que se deposita en células tubulares y capilares glomerulares<sup>17</sup>.

Otros factores contributorios para nefropatía aguda<sup>17</sup>:

- Endotelitis por tormenta de citokinas. Las citokinas, a su vez, aumentan la expresión de APOL1, que causa lesión de podocitos.
- Microangiopatía trombótica (rara vez detectada en autopsias).
- Alteraciones hemodinámicas asociadas a sepsis.
- Hipoxemia e hipoxia.
- Isquemia tubular.
- Rabdomiólisis secundaria a COVID-19.

Si se asocia cardiomiopatía, la merma del volumen sistólico lleva a hipoperfusión renal, agravando la isquemia local y el deterioro funcional; a su vez esto agrava la precarga si hay oliguria, comprometiendo adicionalmente al corazón y llevando a un círculo vicioso, a un síndrome cardiorrenal tipo 1<sup>5</sup>, con hipotensión arterial y choque como evento final.

Entre las características patológicas observadas se reporta glomeruloesclerosis segmental focal colapsante; en el estudio postmortem de tejidos renales con lesión renal aguda han mostrado necrosis tubular aguda e infiltración de macrófagos y linfocitos: CD4+ células T, CD68+, macrófagos y células natural killer CD56; la intensa actividad de estas células inmunes puede llevar a apoptosis de células epiteliales, fibrosis y daño de la microcirculación<sup>17</sup>.

### **3. ANORMALIDADES DE LABORATORIO Y SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD.**

Pei et al reportaron que 75.4% de pacientes con COVID-19 tenía una tira reactiva de orina anormal en su presentación inicial<sup>18</sup>. En el ya citado estudio de Chen et al con 701 pacientes se destacaron, en admisión, los siguientes hallazgos<sup>12</sup>:

- Elevación de NU: 13.1%.
- Elevación de creatinina, 14.4%.
- Tasa estimada de filtrado glomerular <60 ml/min/m<sup>2</sup> de superficie corporal: 13.1%.

En pacientes que requirieron hospitalización el 5.1 % de la serie de Cheng et al presentó injuria renal aguda, en especial en aquellos que de base ya presentaban creatinina elevada (11.9 vs 4.0%, p<0.001)<sup>11</sup>.

Otra serie<sup>10</sup> informó, además proteinuria en 59% de casos, hematuria en 44%, y aumento de cuerpos azoados: 10% de creatinina, 14% de NU; en este grupo las anomalías renales fueron peores en pacientes con enfermedad crítica, y el 66% de pacientes con lesión renal aguda tenía enfermedad severa<sup>10</sup>, de modo que estos anomalías son un factor predictor de riesgo para ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos<sup>11</sup>. Un problema adicional es que en los supervivientes con lesión renal aguda está incrementado el riesgo de nefropatía crónica progresiva<sup>19</sup>, proporcional al grado de severidad de la lesión y a la presencia o ausencia de tubulopatía<sup>20</sup>. Dadas estas condiciones es crucial la detección precoz y el cercano monitoreo de la disfunción renal en COVID-19, para minimizar el impacto a largo plazo. Importante señalar que los procesos inflamatorios renales son detectables por tomografía computarizada, por hipodensidad del parénquima<sup>21</sup>.

Las consecuencias a mediano y largo plazo de la nefropatía COVID-19 son desconocidas y solo serán justamente apreciadas con un cercano seguimiento de los sobrevivientes<sup>22</sup>.

### **4. REPERCUSIONES DE PANDEMIA DE COVID-19 EN LA ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NEFROPATÍA CRÓNICA.**

La pandemia plantea un reto formidable a los sistemas de salud de todo el planeta, tanto en cuanto a capacidad de cobertura como en los

dilemas éticos generados por la escasez de recursos humanos y materiales, como por la necesidad de cumplir con las prioridades más urgentes en pacientes con enfermedades crónicas, que dependen de cuidados continuos y oportunos. La enfermedad renal crónica y muy en especial los pacientes en procedimientos de diálisis son ejemplo dramático de una población muy vulnerable que ha visto limitado su acceso a servicios de salud de calidad durante la crisis actual; esto genera dilemas éticos para los médicos tratantes y el personal administrativo hospitalario<sup>23</sup>. En todo caso se debe garantizar:

- Condiciones adecuadas en los servicios de diálisis para la prevención de contagio;
- Acceso igualitario a servicios de diálisis;
- Que se considere con cuidado y con respeto a las expectativas del paciente la decisión de procedimientos dialíticos en el hogar;
- Que en todo momento se hará un balance justo de los riesgos y beneficios de la programación o suspensión de tratamientos críticos para el pronóstico de los nefrópatas, en particular cirugías de trasplante renal;
- Que se deberá tomar en cuenta la condición renal de los pacientes a la hora de iniciar tratamientos que potencialmente puedan causar daño renal adicional, especialmente con fármacos no aprobados o de uso experimental.

Trasplantar a pacientes exige tratamiento inmunosupresor, por lo que el riesgo de adquirir COVID-19 podría verse incrementado, así como la probabilidad de una evolución atípica y probablemente severa. A pesar de los riesgos, y considerando que la pandemia se prolonga, la actividad de trasplante deberá tomar un ritmo mayor, aunque esto debería hacerse en un marco altamente controlado, probablemente con ajustes importantes de las guías vigentes para mantener a donantes, recipientes y personal de salud lo más seguros posibles.

## **REFERENCIAS.**

1. Kellum JA, Nadim MK, Forni LG. Sepsis Associated Acute Kidney Injury: Is COVID-19 Different? *Kidney Int*, Vol 98, Issue 6, P1370-1372.
2. Al Samman M, Caggiula A, Ganguli S, Misak M, Ali Pourmand. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *Am J Emerg Med*. 2020 Sep 24:S0735-6757(20)30847-0. doi: 10.1016/j.ajem.2020.09.054. Epub ahead of print. PMID: 33039218; PMCID: PMC7513760.

3. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience from Seattle. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):4-6. doi:10.1053/j.ajkd.2020.04.001
4. Mustafa MI, Abdelmoneim AH, Mahmoud EM, Makhawi AM. Cytokine Storm in COVID-19 Patients, Its Impact on Organs and Potential Treatment by QTY Code-Designed Detergent-Free Chemokine Receptors. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8198963. Published 2020 Sep 23. doi:10.1155/2020/8198963
5. Diao B., Wang C., Wang R. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection [Internet] *Infectious Dis.* 2020 doi: 10.1101/2020.03.04.20031120.
6. Perico L., Benigni A., Remuzzi G. Should COVID-19 concern nephrologists? Why and to what extent? The emerging impasse of angiotensin blockade. *Nephron.* 2020:1–9.
7. Peleg Y., Kudose S., D’Agati V. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 infection. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):940–945.
8. International Society of Nephrology Academy Online Learning Webinar: COVID19 for the nephrologist: real-life experience from Italy.  
<https://academy.theisn.org/isn/2020/covid-19/290431/prof.vivekanand.jha.doctor.francesco.iannuzzella.26.doctor.arvind.nchi.html?f=menu%3D13%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Alabel%3D19791>
9. Shetty AA, Tawhari I, Safar-Boueri L, Seif N, Alahmadi A, Gargiulo R, Aggarwal V, Usman I, Kisselev S, Gharavi AG, Kanwar Y, Quaggin SE. COVID-19-Associated Glomerular Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Nov 19:ASN.2020060804. doi: 10.1681/ASN.2020060804. Epub ahead of print. PMID: 33214201.
10. Anti-2019-nCoV Volunteers, Li Z., Wu M. Caution on kidney dysfunctions of COVID-19 patients. *Infect. Dis.* 2020 doi: 10.1101/2020.02.08.20021212.
11. Cheng Y., Luo R., Wang K. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97(5):829–838.
12. Chen T., Wu D., Chen H. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.
13. Li X., Wang L., Yan S. Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: a retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *Int J Infect Dis.* 2020;94:128–132.
14. Henry B.M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol.* 2020;52(6):1193–1194.
15. Sarnak M.J., Jaber B.L. Pulmonary infectious mortality among patients with end-stage renal disease. *Chest.* 2001;120(6):1883–1887.
16. Li Z, Wu M, Guo J, Yao J, Liao X, Song S, et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients 2020. medRxiv. 2020020820021212. Available from: <https://doi.org/101101/2020020820021212s>.
17. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms [published online ahead of print, 2020 Oct 4]. *J Mol Histol.* 2020;1-16. doi:10.1007/s10735-020-09915-3.
18. Pei G., Zhang Z., Peng J. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1157–1165.
19. Khoshdel-Rad N., Zahmatkesh E., Shpichka A., Timashev P., Vosough M. Outbreak of chronic renal failure: will this be a delayed heritage of COVID-19? *J Nephrol.* 2020:1–3. doi: 10.1007/s40620-020-00851-9.

20. Schiff H., Fischer R. Clinical cause of presumed acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy and outcome of critically ill patients: post hoc analysis of a prospective 7-year cohort study. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1779–1789.
21. Jin YH, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) *Mil Med Res.* 2020;7:4. doi: 10.1186/s40779-020-0233-6.
22. Martin DE, Parsons JA, Caskey F, Harris DCH, Jha V. Ethics of kidney care in the era of COVID-19. *Kidney Int.* 2020 Oct 7:S0085-2538(20)31111-X. doi: 10.1016/j.kint.2020.09.014. Epub ahead of print. PMID: 33038425; PMCID: PMC7539938.
23. Erpicum P, Grosch S, Bouquegneau A, Huart J, Résimont G, Bovy C, Habran L, Delvenne P, Krzesinski JM, Burtey S, Delanaye P, Jouret F. Atteintes rénales de la COVID-19 [Kidney injury in COVID-19]. *Rev Med Liege.* 2020 Sup;75(S1):109-114. French. PMID: 33211431.



## PARTE I COVID-19 Y ENDOCRINOLOGÍA.

Hugo Villarroel-Ábrego.  
Ana Jense Villatoro.

El sistema endocrino se ve también afectado en COVID-19, reportándose problemas relacionados con diabetes, patología hipofisiaria, tiroidea, adrenal sistema y gonadal<sup>1</sup>. En esta sección del capítulo se hará una revisión de la evidencia más reciente y confiable al respecto.

### 1. COVID-19 Y DIABETES MELLITUS<sup>1-6</sup>.

Una asociación significativa de mal pronóstico se ha encontrado en personas que sufren infección por virus SARS-CoV-2 y diabetes mellitus (DM). DM es factor de riesgo para desarrollo de complicaciones sépticas ante infecciones bacterianas o virales. El *Center of Disease Control* (CDC) ha observado que el riesgo de desenlace fatal es cercano a un 50% mayor en pacientes que adolecen de diabetes versus quienes no la sufren, en regiones altamente afectadas por COVID-19. Se ha planteado que esto podría deberse a incremento en el riesgo de infecciones por defectos innatos de la inmunidad que afectan fagocitosis; quimiotaxis de los neutrófilos e inmunidad celular alterada; influye, además, la alta incidencia de DM en personas de edad avanzada, con frecuencia también cardiópatas. El SARS-CoV-2 utiliza a la enzima convertasa de angiotensina tipo 2 (ECA-2) para introducirse a la célula, una enzima crucial en la homeostasis de la presión arterial, metabolismo e inflamación. En la hiperglucemia aguda hay una regulación positiva de la expresión de la ECA-2 y esto podría facilitar la entrada del virus a las células.

COVID-19 se ha asociado a daño directo a las células  $\beta$  pancreáticas por acción de interleucinas (IL- $1\beta$ ) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- $\alpha$ ). Hay riesgo de hipokalemia por la regulación a la baja de la ECA-2

pulmonar y reducción de la degradación de angiotensina II, lo cual promueve hiperaldosteronismo; la hipokalemia, a su vez, reduce la secreción de insulina y aumenta la glicemia<sup>2</sup>. El uso de lopinavir/ritonavir promueve resistencia a la insulina, pero ya no se le recomienda para el tratamiento de estos pacientes.

Por lo anterior se ha sugerido que DM no solo es factor de riesgo para sufrir casos severos de COVID-19, sino que la infección podría inducir a DM de inicio, por insulinopenia; se han reportado muchos casos de cetoacidosis durante la admisión por COVID-19 y la necesidad de altas dosis de insulina en formas graves, dosis no comparables con otros estados críticos. La relevancia clínica de estos aspectos no está establecida, sin embargo, las recomendaciones van en el sentido de esforzarnos al máximo y lograr estricto control metabólico.

Una importante pieza de evidencia es un artículo del Registro Español SEMI-COVID-19, que confirmó que la hiperglicemia es un fuerte predictor de mortalidad total en pacientes hospitalizados en estado no crítico por COVID-19, independientemente de historia previa de diabetes<sup>6</sup>. Aconsejan hacer tamizaje de hiperglicemia aún en pacientes no diabéticos hospitalizados por COVID-19, el tratamiento temprano debería ser mandatorio, la hiperglicemia no puede ser ignorada.

### **Aspectos prácticos de manejo de diabetes en el paciente hospitalizado con COVID-19.**

- **Paciente ingresado en servicio (no Cuidados Intensivos):**
  - Monitoreo de pacientes, en búsqueda de diabetes inicial.
  - Monitoreo de glucosa (el mismo paciente debe hacer sus tomas de glucometría capilar).
  - Búsqueda de cetosis, desequilibrio electrolítico (hipokalemia asociada a la enfermedad y a la descompensación glucémica).
  - Insulinización liberal, es decir preferir infusión de insulina sobre administración subcutánea en pacientes hipoxémicos e inestables.
  - Metas glucémicas: 72 a 180 mg/dl (ideal de 140 a 180 mg/dl en Cuidados Intensivos).
  - HbA1c de utilidad para determinar una DM previa.
  - Precaución con hipoglucemias no identificadas (incrementa mortalidad).

- **Pacientes en Cuidados Intensivos:** Infusión de insulina continua intravenosa (no absorción o absorción errática por vía subcutánea). Se ha observado altos requerimientos de insulina.
- **Paciente ambulatorio.**
  - Campaña de concientización de la población sobre la importancia del óptimo control metabólico y de la presión arterial, especialmente en pacientes diabéticos.
  - Optimizar el manejo actual, farmacológico y no farmacológico.
  - Evitar discontinuar los fármacos.
  - Se sugiere utilizar métodos de manejo a distancia: Telemedicina o modelos de salud virtuales y en conexión directa, así como los programas de educación sobre automonitoreo glucémico y adherencia al tratamiento.
- **Fármacos hipoglucemiantes:**
  - **Metformina:** la deshidratación asociada puede llevar a acidosis láctica; en pacientes con enfermedad moderada o grave debe ser suspendida, pero debería mantenerse en pacientes estables por un posible efecto benéfico en pacientes con COVID-19<sup>1</sup>.
  - **Sulfonilureas y meglitinidas:** Considerar suspensión en caso de pobre ingesta calórica en pacientes con enfermedad severa.
  - **SGLT-2:** Estos fármacos conllevan cierto riesgo de desarrollo de cetoacidosis normoglucémica; el efecto glucosúrico puede causar deshidratación si no hay un adecuado aporte de fluidos. Durante la enfermedad grave los pacientes deben suspender estos fármacos; si no los toman, no deben iniciarse durante la enfermedad.
  - **Agonistas DE GLP-1:** usar en el contexto de monitoreo cercano, para evitar deshidratación y, debido a la hiporexia asociada (tanto por la infección como por los fármacos) la ingesta de alimentos y líquidos debe asegurarse. No necesariamente deben suspenderse en casos leves a moderados. Algunas revisiones incluso sugieren que pueden ser beneficiosos en el contexto del COVID-19.
  - **Inhibidores de DPP-4:** son generalmente bien tolerados y pueden seguir siendo utilizados. Es interesante que la dipeptidil peptidasa-4 es el receptor del coronavirus del MERS, por lo que la inhibición podría tener papel terapéutico.
  - **Insulina:** No debe ser suspendida por ninguna circunstancia, las dosis deben ser flexibles de acuerdo con la necesidad, el

automonitoreo debe ser realizado cada 2 a 4 horas dependiendo de la gravedad, o realizar monitoreo continuo de glucosa. Mientras el paciente se encuentre consciente y colaborador, él mismo debe realizar el “automonitoreo”. (con lo que se disminuye la exposición del personal de salud).

**Conclusión:** Las decisiones clínicas de manejo de diabetes en circunstancias normales ya son complejas, así que en el contexto de esta pandemia serán aún más difíciles.

## 2. COVID-19 Y TIROIDES.

ECA-2 y TMPRSS2 cruciales para la infección, están altamente expresados en tiroides, aún más que en pulmón<sup>8</sup>. Los efectos del COVID-19 sobre el eje tiroideo siguen siendo inciertos, pero se han reportado tanto tiroiditis subaguda (que se asocia frecuentemente a diversas virosis), tirotoxicosis y supresión funcional; Khoo et al hicieron un estudio de cohorte reportan que la mayoría de pacientes se presentan eutiroideos, pero han observado leves reducciones de hormona estimulante de tiroides (TSH) y de tetrayodotiroxina libre (T4L), con una tendencia al retorno a la normalidad durante la recuperación<sup>9</sup>; no sugieren la medición rutinaria de test de función tiroidea<sup>1</sup>.

No parece haber mayor susceptibilidad de los pacientes con tiroiditis autoinmune a la infección por COVID-19, habrá que esperar evidencia sobre la susceptibilidad de pacientes con cáncer tiroideo<sup>8</sup>.

Las estrategias de tratamiento en enfermedad tiroidea paracen estar cambiando: más teleconsulta, menos procedimientos diagnósticos y terapéuticos<sup>8</sup>; en muchos países, incluyendo el Salvador, ha sido imposible tener acceso a isótopos de yodo radioactivo para procedimientos de diagnóstico y tratamiento.

## 3. EJE PITUITARIO-ADRENAL Y COVID-19.

Los consensos de expertos señalan que los pacientes con insuficiencia adrenal afrontan un mayor riesgo de enfermarse por COVID-19 y de presentar mayor tasa de complicaciones<sup>9</sup>, aunque no se disponga al momento de evidencia firme al respecto. Si se trata pacientes con

insuficiencia adrenal enfermos de COVID-19 la prioridad será prevenir una crisis adrenal, de modo que es crucial considerar dosis adicionales de esteroides apenas haya síntomas sugestivos. Prete et al han conducido un estudio en el que han concluido que la única estrategia capaz de manejar las demandas impuestas por el estrés de la infección sería la administración inicial de un bolus de 50-100 mg de hidrocortisona, seguido por la infusión continua intravenosa de 200 mg en 24 horas<sup>10</sup>. Otra medida importante sería indicar heparina a brevedad, con fines de prevención de complicaciones tromboticas típicas tanto del COVID-19 como del uso de altas dosis de corticosteroides<sup>1</sup>.

En el caso del hipercortisolismo de causa adrenal o en el síndrome de Cushing hay un aumento de riesgo de hipertensión, diabetes, trombosis venosa, infarto miocárdico y accidente cerebrovascular, así como susceptibilidad a infecciones; se requiere de estrictas medidas preventivas en este grupo de pacientes y de un tratamiento óptimo de las comorbilidades presentes. Los procedimientos quirúrgicos para remoción de tumores hipofisarios no estarían recomendados, excepto en caso de urgencia<sup>11</sup>.

En supervivientes de SARS se ha demostrado compromiso hipotalámico hipofisario de resolución lenta, al cabo de un año<sup>12</sup>; se ha propuesto que se trató de casos de hipofisitis o lesión hipotalámica directa por el virus. Los anticuerpos anti SARS-CoV pueden causar destrucción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), limitando la producción de cortisol; se tiene la expectativa de que el mismo fenómeno podría ocurrir en COVID-19<sup>1</sup>.

#### **4. EJE PITUITARIO GONADAL.**

Existe muy poca información sobre el eje pituitario gonadal femenino en COVID-19. En hombres hay mayor riesgo de enfermedad severa y se conduce investigación al respecto para entender si hay un rol de las hormonas sexuales al respecto. Hay, probablemente, mucha más ECA-2 en espermatogonios, células de Leydig y de Sertoli que en cualquier otro tejido del organismo; también en esas células se expresa la serina proteasa necesaria para el clivaje de la proteína S viral (TMPRSS2).

Hubo reportes de orquitis y lesión de células germinales durante la epidemia de SARS, en COVID-19 se ha reportado disconfort y dolor escrotal y, al menos un caso de orquiepididimitis<sup>1</sup>. No se han detectado

reducciones de testosterona en infectados, pero sí incremento de hormona luteinizante (LH), algo que ya se ha apreciado en casos de falla gonadal temprana; no se han encontrado alteraciones de la hormona folículo estimulante (FSH). No se han recuperado partículas virales o ARN viral en el semen de convalecientes, pero sí en pacientes agudamente enfermos<sup>13</sup>.

#### Referencias.

1. Lundholm MD, Poku C, Emanuele N, Emanuele MA, Lopez N. SARS-CoV-2 (COVID-19) and the Endocrine System. *J Endocr Soc.* 2020 Oct 1;4(11):bvaa144. doi: 10.1210/jendso/bvaa144. PMID: 33145472; PMCID: PMC7543511.
2. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest.* Published online ahead of print May 2020. doi:10.1007/s40618-020-01276-8.
3. Bornstein et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020, Published Online April 23, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
4. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-1 shared pathways with therapeutic implications. Online ahead of print. *Endocr Rev* 2020 Apr 15; bnaa011.
5. Kaiser et al. Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologist. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2020, 105(5):1–3.
6. Carrasco-Sánchez FJ, López-Carmona MD, Martínez-Marcos FJ et al, for the SEMI-COVID-19 Network (2021) Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry, *Annals of Medicine*, 53:1, 103-116, DOI: 10.1080/07853890.2020.1836566
7. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, Phylactou M, Eng PC, Thurston L, Alexander EC, Meeran K, Comminos AN, Abbara A, Dhillo WS. Thyroid function before, during and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Nov 12;dgaa830. doi: 10.1210/clinem/dgaa830. Epub ahead of print. PMID: 33180932.
8. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2020 Nov 25:1–13. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z. Epub ahead of print. PMID: 33241508; PMCID: PMC7688298.
9. Prete A, Taylor A, Bancos I, et al. Prevention of adrenal crisis: cortisol responses to major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(7):dgaa133.
10. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. Clinical management guidance during the covid-19 pandemic adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol.* 2020;EJE-20–036:1-21.
11. Patel ZM, Juan Fernandez-Miranda M, Peter H Hwang M, et al. Letter: precautions for endoscopic transnasal skull base surgery during the COVID-19 pandemic. *Neurosurgery.* 2020;87(1):E66-E67.
12. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63(2):197-202.

13. Li D, Jin M, Bao P, Zhao W, Zhang S. Clinical characteristics, and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e208292.

## **PARTE II**

### **MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL COVID-19.**

**Leana Quintanilla.**

**Raquel Lara de Granados.**

**Hugo Villarroel-Ábrego.**

Las manifestaciones cutáneas por COVID-19 simulan muchas otras enfermedades, lo que puede llevar al error diagnóstico. A continuación se presentan algunos reportes muy relevantes sobre el tema.

- En artículos procedentes del inicio de la pandemia en China se consideraron las manifestaciones cutáneas como un signo menor e inespecífico, describiéndose la presencia de erupciones en el 0.2% de los pacientes<sup>1</sup>; no hay evidencia de que haya habido dermatólogos disponibles para una valoración integral de dichos pacientes.
- Villarroel et al reporta una incidencia del 11.8% de lesiones nuevas de piel o mucosas en su serie de 170 casos confirmados de COVID-19 (trabajo en proceso).
- Recalcati, dermatólogo italiano, reportó que en 88 pacientes con COVID-19 un 20.4% (n=18) desarrolló manifestaciones cutáneas<sup>2</sup>, 8 de ellos al inicio y 10 después de la hospitalización. Reporta tres patrones: Rash eritematoso, 14 pacientes; urticaria generalizada, 4 casos; lesiones variceliformes (n=1). La mayoría de las lesiones fueron tronculares (tórax anterior y posterior), con prurito mínimo o ausente, con curación en pocos días. No hubo correlación aparente con la gravedad de la enfermedad.
- Hedou et al<sup>3</sup> en una respuesta al artículo de Recalcati, reportó compromiso de piel en el 4.9% de pacientes con test molecular positivo (n=103 pacientes con COVID-19).
- Manalo et al<sup>4</sup> (Atlanta, Georgia) presentaron 2 casos de livedo reticularis en COVID-19. El primer paciente presentó livedo reticular en la extremidad inferior derecha, duró 19 horas y se

asoció con hematuria microscópica de un día y debilidad generalizada. La otra paciente tenía antecedentes de enfermedad celíaca, tiroiditis de Hashimoto y trombosis de vena porta; notó erupción asintomática unilateral (pierna derecha) que se asemejaba a livedo por unos 20-30 minutos. Ninguno estaba críticamente enfermo y es posible hayan tenido coagulación intravascular diseminada transitoria de bajo grado.

- Fernández-Nieto et al<sup>5</sup> han hecho constar que la toma de buenas imágenes, y biopsias ha sido muy dificultosa, dadas las estrictas condiciones de aislamiento de los pacientes. Sugieren el uso de bolsas transparentes, tanto para transportar los equipos fotográficos como los utillajes indispensables para llevar a cabo las biopsias.
- Galván et al<sup>6</sup> y la Academia Española de Dermatología (AEDV), muestran la semiología cutánea por COVID-19 como “heterogénea y compleja”; describen, en 375 pacientes valorados prospectivamente en hospitales de España, 5 patrones clínicos principales, que se detallarán a continuación. La muestra se ha extendido, después, hasta 429 pacientes<sup>7</sup>.

– Eritema-edema de áreas acrales con algunas vesículas o pústulas (pseudo-sabañones o “pseudoperniosis”): 19% de casos. Estas lesiones pueden parecerse a los sabañones y tener áreas purpúricas, que afectan las manos y los pies. Eran generalmente asimétricos. Sobre el tema, han generado mucho interés los comentarios de la entrevista realizada al Dr. Tracey Vlahovic, profesor de pediatría, Universidad Temple en Filadelfia USA, y al Dr. Lindy Fox, profesor en Dermatología de la Universidad de California en San Francisco respecto a los llamados “dedos de COVID”<sup>8</sup> (ver las Figuras 1A y 1B).

– Erupciones predominantemente vesiculares (9%), a veces tronculares, a veces de los miembros, monomórficas, con posibilidad de crecer, difundir y tornarse hemorrágicas.

– Lesiones urticariformes (19%) distribuidas principalmente en tronco y a veces palmares (ver Figura 2).

– Erupciones maculopapulares, las más comunes (47%), a veces perifoliculares y generando grados variados de descamación; se les ha comparado con pitiriasis rosada; puede haber púrpura puntiforme o en áreas más grandes (ver Figura 1C). A veces se

ven pápulas pseudovesiculares, recordando al eritema *elevatum diutinum* o al eritema multiforme.

- Livedo o necrosis (6%), esta última de diferentes grados, con lesiones similares a las de las vasculopatías obstructivas acrales. Se han descrito enantema o lesiones purpúricas en áreas de flexión.



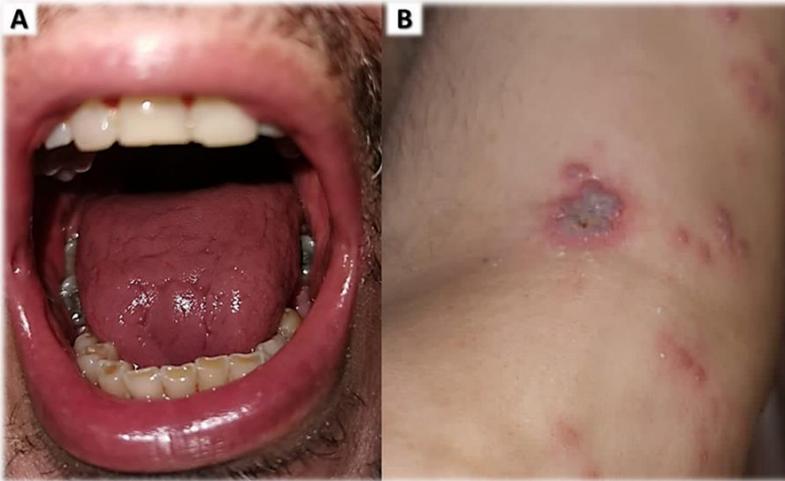
**Figura 1A y 1B.** Lesiones de oratejos, semejantes a sabañones, en COVID-19.

(1A:[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alteraci%C3%B3n\\_dermatol%C3%B3gica\\_en\\_los\\_dedos\\_de\\_los\\_pies\\_provocada\\_por\\_coronavirus.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alteraci%C3%B3n_dermatol%C3%B3gica_en_los_dedos_de_los_pies_provocada_por_coronavirus.jpg) 1B: Dedo COVID. **Figura 2.** Rash papular y vesicular troncular en paciente con COVID-19; 1B y 2, de la colección de la Dra. Lleana Quintanilla).



**Figura 2:** Lesiones urticariformes en cuello y tronco de paciente con COVID-19.

Es de hacer notar que se ha percibido un mayor número de casos de herpes zoster en pacientes con COVID-19 (ver Figura 3).



**Figura 3.** Paciente en convalecencia de COVID-19 grave (neumonía). **Panel A:** Glositis, asociada a disgeusia. **Panel B:** Activación de lesiones de herpes zóster en miembro superior.

Una fortaleza de este estudio es que la descripción de los patrones clínicos ha sido realizada por expertos, basándose únicamente en la morfología. Se demostró que los patrones resultantes permiten una fácil clasificación de los pacientes y se correlacionan con las diferencias en la demografía y la gravedad. Dado el gran número y distribución de participantes, es probable que la muestra sea representativa de la distribución general de las lesiones cutáneas en COVID-19<sup>7</sup>.

Los expertos están de acuerdo en “testear” pacientes con signos y síntomas como dolor en los dedos, sobre todo al caminar, llagas o protuberancias en la piel similares a las de infecciones virales, lesiones vasculares en manos, pies y glúteos, así como gangrena (ver Figura 4).

Estos signos pueden deberse a trombosis vascular, pero deben descartarse reacciones a drogas y patologías autoinmunes. Parecen ser más comunes en niños y jóvenes, pero no exclusivamente.



**Figura 4.** Lactante con COVID-19. Lesiones glúteas que evolucionan a necrosis epidérmica.

Un problema nada despreciable con relación a piel y COVID-19 se presenta en trabajadores de la salud, con relación a las medidas de bioseguridad:

- Lesiones de puente nasal y región malar por el uso cotidiano y prolongado de mascarillas colocadas herméticamente, como las N95 (Figura 5); también se reportan brotes de acné en personas susceptibles.
- Reacciones de contacto (entre ellas dermatitis) por látex, desinfectantes y antisépticos.

Los dermatólogos tienen grandes desafíos: saber si cualquier signo de piel se puede considerar como una infección positiva (pasada o futura) de SARS-CoV-2; si un signo en piel da lugar a inicio de medidas de aislamiento para COVID-19... ¿Podrían otros hallazgos, acompañados con biopsias, ayudarnos a diagnosticar la condición?

Un problema fundamental es que muchos casos de COVID-19 que no requieren hospitalización son manejados por telemedicina y no siempre es posible una valoración integral y detallada de la piel y las mucosas del paciente, por ello no se tiene certeza de la verdadera

incidencia de dermatopatía en casos leves; por el contrario, el escaso contacto físico y el aislamiento de los enfermos en estado crítico no permite acceso pleno a sus lesiones en piel, por lo que los patrones de lesión predictores de mal pronóstico nos resultan aún desconocidos.

En conclusión, el conocimiento de las manifestaciones cutáneas podría permitir un diagnóstico precoz o incluso, al disponerse de más datos, servir como marcador pronóstico<sup>8</sup>.



**Figura 5.** Lesiones faciales en trabajador de la salud por uso continuo de mascarilla N95.

#### **Referencias.**

1. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.-X. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720.
2. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e212–e213.
3. Hedou M., Carsuzaa F., Chary E., Hainaut E., Cazenave-Roblot F., Masson Regnault M. Comment on ‘Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective’ by Recalcati S. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2020;34:e299–e300.
4. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):700. doi:10.1016/j.jaad.2020.04.018.
5. Fernandez-Nieto D., Ortega-Quijano D., Segurado-Miravalles G., Pindado-Ortega C., Prieto-Barrios M., Jimenez-Cauhe J. Comment on: Cutaneous manifestations in

- COVID-19: A first perspective. Safety concerns of clinical images and skin biopsies. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:e252–e254.
6. Galván Casas C., Català A., Carretero Hernández G., Rodríguez-Jiménez P., Fernández-Nieto D., Rodríguez-Villa Lario A. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: A rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183:71–77.
  7. <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=96048>
  8. <https://www.nytimes.com/2020/05/01/health/coronavirus-covid-toe.html>
  9. Carrascosa JM, Morillas V, Bielsa I, Munera-Campos M. Cutaneous Manifestations in the Context of SARS-CoV-2 Infection (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Aug 31]. Manifestaciones cutáneas en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Aug 31]. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(9):734-742. doi:10.1016/j.ad.2020.08.002

### **PARTE III**

#### **PATOLOGÍA OFTALMOLÓGICA EN COVID-19.**

**Erlinda Rivera de Castillo.**

**Hugo Villarroel-Ábrego.**

Se ha demostrado que los coronavirus salvajes que afectan especies no humanas pueden causar diversa patología ocular; los coronavirus humanos, específicamente HCoV-NL63, han sido vinculados a conjuntivitis, pero no se ha demostrado convincentemente que haya patología ocular humana por SARS-CoV o MERS-CoV<sup>1</sup>.

Hay pocos informes sobre afectación ocular de pacientes con COVID-19, aunque puede haber un subregistro de casos debido a que por lo general no hay compromiso de la agudeza visual y muchos pacientes podrían sufrir conjuntivitis leve y no percatarse de ello, en especial en casos leves que no buscan atención médica. En una serie de 43 casos se evaluó la presencia de SARS-CoV-2 en las lágrimas y muestras nasofaríngeas de pacientes con COVID-19 grave<sup>2</sup>. Se utilizó transcriptasa reversa de reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) para detectar SARS-CoV-2 y se registraron los signos y síntomas oculares y sistémicos a partir del historial médico. Resultados:

- La edad media de los pacientes fue de 56±13 años. El tiempo promedio de enfermedad desde el inicio de los síntomas fue de 3.27 días (rango: 1-7 días).
- Cuarenta y un pacientes (95.3%) tenían fiebre en el momento de la recogida de muestras. Solo un paciente tenía conjuntivitis.

- Treinta (69.8 %) muestras nasofaríngeas y tres (7%) muestras de lágrimas fueron positivas para SARS-CoV-2. El resultado de la muestra lagrimal fue positivo en el paciente con conjuntivitis. Todos los pacientes con resultados positivos de RT-PCR en las lágrimas tuvieron resultados positivos de la RT-PCR nasofaríngea.

En resumen, los síntomas oculares fueron poco frecuentes en esta serie de pacientes graves con COVID-19; sin embargo, 7 % de pacientes tenía RAN viral en sus secreciones conjuntivales. Por lo tanto, la posibilidad de transmisión ocular debe considerarse, incluso en ausencia de manifestaciones oculares. Sin embargo no se logrará detectar material genético viral en todos los casos de conjuntivitis<sup>1</sup>.

En un estudio transversal con 535 pacientes en Wuhan hubo 4 pacientes con congestión conjuntival y 27 casos de compromiso ocular, reportándose fotofobia, secreciones y dolor, ojo seco o, por el contrario, epífora; algunos pacientes ya tenían patología ocular previa, como queratitis o xeroftalmía<sup>3</sup>.

Villarroel et al reportan conjuntivitis (dolor urente ocular, epífora, enrojecimiento conjuntival) en 3 de 170 casos confirmados, equivaliendo a un 3.5% de casos (estudio en proceso).

Se ha demostrado compromiso de la cámara posterior del ojo en 12 pacientes con COVID-19, empleando tomografía de coherencia óptica. Se han encontrado lesiones hiperreflectivas entre las capas retinianas, en la plexiforme interna y la gangliónica; la angiografía y el análisis de las células ganglionares fue normal<sup>4</sup>. Se observaron lesiones algodonosas y microhemorragias a lo largo de la arcada retiniana en 4 pacientes, algo muy sugestivo de enfermedad microvascular, sin presentar ningún síntoma. También se han encontrado virus en autopsias, al evaluar las retinas de 14 pacientes que fallecieron por COVID-19<sup>5</sup>.

### **Recomendaciones.**

Se debe contar con un protocolo para minimizar el riesgo de exposición del personal médico y pacientes a la infección transmitida vía ocular; debe promoverse siempre la protección ocular, teniendo en cuenta que personas asintomáticas pueden transmitir la infección viral hasta 48 horas previas al inicio de los síntomas.

## Referencias.

1. Abdul-Kadir MA, Lim LT. Human coronaviruses: ophthalmic manifestations. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020;5(1):e000630. Published 2020 Nov 2. doi:10.1136/bmjophth-2020-000630
2. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 May 1;138(5):575-578. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291.
3. Chen L, Deng C, Chen X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol* 2020;24 10.1111/aos.14472.
4. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* 2020;395:1610.10.1016/S0140-6736(20)31014-X.

## PARTE IV

### TRASTORNOS GASTROINTESTINALES EN COVID-19.

**Hugo Villarroel-Ábrego.**

Los coronavirus humanos causan síntomas respiratorios y entéricos, algo que se documentó con frecuencia en la epidemia de SARS, en la que entre 16 y 73% de pacientes presentó diarrea<sup>1</sup>. Los síntomas de compromiso del aparato digestivo son también frecuentes en COVID-19 y el ARN viral se ha detectado en el epitelio gastrointestinal y en las heces fecales de los enfermos: Esto apunta a una posible transmisión ano-mano boca entre humanos<sup>2</sup>.

En la serie de Villarroel y colegas (Task Force COVID-19 El Salvador, en proceso) se reportan las siguientes incidencias, en 170 pacientes con diagnóstico de laboratorio confirmado y rango de edad entre 8 y 88 años:

- Pérdida de apetito: 40.5% (se puede considerar, quizá con más propiedad, un síntoma neurológico que digestivo).
- Dispepsia (meteorismo, flatulencia, plenitud postprandial, "indigestión"): 15.3%
- Náuseas y/o vómitos: 17.1%
- Diarrea: 37.6%
- Dolor abdominal: 13.5%
- Colecistitis acalculosa: 0.06%
- Por lo menos un síntoma digestivo: 46.5% (no incluye trastornos del apetito).

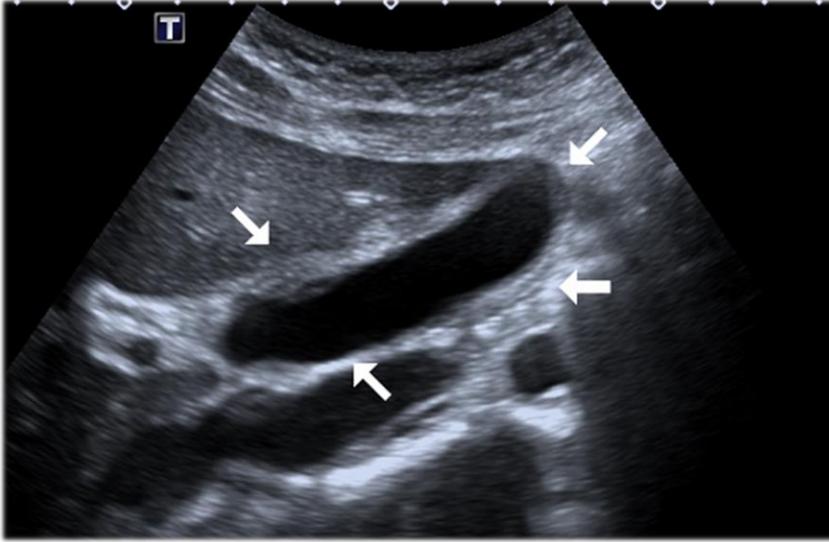
Debe tomarse en cuenta que antiinflamatorios, antivirales, antibióticos y otros fármacos pueden frecuentemente emplearse en el tratamiento de COVID-19 pueden generar estos síntomas, agregando confusión al cuadro clínico.

Akin et al han publicado un metaanálisis con 44 estudios bastante heterogéneos, reportando 15% de diarrea, náuseas y vómitos 10% y dolor abdominal en 6% de casos. Es importante señalar que en la mayoría de los estudios chinos hay poca descripción de síntomas digestivos, aunque los porcentajes reportados van en ascenso en los últimos meses, como si hubiese un especial interés en documentar adecuadamente los síntomas no respiratorios<sup>1</sup>.

Se han estudiado las prevalencias de esteatosis hepática y fibrosis hepática en pacientes con COVID-19 y han resultado elevadas (esteatosis 42.6%, fibrosis 44.5%), pero no se ha asociado con eventos clínicos; 96.8% de los pacientes (n=150) tenía al menos un test de función hepática anormal; el más frecuente fue elevación de deshidrogenasa láctica (LDH)<sup>2</sup>. Se describió una incidencia de 21.5% de lesión hepática aguda durante la hospitalización; se han invocado mecanismos como daño citopático directo, inflamación sistémica, hipoxia hepática, isquemia, daño agudo sobreagregado al crónico o injuria inducida por drogas.

Otras diversas complicaciones han sido reportadas, incluyendo colecistitis acalculosa<sup>3</sup> y pancreatitis aguda<sup>4</sup>; los mecanismos fisiopatológicos no han sido claramente dilucidados.

Villaruel et al (comunicación personal) reportan un caso de colecistitis aguda en un paciente masculino de 22 años con COVID-19, al final de su primera semana de evolución. Clínicamente fiebre leve, tos, fatiga, cefalea, mialgias; había náuseas, diarrea y dolor abdominal persistente, pero no leucocitosis ni neutrofilia. El caso evolucionó favorablemente con manejo médico conservador y medidas dietéticas. En la Figura 1 se exhibe una fotografía del estudio ultrasonográfico que confirmó la sospecha clínica. No hubo pancreatitis ni fue necesaria la hospitalización.



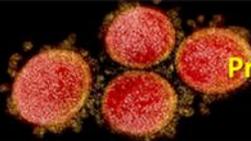
**Figura 1.** Caso de colecistitis aguda detallado en el texto. Las flechas señalan el engrosamiento de la pared de la vesícula, no hay cálculos en su interior. Fotografía cortesía del Dr. Mario Tévez, radiólogo.

### Referencias.

1. Akin H, Kurt R, Tufan F, Swi A, Ozaras R, Tahan V, Hammoud G. Newly Reported Studies on the Increase in Gastrointestinal Symptom Prevalence with COVID-19 Infection: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 2020 Nov 10;8(4):E41. doi: 10.3390/diseases8040041. PMID: 33182651.
2. Lopez-Mendez I, Aquino-Matus J, Gall SM, et al. Association of liver steatosis and fibrosis with clinical outcomes in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19) [published online ahead of print, 2020 Oct 21]. *Ann Hepatol*. 2020;100271. doi:10.1016/j.aohep.2020.09.015.
3. Gu, J.; Han, B.; Wang, J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology* 2020, 158, 1518–1519.
4. Alhassan SM, Iqbal P, Fikrey L, Mohamed Ibrahim MI, Qamar MS, Chaponda M, Munir W. Post COVID 19 acute acalculous cholecystitis raising the possibility of underlying dysregulated immune response, a case report. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Dec;60:434-437. doi: 10.1016/j.amsu.2020.11.031. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33224493; PMCID: PMC7664478.
5. Juhász MF, Ocskay K, Kiss S, Hegyi P, Párniczky A. Insufficient etiological workup of COVID-19-associated acute pancreatitis: A systematic review. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 28;26(40):6270-6278. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6270. PMID: 33177799; PMCID: PMC7596641.



**SECCIÓN III**  
**Prevención de COVID-19**



COVID-19 Task Force  
El Salvador



Facebook: @COVID19taskForceSV  
Twitter: @COVID19SV1  
LinkedIn: Task Force COVID-19 SV



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

Desde los primeros de la pandemia resultó evidente que, en ausencia de un tratamiento antiviral específico de probada eficacia, la mejor estrategia de manejo de un problema tan complejo era la prevención eficaz del contagio de COVID-19. Cualquier medida a implementar por la población general y el personal de salud quedaría incluida en alguna de las siguientes categorías de intervención:

- Aislamiento o distanciamiento físico;
- Cuarentena o confinamiento;
- Evitar espacios cerrados y mal ventilados;
- Control de la calidad del aire y salud ambiental en general;
- Higiene personal: lavado de manos con agua y jabón o uso de alcohol/gel hidroalcohólico;
- Desinfección de ambientes, superficies y fómites;
- Manejo apropiado de desechos;
- Uso de mascarillas (barbijos, cubrebocas, o como se les denomine en diferentes países);
- Uso de pantallas faciales y/o lentes protectores;
- Uso de equipos de protección personal (EPP).

Para el personal de salud, en especial para aquellos trabajadores en áreas de choque (Urgencias, unidades de Cuidados Intensivos) o en contacto con enfermos con síntomas respiratorios (“griparios”, en países como El Salvador) las intervenciones preventivas han debido responder al elevado potencial de infección del SARS-CoV-2 empleando EPP según el grado de exposición calculado y los recursos disponibles. Existe una etiqueta y protocolo definido para el uso de los EPP y respetar estas normativas es obligación para todos, tanto para las autoridades administrativas encargadas de proveerlos como para los usuarios y no menos para los encargados de su recolección y descarte.

En las secciones siguientes se desarrollarán todos los temas citados, por lo menos a un nivel general, dada la vasta extensión de material

disponible sobre el tema. No se omite decir que las fallas de estas bien definidas estrategias preventivas son las causales de la debacle sanitaria que el mundo entero ha afrontado este año 2020.

## **1. DISTANCIAMIENTO FÍSICO.**

Limitar el contacto frente a frente con otras personas es la mejor manera de reducir la propagación de COVID-19. Consiste en mantener una distancia “segura” con otras personas ajenas al grupo familiar de convivencia. Se ha propuesto una distancia mínima 2 metros (6 pies en países con sistema inglés de medidas) para reducir riesgo de contagio por medio de la gotículas expelidas al respirar y hablar. Como cualquier persona infectada, con o sin síntomas, es capaz de transmitir el SARS-CoV-2, es razonable mantener la distancia sugerida, en especial si se tienen factores de riesgo para el desarrollo de una forma grave de enfermedad.

Se ha usado el término “distanciamiento social” como sinónimo de distanciamiento físico, pero según criterio del autor la distancia entre personas se limita a evitar el contacto con el cuerpo de otras personas, o con sus secreciones; esto no limita en modo alguno el contacto textual, verbal o por imágenes a distancia, que son formas válidas y muy gratificantes de contacto interpersonal.

Ensayadas en otros países, las “burbujas” sociales son grupos pequeños de personas que conviven en un hogar(es), libres de interrelacionar físicamente entre sí, pero guardando todas las precauciones sanitarias y las medidas higiénicas de rigor fuera de ese círculo íntimo; no incluye grupos de amigos de diversas residencias o familiares dispersos en distintas locaciones. Las burbujas sociales o *clusters* proporcionan una alternativa de interacción personal que alivia la tensión del aislamiento, mejora la salud mental y permite la recuperación de ciertas actividades esenciales para el funcionamiento de familias afines... Pero no sin riesgos. En junio 17 del 2020, Melinda Wenner Moyer publicó un artículo en el prestigioso New York Times sobre el tema, y formuló una pregunta: “¿por qué y cómo se debe conformar una burbuja, y qué reglas básicas se deben establecer para mantenerla lo más segura posible?” El por qué resulta evidente, a estas alturas de la pandemia, durante alta transmisión comunitaria (fase IV de la pandemia). El cómo resulta ser el quid del asunto: La sola mención del concepto ha causado

confusión y muchas personas están organizando sus propios *clusters* (quizá no del todo en serio) basándose en la famosa fantasía de “¿con quién te gustaría estar si te aislaras en una isla desierta?”. En realidad, la idea que describe Moyer es la de formar “un círculo cerrado”, con otra familia que tenga los mismos estándares de responsabilidad. En caso de interacciones fuera de la burbuja, cualquier infección en uno de los miembros llevará, sin remedio, a un brote explosivo en todos los demás. Se requiere, entonces de mucha solidaridad y responsabilidad para sostener *clusters* durante una pandemia. En muchos países, en especial durante la segunda oleada de infecciones, la mayoría de los casos se está concentrando en jóvenes y niños, personas poco dadas a guardar la distancia social, propensas a pinchar constantemente la burbuja.

Si una persona enferma resulta mandatorio su aislamiento, por lo que se requiere de una serie específica de medidas de prevención de contagio:

- El caso debe estar supervisado constantemente por un médico de cabecera a través de consultas a distancia (telemedicina).
- El paciente debería estar aislado del resto de su familia, lo cual puede ser un reto casi insuperable en las viviendas mínimas en que centenares de millones de personas cohabitan en hacinamiento con grandes grupos familiares, de tres y más generaciones. El uso y desinfección de servicios sanitarios y ducha debe reglamentarse en caso de que no se disponga de uno exclusivo para el paciente. En cuanto a la ducha, si es compartida, el paciente debe de ser el último en usarla y encargarse personalmente de la desinfección al salir; al compartir los servicios sanitarios, el paciente debe de hacer limpieza cada vez que lo utilice y, cualquier otro familiar que lo llegue a usar también deberá repetir la limpieza.
- Si hay más de un paciente sospechoso o positivo para COVID-19 en el mismo domicilio es imperativo que no estén en contacto cercano para evitar el incremento de la carga viral.

Otros retos de difícil manejo son personas discapacitadas, sin hogar, en albergues, confinadas en casas de ancianos o en centros penales; todas ellas son altamente vulnerables a infectarse y complicarse, con muy bajas probabilidades de recibir atención médica adecuada.

## **2. CUARENTENA: PROS Y CONTRAS.**

Uno de los mejores análisis sobre el tema es la síntesis traducida de una publicación (junio 2020) comisionada por el British Medical Journal (BMJ) a los profesores Edward R Melnick (Universidad de Yale) y John PA Ioannidis (Universidad de Stanford). El objetivo, hacer un artículo “head to head” sobre pros (Melnick) versus contras (Ioannidis) de la prolongación de encierros o cuarentenas decretadas por muchos gobiernos para prevenir la propagación del SARS-CoV-2<sup>1</sup>.

### **2.1 ¿Deberían los gobiernos continuar con la cuarentena para frenar la propagación de COVID-19?**

**SÍ: Edward R. Melnick.**

- La infraestructura sanitaria se ha visto abrumada, en parte por la rápida transmisión por pacientes asintomáticos o presintomáticos.
- A pesar de que se ha sobreestimado la estimación de mortalidad por COVID-19, podría ser al menos 10 veces superior a la de la gripe estacional.
- La alta transmisión causa centenares de miles de muertes en todo el mundo y ha gravado sustancialmente los recursos y la capacidad de atención médica. Incluso las predicciones más conservadoras muestran que las muertes de COVID-19 pueden superar a las de cualquier otra enfermedad infecciosa en nuestras vidas. Y, al momento de escribir esto, la mayoría de la población mundial probablemente sigue siendo susceptible a COVID-19.
- En ausencia de una vacuna, tratamiento o profilaxis segura y efectiva, las intervenciones no farmacéuticas son las únicas opciones disponibles para retrasar la propagación: distanciamiento físico, higiene, máscaras, aislamiento de personas infectadas y sus contactos, y cuarentenas: cierres de escuelas, negocios y prohibiciones de reuniones públicas y viajes.
- La mejor estrategia es detección agresiva y temprana con aislamiento de infectados, muy difícil, probablemente por la demora entre la infección y la manifestación de síntomas graves y la falta de tests. Las estrategias han pasado entonces de la contención a la mitigación, dando paso a cuarentenas a una escala sin precedentes en la conciencia colectiva moderna.

- Las cuarentenas son la intervención más draconiana. Durante la pandemia de gripe de 1918-19 la implementación más temprana y los bloqueos más largos se asociaron con una mortalidad total reducida.
- Las cuarentenas no están exentas de costos, riesgos o daños en lo económico, social y emocional, catastróficos y vastos. Las consecuencias son aumento de muertes por evitar la búsqueda de atención médica, con exceso de morbimortalidad por afecciones no infecciosas.
- Las restricciones no se pueden levantar de manera segura sin la capacidad de realizar tests masivos, seguimiento de contactos y protección para poblaciones de alto riesgo (casas de ancianos, prisiones, albergues). De lo contrario, la propagación de COVID-19 podría acelerarse en comunidades que aún no han experimentado el pico máximo de casos, y las segundas oleadas podrían ser más letales en las comunidades que se han reabierto después de cuarentenas exitosas. El autor de esa revisión opina: Estas predicciones deberán confirmarse o descartarse a mediano plazo
- Melnick planteaba la importancia de la preparación en caso de una para entonces hipotética segunda ola de contagios, fenómeno que está ya en curso, con niveles récord de contagio en Europa para mediados y fines de octubre. Respecto a la gravedad del impacto de esta segunda ola las tasas de mortalidad parecen ser un poco menores, pero a la fecha de la redacción de este texto las hospitalizaciones val al alza en todo el hemisferio occidental. Concluye: mientras no emerja una estrategia mejor, las cuarentenas seguirán siendo esenciales para mitigar la creciente pandemia.

## **2.2 ¿Deberían los gobiernos continuar con la cuarentena para frenar la propagación de COVID-19?**

**NO: John P.A. Ioannidis.**

- La cuarentena se justificó inicialmente, cuando los anuncios declararon un nuevo virus contagioso con una tasa de mortalidad del 3,4% y sin infecciones asintomáticas. La posibilidad de 50 millones de muertes coincidía con la de la pandemia de gripe de 1918. Sin embargo, sabemos que las infecciones no detectadas son la gran mayoría. Las personas infectadas superan en número a las

confirmadas por las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa, desde cinco veces (Gangelt, Alemania) hasta más de 500 veces (Kobe, Japón).

- La tasa de mortalidad por infección es mucho más baja que la documentada. Además, la mayoría de las muertes de COVID-19 afectan a personas con una esperanza de vida limitada, pero la edad promedio de muerte en la pandemia de gripe de 1918 fue de 28 años. La pérdida esperada de años de vida ajustados por calidad, incluso sin medidas de cuarentena agresiva, es de 100 a 1000 veces menor que en 1918, quizás comparable con (si no menor) la gripe estacional típica, que mata a 34,800 niños todos los años con infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores, en contraste con COVID-19, que abrumadoramente perdona a los niños.
- COVID-19 puede ser devastadora en entornos específicos. Las masacres en hospitales desbordados con personal contaminado y en hogares de ancianos representan la mayor parte de las muertes. La preparación hospitalaria, la detección universal del personal, el control de infecciones y el distanciamiento social en estos lugares son indispensables.
- El cierre ciego de poblaciones enteras tiene beneficios adicionales cuestionables. Bloquear a personas sanas y sin riesgo y transferir pacientes de COVID-19 a hogares de ancianos es absurdo. Los defensores de "cuarentena para aplanar la curva" deben reconocer que esto gana tiempo para la preparación hospitalaria, pero que la mayoría, si no todas, las muertes de COVID-19 aún ocurrirán cuando las medidas se relajen, a menos que surjan tratamientos y/o vacunas efectivas.
- Las cuarentenas tienen múltiples componentes. Algunos, como evitar reuniones masivas, pueden funcionar; otros pueden que no. Algunos incluso pueden aumentar el número de muertes; por ejemplo, el cierre de escuelas puede aumentar la exposición de los familiares frágiles a los niños. Las cuarentenas traen daños múltiples más allá de los relacionados con el virus SARS-CoV-2: disfunción del sistema de salud y daños prolongados que erosionan la salud, la economía y la sociedad en general.
- Las cuarentenas durante alta actividad infecciosa obligarán a las personas infectadas a pasar más tiempo con familiares frágiles en espacios reducidos. Los trabajadores esenciales con bajos salarios adoptan riesgos más altos, y los refugios para personas sin hogar vulnerables se convierten en puntos críticos de infección, mientras que los ciudadanos ricos y saludables pueden quedarse en casa. El estrés también puede afectar nuestras respuestas inmunes a las

infecciones respiratorias. Y, con el horror agregado difundido por los medios, los bloqueos representan experiencias excepcionalmente estresantes.

- En cuarentena muchos pacientes con afecciones agudas y tratables (como los síndromes coronarios) evitan buscar atención médica: hay exceso de muertes acumuladas. Los pacientes con cáncer cuyo tratamiento se retrasa tienen peores resultados. Cuando los pacientes evitan los hospitales, muchos sistemas de salud sufren financieramente, suspenden personal y reducen servicios. COVID-19 ha abrumado a unas pocas docenas de hospitales, pero las contramedidas ya han puesto en peligro a miles de ellos.
- Las cuarentenas prolongadas alimentan la depresión económica, creando desempleo masivo. Los desempleados pueden perder el seguro de salud, poblaciones enteras pueden perder calidad de vida y salud mental. Las ventas de armas en los EE.UU. han aumentado considerablemente desde que comenzó el cierre, con secuencias impredecibles. **Adendum del autor: Un problema grave es el de las personas que dependen del comercio informal y no pueden mantenerse confinadas en sus hogares, una situación extremadamente frecuente en países del Tercer Mundo.**
- Las poblaciones desfavorecidas y las personas necesitadas se ven más afectadas por las crisis. Las personas en riesgo de morir de hambre en todo el mundo ya han superado los mil millones. Hay riesgo de más suicidios, violencia doméstica y abuso infantil. El malestar y la desintegración social también pueden avanzar, con consecuencias caóticas como disturbios y guerras.
- ¿Y cuánto tiempo es suficiente un bloqueo? Si abrimos ahora, ¿se repetirá el cierre en otoño? ¿El próximo año?
- Las cuarentenas eran opciones desesperadas y defendibles cuando sabíamos poco sobre COVID-19. Ahora que sabemos más, debemos evitar la exageración. Debemos eliminar cuidadosa y gradualmente las medidas de bloqueo, con retroalimentación basada en datos sobre la capacidad de la cama y los indicadores de prevalencia/incidencia. De lo contrario, las cuarentenas prolongadas pueden convertirse en suicidio masivo.

### 3. HIGIENE AMBIENTAL.

El material aquí detallado es una sinopsis de un documento generado por la *Organization for Economic Cooperation and Development* (OECD)<sup>2</sup>.

### 3.1 Generalidades.

El mejoramiento de la salud ambiental a través de una buena calidad del aire, del agua, de los servicios de saneamiento y de la gestión de los residuos, junto con la protección de la biodiversidad, reducirá el grado de vulnerabilidad de las comunidades en caso de pandemia y, en consecuencia, aumentará el bienestar general de la sociedad, al tiempo que reforzará la resiliencia frente a futuras pandemias. A mediano y largo plazos, la pieza clave del proceso de recuperación económica es la mejoría de la salud ambiental de la sociedad –es decir, de aquellos aspectos de la salud y el bienestar humanos en los que inciden las condiciones y factores ambientales.

Al limitar la exposición de la población a sustancias peligrosas, tanto físicas, químicas como biológicas, que pueden estar presentes en el aire, el agua, el suelo, los alimentos y diversos entornos naturales, se reducirá nuestro grado de vulnerabilidad frente a futuras pandemias, mejorarán nuestra salud y bienestar general y se nos estará brindando un valioso complemento a los sistemas de salud pública. La exposición a la contaminación atmosférica (exterior) y del aire (interior) en espacios cerrados y viviendas aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, respiratorias y trastornos del desarrollo, aparte del riesgo de muerte prematura, acentuando la vulnerabilidad de la población frente al COVID-19.

El acceso al agua corriente, la eficacia de los servicios de saneamiento y la conservación de la vida silvestre en su hábitat natural son fundamentales en la lucha contra la propagación de las pandemias; la gestión eficaz de los residuos se revela igualmente imprescindible para minimizar posibles efectos colaterales en la salud y el medio ambiente.

Las aguas residuales podrían aportar información adicional relevante sobre la incidencia del virus en las comunidades afectadas. Los datos disponibles indican que la detección del SARS-CoV-2 en las plantas locales de tratamiento y depuración de aguas residuales puede desempeñar un papel fundamental en el seguimiento de la evolución de la pandemia, e incluso en la detección anticipada de eventuales brotes.

### **3.2 Contaminación ambiental.**

Se calcula que 9 de cada 10 personas inhalan aire con elevadas concentraciones de contaminantes. La exposición a la contaminación atmosférica está relacionada con innumerables efectos adversos para la salud a corto y largo plazos. En consecuencia, una buena calidad del aire puede contribuir a aumentar la resistencia de nuestro organismo frente a infecciones agudas de las vías respiratorias, al tiempo que conlleva beneficios sociales de mayor alcance. Los daños que ocasiona para la salud la exposición prolongada a las partículas contaminantes del aire pueden menoscabar la capacidad de nuestro organismo para defenderse de infecciones respiratorias, como COVID-19.

Si bien las medidas adoptadas en respuesta a la pandemia de COVID-19 han permitido mejorar considerablemente la calidad del aire exterior en muchos lugares del planeta, es probable que estos efectos positivos sean meramente temporales. A medida que las economías comiencen a recuperarse de la pandemia, factores como la reanudación de los desplazamientos en avión, la circulación y movilidad de la población tanto dentro de una misma ciudad como de una ciudad a otra y los niveles de producción industrial provocarán un aumento de la contaminación del aire atmosférico (aunque resta por ver si persisten algunos de los cambios de tendencia y costumbres sociales a consecuencia de las restricciones a los desplazamientos introducidas en respuesta a la pandemia). Al mismo tiempo, las medidas de confinamiento pueden redundar en una mayor exposición a la contaminación del aire en interiores, algo que afecta particularmente a los países en desarrollo, en los que muchas personas siguen dependiendo de combustibles contaminantes para cocinar y calentarse. Por otra parte, la contaminación del aire interior representa un problema para los edificios y pequeños establecimientos que disponen de sistemas de ventilación deficientes o que carecen totalmente de ellos. Asimismo, la circulación de personas en edificios con una mala ventilación, incluyendo hospitales, puede favorecer la propagación del SARS-CoV-2 y de otros virus.

### **3.3 Problemas de producción, gestión y reciclaje de residuos.**

La pandemia actual plantea otros problemas en lo referente a la producción, gestión y reciclaje de los residuos. Los gobiernos deben adoptar una solución eficaz al problema de la gestión de los residuos, incluidos los domésticos, hospitalarios y peligrosos, en cuanto se trata

de un servicio público esencial que precisa de una solución urgente y eficaz al objeto de minimizar los posibles efectos secundarios y riesgos para la salud y el medio ambiente.

La producción de residuos hospitalarios aumenta exponencialmente en caso de brote epidémico, pudiendo llegar a acelerar la propagación de la enfermedad y a representar un riesgo importante para el personal sanitario, los pacientes y para el personal dedicado a la recogida y el tratamiento de los residuos, en caso de no ejecutar correctamente los procesos correspondientes. Entre los residuos hospitalarios y peligrosos se incluyen mascarillas, guantes y otros equipos de protección personal (EPP). Por consiguiente, es fundamental que la manipulación, el tratamiento y la destrucción de este tipo de residuos biológico-infecciosos se realicen de manera segura y respetuosa con el medio ambiente para evitar posibles efectos negativos en la salud humana y el medio ambiente.

Durante el momento álgido del brote en Wuhan, por ejemplo, la ciudad tuvo que gestionar 240 toneladas de residuos hospitalarios al día, en comparación con las cerca de 40 toneladas diarias que se producían con anterioridad al brote. Las instalaciones dedicadas a la gestión y tratamiento de los residuos hospitalarios se enfrentan también a la afluencia de fuentes poco habituales, tales como aviones y cruceros cuyos pasajeros han dado positivo y a los que se ha puesto en cuarentena.

Los residuos hospitalarios deben depositarse de manera segura en contenedores y/o bolsas diferenciados, para después tratarlos o eliminarlos, o ambas cosas, de forma igualmente segura. Deberá dotarse a los trabajadores y empleados de EPP adecuados, y se les debe enseñar también cómo retirarlos correctamente para evitar el contagio. Otra buena práctica consiste en distribuir la responsabilidad de su manejo en todos los niveles de gobierno y dotarlos de recursos humanos y materiales suficientes para destruir y eliminar esos residuos con total seguridad.

Los residuos domésticos también han de gestionarse adecuadamente durante la emergencia del COVID-19. En primer lugar, se ha registrado un aumento de los residuos generados por productos de limpieza y desinfección. Del mismo modo, los residuos médicos y hospitalarios, tales como los medicamentos no utilizados, y otros artículos pueden acabar mezclándose fácilmente con la basura doméstica, si bien deben tratarse y eliminarse por separado.

Los trabajadores encargados de la recolección y reciclaje de residuos se enfrentan al riesgo de exposición al virus. Este hecho ha llevado a algunos municipios y localidades a modificar sus respectivas políticas de recolección, existiendo lugares en los que se ha decidido suspender por completo la actividad de separación y clasificación de los materiales reciclables procedentes de residuos domésticos. De igual forma, se ha reducido la recolección en países que cuentan con sistemas de depósito/reembolso por la recogida de envases utilizados, ya que los consumidores no están devolviendo botellas a causa del distanciamiento social y del autoaislamiento, circunstancia ésta que también puede acarrear la disminución de la disponibilidad de botellas usadas para reciclar.

Los efectos a largo plazo en la salud de la población pueden ser consecuencia bien de la inadecuación de los procedimientos de gestión o reciclaje de residuos, o bien de la suspensión de las iniciativas de reducción del uso de plásticos y de los consiguientes planes de reciclaje puestos en marcha en los distintos países con anterioridad a la crisis. Con motivo de la crisis, se han visto alteradas tanto la percepción como la postura de la opinión pública frente al plástico de un solo uso (PSU). Los consumidores utilizan más productos de plástico PSU que antes por varias razones, entre otras porque se consideran más seguros al reducir el riesgo de propagación del virus, aparte de que a menudo son la única opción para restaurantes y otros establecimientos del sector alimenticio que siguen desarrollando su actividad durante la crisis, aunque limitándose a servicios de comida para llevar y a domicilio. Siguiendo este razonamiento, algunos países han establecido excepciones o ampliado el plazo para la entrada en vigor de la prohibición del uso de bolsas de PSU en medio del debate suscitado en torno a las bolsas reutilizables, consideradas antihigiénicas.

### **3.4 Frenar y revertir la pérdida de biodiversidad.**

La raza humana ha transformado la mayoría de los ecosistemas del planeta, destruyendo, degradando y fragmentando en consecuencia los hábitats terrestres, marinos y acuáticos, al tiempo que se han menoscabado los beneficios que ofrecen los servicios ecosistémicos. Esta injerencia –en particular, la destrucción del hábitat natural y el comercio de especies silvestres– ha alterado la abundancia e interacción vector-huésped en las enfermedades infecciosas. Un mayor contacto con la fauna silvestre expone a los seres humanos al riesgo de zoonosis transmitidas por animales portadores de virus. Aunque

todavía no se han establecido las causas ciertas del SARS-CoV-2, es evidente que la sobreexplotación de los hábitats y el comercio ilícito de especies silvestres desempeñan un papel fundamental en la propagación de la enfermedad.

#### **4. HIGIENE DE MANOS: LAVADO Y DESINFECCIÓN CON ALCOHOL<sup>2</sup>.**

La propagación del SARS-CoV-2 guarda una estrecha relación con el abastecimiento de agua y saneamiento. Una de las principales recomendaciones para evitar la transmisión del virus y ayudar a la población a gozar de buena salud consiste en lavarse regularmente las manos con agua limpia, algo que puede resultar especialmente difícil en muchos países en desarrollo. En la actualidad, un porcentaje significativo de la población mundial no tiene acceso a servicios de abastecimiento de agua corriente y saneamiento que les permitan mantener las condiciones de salubridad e higiene necesarias. Por otra parte, la crisis sanitaria y la consiguiente crisis económica no hacen sino dificultar y mermar la capacidad de los servicios de abastecimiento de agua a la hora de prestar servicios esenciales debido a las restricciones presupuestarias existentes.

Si bien la gran mayoría de los hogares en los países desarrollados tiene acceso a servicios de abastecimiento de agua potable, no es éste el caso de los grupos vulnerables, entre los que se incluyen las personas sin hogar, los residentes en zonas desfavorecidas o asentamientos precarios y los hogares pobres. Por otra parte, según la OMS y UNICEF, 3,000 millones de personas en todo el mundo carecen de instalaciones adecuadas para lavarse las manos en sus hogares, lo que incluye tanto desinfectantes de manos de base hidroalcohólica como agua y jabón, y dos de cada cinco centros de salud carecen de instalaciones para lavarse las manos en los puntos de atención al paciente. Adicionalmente, el desabastecimiento ocasionado por situación de emergencia en la que nos hallamos inmersos ha dificultado ulteriormente el acceso a productos para la higiene y desinfección de las manos.

Aunque es preciso invertir una cantidad considerable de tiempo y recursos para poder garantizar el acceso universal a servicios de abastecimiento de agua potable gestionados de manera segura, también se puede recurrir a alternativas a corto plazo como, por ejemplo, suministrar desinfectantes de manos en forma de geles hidroalcohólicos. En los casos en que no sea posible lavarse las manos con agua y jabón, puede utilizarse una solución jabonosa, que se obtiene mezclando jabón con un poco de agua. Asimismo, centros de

salud, escuelas, intercambiadores de transporte y otros edificios públicos deben poner a disposición de los usuarios y/o facilitar el suministro de agua potable y productos higienizantes de manos.

## **5. DESINFECCIÓN DE SUPERFICIES Y FÓMITES.**

Investigaciones iniciales indican que el SARS-CoV-2 puede sobrevivir durante horas sobre materiales como metales, cartón y el plástico, incluso durante días, por lo que podría transmitirse cuando un sujeto entre en contacto con una superficie u objeto en los que esté presente el virus y se toque después la boca, la nariz o los ojos; aunque a estas alturas no se considera una fuente muy probable de contagio no se puede descartar la posibilidad teórica de que ocurra, en especial si se trabaja en ambiente hospitalario o se cohabita con pacientes COVID-19. Para la desinfección se deben emplear sustancias biocidas con acción sobre SARS-CoV-2.

El virus se deja de detectar tras 3 horas sobre superficie de papel (de imprimir o pañuelo de papel) y después de 1 a 2 días cuando lo aplican sobre madera, ropa o vidrio. Mientras que se requieren más de 4 días cuando se aplica sobre acero inoxidable, plástico, billetes de dinero y mascarillas quirúrgicas. Es estable a 4 °C y tolera un rango de pH de 3-10 al menos durante 60 minutos; a temperaturas de 56°C o 70°C el virus se inactiva en 10 minutos o 1 minuto, respectivamente<sup>3</sup>.

### **5.1 Ozono<sup>4</sup>.**

El ozono ha sido utilizado a nivel industrial en el tratamiento de aguas residuales y en el sector agrícola, como desinfectante para la eliminación de microorganismos. A nivel doméstico, se han utilizado generadores de ozono para desodorizar garajes, sótanos y automóviles, habitaciones de hotel, reducir el olor de los contenedores de basura, desodorizar la ropa y desinfectar alimentos y agua. En concreto, el ozono es un germicida extremadamente efectivo contra virus y bacterias, que destruye las partículas del virus a través de mecanismos de oxidación. A diferencia de otros microorganismos, estas partículas de virus no son capaces de reparar el daño oxidativo y, por lo tanto, se espera que sean más susceptibles a la acción oxidativa que otros como hongos, bacterias, protozoos o cualquier organismo eucariota.

El coronavirus SARS-CoV-2, responsable de COVID-19, es un virus envuelto, que lo hace particularmente susceptible a la destrucción por desinfectantes, incluyendo ozono. En el caso de los virus con envoltura, el ozono oxida fácilmente la envoltura viral, modifica su estructura o la destruye y la deja inactiva. En otras familias de virus la destrucción se produce por daño directo del ozono a las proteínas de la cápside y los ácidos nucleicos. A pesar de ello, la utilización del ozono como viricida eficaz frente al coronavirus SARS-CoV-2 aún se encuentra en evaluación y aún no existen los datos suficientes sobre los mecanismos cinéticos de inactivación viral debido a la rapidez con la que ocurre, resulta muy difícil de medir y, por lo tanto, la acción agresiva del ozono sobre las partículas de virus no se aprecia completamente.

Puesto que el ozono es muy reactivo y generalmente no se almacena ni transporta bien, generalmente se produce in situ en el momento en que se necesita. El generador de ozono transforma el oxígeno ( $O_2$ ) del aire en ozono ( $O_3$ ) mediante la producción de descargas eléctricas que aumentan la energía de activación de los átomos de oxígeno y propicia que se unan de tres en tres (también se puede generar por interacción de la luz ultravioleta con el oxígeno). Su uso puede provocar efectos negativos para la salud de las personas, animales y plantas y dañar materiales como caucho, revestimientos de cables eléctricos y telas u otros elementos que contengan tintes y pigmentos susceptibles. Por ello, hay que controlar la concentración de ozono residual que puede quedar en el ambiente tras realizar el tratamiento, sin que se superen los límites establecidos en lugares con personas. Esa concentración también se verá influenciada por las dimensiones del lugar donde se ubique y la configuración de elementos interiores (puertas abiertas o cerradas, porcentaje de espacio ocupado con muebles u otros materiales que puedan adsorber o reaccionar con el ozono) así como la posible ventilación de aire exterior y el nivel de ozono del exterior.

El Reglamento Europeo N.º 528/2012 sobre productos biocidas incluye el ozono como biocida para distintos usos dentro del grupo de desinfectantes, aplicable para la desinfección de superficies, materiales, equipos, muebles, sistemas de aire acondicionado, paredes, suelos de lugares públicos y privados, zonas industriales y otras zonas destinadas a actividades profesionales, pero también destinado a la desinfección del aire. Las propiedades químicas del ozono permiten su reacción con materia orgánica (como pueden ser los microorganismos) cuando se encuentra a altas concentraciones.

La ruta de transmisión por vía aérea posiblemente está influenciada por factores ambientales como la temperatura ambiente, la humedad relativa y el nivel de concentración de ozono. Así lo refleja un estudio en el que los datos revelaron que había una asociación negativa estadísticamente significativa entre los niveles medios del ozono ambiental (48.83–94.67  $\mu\text{g} / \text{m}^3$ ) y los casos confirmados de COVID-19 observados en las ciudades chinas durante los meses de enero, febrero y marzo del 2020. Además de por los valores de ozono, la supervivencia del coronavirus se vio afectada negativamente por la alta temperatura: la baja humedad y la propagación del SARS-CoV-2 se redujo al disminuir la humedad relativa (23.33-82.67%) y la temperatura (-13.17-19 °C).

Teniendo en cuenta la similitud del coronavirus SARS-CoV-2 con otros virus estudiados, se sugiere una concentración de 10 ppm para lograr una inactivación del virus del 99%, en condiciones de humedad relativa del 55% y a temperatura de 25 °C. No obstante, se sugiere también que un aumento del 55% al 85% de humedad relativa requiere aproximadamente la mitad de la dosis de ozono (entendida como la concentración de ozono por el tiempo de exposición) para un 99% de inactivación viral.

No se puede confiar en desinfección viral absoluta exclusivamente con ozono e, incluso a altas concentraciones, el ozono puede no tener efecto sobre los contaminantes biológicos que permanezcan incluidos o incrustados en material poroso.

Actualmente, la eficacia del ozono como viricida frente al SARS-CoV-2 no está demostrada y las autoridades sanitarias competentes desaconsejan (no prohíben) su utilización debido a los graves efectos para la salud de los trabajadores que puede suponer la exposición a los niveles de ozono necesarios para conseguir la capacidad viricida. Además, al ser un biocida que se genera in situ, no tiene etiqueta que advierta de los peligros para la salud.

Dos meses después de la publicación de las recomendaciones citadas, investigadores de la Universidad de Salud de Fujita, en Japón, han anunciado en una conferencia de prensa que habían demostrado que el ozono en concentraciones de 0.05 a 0.1 partes por millón (ppm), niveles considerados inofensivos para los humanos, podría inactivar al SARAS-CoV-2. Diseñaron un experimento que utilizó un generador de ozono en una cámara sellada con una muestra de coronavirus. La viabilidad del virus se redujo en más del 90% cuando se sometió a

niveles bajos de ozono durante 10 horas. Deberá esperarse por las publicaciones definitivas sobre este experimento, pero el hospital de la Universidad, en la prefectura de Aichi, ya ha instalado generadores de ozono para salas de espera y habitaciones<sup>5</sup>.

Si se va a emplear un generador de alta concentración de ozono deben seguirse recomendaciones específicas:

- Prohibida su aplicación en presencia de personas, por los efectos irritantes y potencialmente lesivos sobre las vías aéreas;
- Deben seguirse en todo momento las instrucciones del fabricante;
- Los aplicadores deben ser profesionales cualificados y disponer de los equipos de protección individual adecuados para proteger el cuerpo completo, los ojos y las vías respiratorias, teniendo en cuenta que se trata de un gas.
- Evitar la exposición persistente a largo plazo a altas concentraciones de ozono en los lugares de trabajo.
- Se deberá ventilar adecuadamente el lugar desinfectado antes de su uso y disponer con filtros de alta eficacia HEPA (ver más adelante, inciso 5.3).

## **5.2 Radiación ultravioleta (RUV)<sup>6,7</sup>.**

La desinfección de objetos con radiación ultravioleta es un método amigable para el medio ambiente de matar bacterias y hongos, así como para inactivar virus sin recurrir a sustancias químicas potencialmente nocivas, por lo que su uso ha ido en aumento en establecimientos de salud para la desinfección de equipo médico, superficies y quirófanos. Heilinlog et al<sup>5</sup> han publicado un estudio en el que demostraron que el SARS-CoV-2 puede ser efectivamente inactivado por radiación UV tipo C (RUV, 254 nm = 1940 mW/cm<sup>2</sup>) aun en presencia de títulos virales elevados; el efecto de la RUV tipo A (365 nm = 540 mW/cm<sup>2</sup>) fue mucho menos efectivo. La dosis requerida de RUV fue 1048 mJ/cm<sup>2</sup>, con un tiempo de exposición de 9 minutos.

La radiación UVC se usa comúnmente dentro de los conductos de aire para desinfectar el aire. Ésta es la forma más segura de emplear la radiación UVC porque la exposición directa a los rayos UVC en la piel o los ojos humanos puede causar lesiones, y es menos probable que la instalación de UVC dentro de un conducto de aire cause exposición a la piel y los ojos. Entre las aplicaciones adicionales está la esterilización de

mascarillas, lo cual podría resolver al menos en parte los graves problemas de abastecimiento de equipo médico descartable.

Existen limitaciones sobre la eficacia de la radiación UVC para inactivar virus, en general.

- Exposición directa: la radiación UVC solo puede inactivar un virus si el virus se expone directamente a la radiación. Por lo tanto, la inactivación de virus en superficies puede no ser efectiva debido al bloqueo de la radiación UV por parte de objetos que bloqueen la luz, polvo, u otros contaminantes como los fluidos corporales.
- Dosis y duración: muchas de las lámparas UVC que se venden para uso doméstico son de dosis baja, por lo que puede ser necesaria una exposición más prolongada a un área de superficie determinada para proporcionar una inactivación efectiva de bacterias o virus.
- Ha habido informes de quemaduras en la piel y los ojos como resultado de la instalación incorrecta de lámparas UVC en habitaciones que los humanos pueden ocupar.

### **5.3 Filtros HEPA.**

Durante la pandemia COVID-19 se ha confirmado el riesgo de transmisión por aerosoles, que pueden permanecer suspendidos en el aire por horas. Por eso es de gran importancia renovar el aire, en especial si se habita o trabaja en espacios cerrados, con pobre ventilación, o en caso de que no sea posible abrir puertas y/o ventanas por razones atmosféricas o de privacidad. Para solucionar estos problemas de espacios cerrados con ambientes cargados y potencialmente peligrosos para el contagio por las microgotas en suspensión, especialistas en medidas de prevención han elaborado una lista de motivos más importantes por las que la presencia de purificadores de aire puede ser rentable y beneficioso en términos preventivos.

El filtro de aire HEPA (del inglés "*High Efficiency Particle Arresting*", o "recogedor de partículas de alta eficiencia") puede retirar la mayoría de las partículas perjudiciales (capturan el 99,97% de partículas en el aire tan pequeñas como 0.3 micras) y su uso puede ser una ayuda útil para el control de la cantidad de alérgenos y patógenos circulantes en el aire, puede hallarse en la mayoría de los purificadores de aire, que por lo

general son pequeños y portátiles. Al momento su uso en hospitales está muy difundido y sin duda son el sistema de purificación más eficiente que existe, sobre todo si se combinan con luz ultravioleta y liberación de ozono en muy bajas concentraciones de forma continua (0.05 ppm).

Precaución: Manipulación de filtros ya usados debe hacerse con precaución, usando equipo de protección personal; el cambio se requiere, por lo general, cada 6 meses.

#### **5.4 Desinfectantes químicos de acción tópica<sup>3</sup>.**

SARS-CoV-2 descendió hasta niveles indetectables a los 5 minutos de aplicar:

- Lejía casera en concentraciones de 1:49 y 1:99;
- Etanol 70%;
- Etanol al 100%;
- Povidona yodada 7.5%;
- Cloroxilenol 0.05%;
- Clorhexidina 0.05%;
- Cloruro de benzalconio 0.1%.

La solución de jabón líquido en concentración de 1:49 es efectiva después de 15 minutos.

También se han probado otros desinfectantes capaces de inactivar al virus:

- Acetona helada durante 90 segundos;
- Mezcla de acetona helada/metanol en concentración 40:60 durante 10 minutos;
- Paraformaldehído durante 2 minutos;
- Glutaraldehído, durante 2 minutos.

Debe recordarse del peligro de la exposición constante a químicos desinfectantes, con potenciales efectos irritativos sobre conjuntivas, piel, mucosa de vías respiratorias. La manipulación de estas sustancias debe hacerse con el equipo de seguridad adecuado, que debería incluir gafas, mascarilla y guantes.

## 6. MASCARILLAS.

La base de esta sección es un documento específicamente desarrollado por la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>8</sup>:

Las mascarillas son parte de una estrategia integral para frenar la diseminación de la COVID-19; pueden emplearse para la protección de personas sanas o por enfermos que intentan evitar la diseminación del SARS-CoV-2, aunque se reconoce que como medida única de prevención pueden resultar insuficientes para garantizar el no contagio. Por tanto, el uso de mascarillas debe acompañarse de otras medidas higiénicas: distanciamiento físico y lavado o desinfección de manos, como las más importantes.

Debe distinguirse el uso de mascarillas en la población general (doméstico o en público) del uso en personal sanitario y en pacientes hospitalizados enfermos de COVID-19.

Las mascarillas médicas de tipo quirúrgico, planas o con pliegues, deben ser sometidas a cuidadosas pruebas estandarizadas (ASTM F2100, EN 1468 o su equivalente) de calidad de manufactura y eficacia de desempeño. Se busca un balance entre alta capacidad de filtración (por lo general filtran partículas mayores de tres micras), “respirabilidad” adecuada y, a veces (en condiciones ideales, para el autor) resistencia a la penetración de fluidos.

De manera análoga, las mascarillas respiratorias filtrantes (FFR, por sus siglas en inglés, de uso más común) ofrecen equilibrio entre capacidad de filtración y respirabilidad, pero son capaces de filtrar partículas de hasta 0.075 micras. De acuerdo con la norma europea EN 149 las llamadas FFR2 filtran al menos el 94% de partículas sólidas de cloruro de sodio y gotículas de aceite. Su contraparte en Estados Unidos, las máscaras N95, de conformidad con las normas NIOSH 42 CFR parte 84, filtran al menos 95% de partículas, garantizando adecuada respirabilidad. Las capas del material filtrante y la forma de esta mascarilla permiten adosar completamente los bordes contra la piel, dan por resultado la filtración indicada, por comparación con las mascarillas médicas de forma abierta, que permiten filtraciones por los bordes. Otras propiedades que se comprueban en las mascarillas filtrantes son la observancia de los parámetros especificados para la acumulación de dióxido de carbono, la entrada indebida total de aire y la fuerza tensil de las cintas.

Algunos metaanálisis en revisiones sistemáticas han dado a conocer que el uso de mascarillas filtrantes N95 comparado con el de mascarillas médicas no se acompaña de un riesgo bajo estadísticamente significativo de enfermedades respiratorias sintomáticas ni de gripe u otras virosis confirmadas por pruebas de laboratorio. Los datos de poca certidumbre de una revisión sistemática de estudios de observación relacionados con los beta coronavirus que causan el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS) y la COVID-19 revelaron que el uso de protección facial (incluidas mascarillas filtrantes y médicas) da por resultado una gran reducción del riesgo de infección en el personal sanitario; las mascarillas filtrantes N95 o semejantes podrían acompañarse de una disminución del riesgo mayor que las mascarillas médicas o las de 12 a 14 capas de algodón; sin embargo, los estudios presentaban limitaciones importantes (sesgo de rememoración, información escasa acerca de las situaciones en que se emplearon las mascarillas filtrantes y de la cuantificación de las exposiciones) y casi todos se efectuaron en entornos donde se practicaban procedimientos generadores de aerosoles. La OMS sigue reuniendo datos de investigación sobre la eficacia del uso de diferentes mascarillas y sus posibles daños, riesgos e inconvenientes, así como su combinación con la higiene de las manos, el distanciamiento físico y otras medidas de protección personal.

El uso general (universal) de mascarilla en los establecimientos de salud se define como el requisito de que los trabajadores de salud y toda persona que ingresa en el establecimiento use mascarilla, con independencia de las actividades que se lleven a cabo. El uso continuo y específico de mascarilla médica se define como la práctica de que todos los trabajadores de salud y cuidadores lleven mascarilla cuando ingresan en las zonas clínicas para realizar todas las actividades ordinarias durante el turno. En estas circunstancias, las mascarillas solo se cambian si se ensucian, humedecen o deterioran, o si el trabajador de salud o cuidador se la quita (por ejemplo, para comer o beber o para atender a un paciente frente al que cabe adoptar precauciones especiales adicionales por exposición a gotículas, o contacto cercano por otro motivo).

La OMS recomienda:

- Que los trabajadores de salud que brindan atención directa a los enfermos de COVID-19 usen una mascarilla médica (además de cualquier otro equipo de protección personal) que forme parte de

las precauciones contra gotículas y contacto físico). **El autor no comparte esta postura, dada la alta morbilidad y mortalidad de personal de Salud en El Salvador, país en donde labora; estima que todo trabajador de salud debe disponer de mascarillas filtrantes. Esta pretensión ha resultado ser imposible de lograr y, de hecho, la escasez de recursos ha obligado a la desinfección y reutilización de equipo diseñado para ser desechable.**

- En los lugares para enfermos de COVID-19 donde se practican procedimientos generadores de aerosoles (por ejemplo, las unidades de cuidados intensivos e intermedios para estos enfermos), recomienda que los trabajadores de salud usen una mascarilla filtrante (normas N95, FFP2 o FFP3 o equivalente).
- Sobre la base de los valores y preferencias, siempre y cuando se consigan fácilmente, también pueden usarse cuando se presta atención directa a enfermos de COVID-19 en otros entornos.

Con respecto a los lugares donde hay transmisión comunitaria confirmada o presunta o brotes epidémicos intensos de la COVID-19, la OMS recomienda:

- Los trabajadores de salud, inclusive los de la comunidad y los cuidadores, que desempeñan sus labores en zonas asistenciales habrán de usar constantemente una mascarilla médica para las actividades corrientes durante todo el turno; salvo cuando coman y beban y al cambiarse la mascarilla después de haber atendido a un paciente frente al que las precauciones contra gotículas o contacto se imponen por otros motivos.
- Reviste una importancia particular adoptar el uso constante de mascarillas en las zonas de posible riesgo elevado de transmisión como las de *triage*, los consultorios de medicina familiar o general, los departamentos de consulta externa, las unidades para pacientes de COVID-19, las salas de oncología, las de trasplantes, los centros de atención de larga estancia y las instituciones residenciales.
- Cuando los trabajadores de salud usen mascarillas médicas durante todo el turno, habrán de procurar: cambiarse la mascarilla médica cuando se humedezca, se ensucie o se deteriore; no tocar la mascarilla médica para ajustarla o desplazarla del rostro por ningún motivo; si esto llegara a ocurrir, hay que quitarse la mascarilla con cuidado, ponerse otra nueva y asearse las manos; desechar la mascarilla usada (junto con cualquier otro equipo de protección personal) y cambiarla por una nueva después de asistir a cualquier

paciente que requiera precauciones contra gotículas o contacto por otros agentes patógenos;

- El personal que no trabaja en zonas asistenciales (por ejemplo, el personal administrativo) no necesita usar mascarilla médica durante sus actividades ordinarias. **Otro punto controversial, porque en muchos centros de salud hay muy poca distancia entre los sitios de trabajo administrativo y los asistenciales; en el Tercer Mundo muy pocos establecimientos disponen de purificadores de aire.**
- Los trabajadores de salud no compartirán las mascarillas; estas se desecharán correctamente al quitárselas y no se volverán a usar.

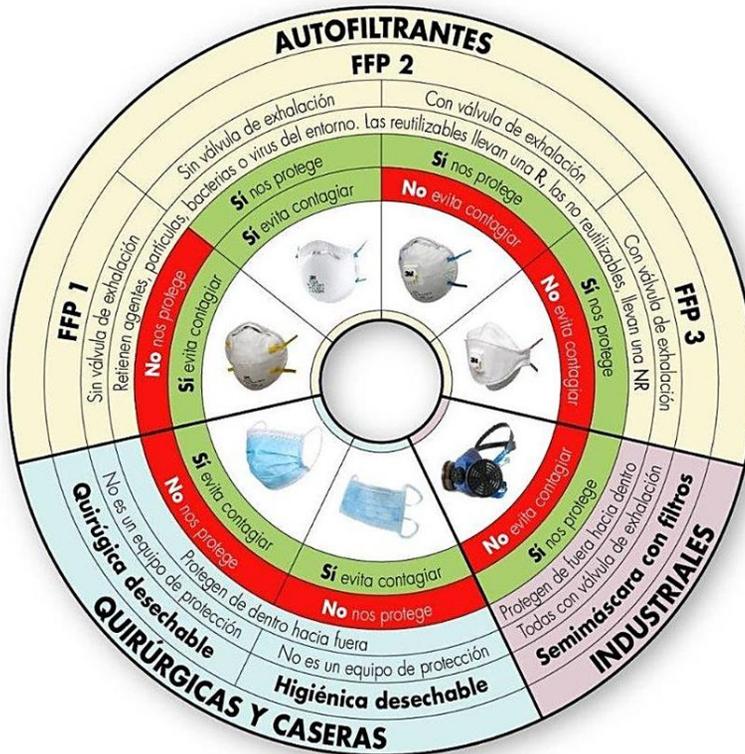
Cuando hay una escasez grave de mascarillas médicas, las caretas pueden ser una buena opción. El uso de mascarillas higiénicas (también denominadas mascarillas de tela) no se considera una opción de las mascarillas médicas para proteger a los trabajadores de salud en estas circunstancias, lo que obedece a los pocos datos probatorios que se conocen. En una investigación sobre el uso de mascarillas de tela en un establecimiento de atención de salud se observó que los trabajadores de salud que las empleaban presentaban un riesgo mayor de padecer un síndrome gripal por comparación con quienes usaban mascarillas médicas.

La Figura 1 muestra un inventario de los tipos y modelos de mascarillas de uso más frecuente, con sus niveles de protección, ventajas y desventajas.

Hay otros problemas importantes asociados a uso o mal uso de mascarillas:

- Contaminación por el propio usuario derivada de la manipulación con las manos contaminadas, en especial porque el uso prolongado puede resultar incómodo;
- Posibilidad de contaminación que puede surgir si el usuario no cambia una mascarilla que se ha humedecido, ensuciado o deteriorado;
- Posible aparición de lesiones cutáneas de la cara, dermatitis irritativa o empeoramiento del acné cuando las mascarillas se usan por muchas horas, especialmente en ambientes cálidos y húmedos;
- Una falsa sensación de seguridad que puede propiciar una observancia menos rigurosa de otras medidas preventivas esenciales, como el distanciamiento físico y la higiene de las manos;

- El riesgo de transmisión por gotículas y de salpicaduras a los ojos, si la mascarilla no se combina con el uso de protección ocular;
- Inconvenientes o dificultades para usar mascarilla en determinados grupos de población vulnerables como los aquejados de trastornos mentales o discapacidades del desarrollo, los sordos y los niños.



**Figura 1.** Tipos de mascarillas y niveles de protección. Federación de Sanidad y Sectores Sociosanitarios de Madrid, España.

La escasez de mascarillas filtrantes puede mitigarse con métodos que permitan la reutilización segura, sin comprometer su integridad<sup>9</sup>:

- Calentamiento (seco o húmedo) <100 °C puede preservar las características de filtración de una mascarilla N95 nueva.
- Cámaras o gabinetes de radiación UV (254 nm, 17 mW/cm<sup>2</sup>).
- Si se usa vapor debe tenerse cautela porque puede alterar la capacidad protectora de las mascarillas. Vapor de peróxido de hidrógeno (ya se usa en gran escala en el hospital Dana Farber Cancer Institute, Boston, Mass), ozono y óxido de etileno<sup>10</sup>.
- Las radiaciones gamma (20 kGy (2 MRad) no dañan los filtros, no dejan residuos, son compatibles con las celulosas; por el uso las máscaras se irán manchando, pero aparentemente no hay otros problemas añadidos<sup>10</sup>.
- Se sugiere no usar soluciones alcohólicas, con cloruro o jabones, porque podrían degradar la carga estática necesaria para que la mascarilla cumpla con el estándar N95.

## 7. PANTALLAS (CARETAS) FACIALES<sup>11</sup>.

Los protectores o pantallas faciales de plástico transparente hasta poco solo eran utilizados por personal sanitario o en ambientes médicos u hospitalarios. A simple vista, estos escudos protectores se ven más cómodos que las mascarillas: al no estar en contacto directo con la nariz y la boca se hace más fácil respirar, hablar, dan menos calor y, definitivamente, son menos claustrofóbicos. Se ha cuestionado si protegen en la misma medida que una mascarilla facial y se les ha encontrado una serie de ventajas:

- Una buena pantalla plástica puede reducir la exposición total a las gotas expulsadas por la tos y los aerosoles (las gotas diminutas) en un 96% a una distancia de 46 cm;
- Son cómodas, en especial para las personas que están en contacto constante con público y necesitan comunicarse verbalmente;
- Protegen los portales de entrada del virus y reducen la potencial autoinoculación, ya que evitan que el usuario se toque la cara;
- No hace falta quitárselas para facilitar la comunicación, pueden reutilizarse indefinidamente si no están averiadas, y limpiarse fácilmente con agua y jabón o desinfectantes comunes;
- Cubren un área mucho más amplia del rostro, incluyendo los ojos, que son otra vía de entrada para el SARS-CoV-2.

Como estas pantallas no impiden la inhalación de gotículas, en especial si hay contactos prolongados, pues con los aerosoles más pequeños, el protector fue menos efectivo, bloqueando al 68% inmediatamente después de la exposición a la tos, y solo al 23% en los 30 minutos. No sustituyen en modo alguno a las mascarillas, pero pueden ser un elemento más en una estrategia de contención del coronavirus que incluya el lavado de manos, la distancia social y el rastreo de contactos. De hecho, en ambientes de riesgo, como establecimientos de salud, la combinación de mascarillas y pantallas podría tener ventajas, en especial si se anticipa contacto con aerosoles.

Si se usan pantallas faciales lo ideal es que tengan buena amplitud, si es posible cubriendo las orejas y la barbilla, que no quede un hueco en la parte superior, donde el visor se apoya sobre la frente, para reducir el riesgo de exposición a las gotas o aerosoles que pueden caer desde arriba.

## **8. EQUIPOS DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP): VALORACIÓN POR NIVELES Y ETIQUETA DE USO.**

El uso de EPP está regulado por las autoridades sanitarias de cada región o país. Ha resultado muy difícil un abastecimiento adecuado en cantidad y calidad dada la magnitud de la pandemia, tanto por los altos volúmenes de demanda como por la merma en la producción y el corte de la línea de suministros desde China, principal fabricante de insumos descartables de bioseguridad del mundo.

Habiéndose descrito el uso de mascarillas y pantallas faciales se procederá a un breve resumen sobre los tipos de EPP y la pertinencia de su uso para cada escenario de exposición al SARS-CoV-2. Esto se resume en la Tabla 1.

Cada escenario demanda un nivel de protección y las zonas de trabajo han sido designadas por riesgo de contagio, de modo que las zonas rojas corresponderían a los sitios de *triage* y a las unidades de cuidado intermedio e intensivo y las verdes a las áreas administrativas, sin contacto directo con pacientes, sintomáticos o no. En la Figura 2 se plantean códigos de color: rojo, amarillo y verde (Hospital para el niño Poblano, Puebla, México), aunque el contenido es similar al de la tabla nos ayuda el enfoque visual de los insumos a emplear.

Debe considerarse que El uso inadecuado de los EPP puede crear una falsa sensación de seguridad y llevar a no cumplir las medidas básicas de higiene.

Tabla 1

EQUIPOS DE PROTECCIÓN PERSONAL (EPP) Componentes y condiciones de uso			
Insumos	EPP1	EPP2	EPP3
Mascarillas	Quirúrgica	N95	N95
Careta/pantalla facial	-	+	+
Gafas protectoras	+	+	+
Gorro	+	+	NA
Bata clínica (guardapolvo)	+	NA	NA
Gabacha	-	Descartable	NA
Guantes	+ (látex)	++ (nitrilo)	++ (hule)
Botas/Zapateras	-	+	+
Traje completo (“de buzo”)	-	-	+

NA: No aplica; ++: doble par.

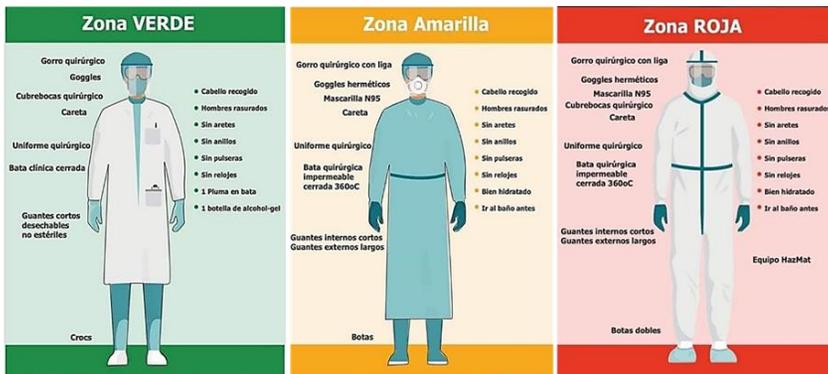


Figura 2. Fuente: Código de vestimenta hospitalaria ante COVID, versión 1.1, 6 abril 2020. Hospital Para el Niño Poblano, México.

**APÉNDICE:**  
**GESTIÓN DE SERVICIOS MÉDICOS PRIVADOS DURANTE LA**  
**PANDEMIA COVID-19:**  
**ORIENTANDO LA PRÁCTICA.**

**Créditos:** Adaptado de un documento original de la Arq. Miriam Vásquez, Master en prevención de riesgos laborales, Perito acreditado por el Ministerio de Trabajo de El Salvador (MITRAB); Consultores Profesionales ONCE ONCE.

El reinicio y mantenimiento de funciones asistenciales en el ámbito de consultorios privados es motivo de mucha y constante preocupación para los médicos y sus colaboradores. En América Latina los establecimientos privados son, a menudo, gestionados por los propios médicos, que califican frecuentemente como micro, mini o pequeños empresarios independientes. Estos lineamientos son una propuesta con base en recomendaciones ya acreditadas y no deben considerarse guías autorizadas, sino más bien estrategias útiles mientras las instituciones pertinentes se pronuncien de manera oficial al respecto.

**Semántica:** A partir de este momento llamaremos “clínica” al establecimiento de salud y “consultorio” a cada oficina de atención individual, dentro de la clínica. Muchas clínicas tienen un solo consultorio en el ámbito privado de El Salvador.

**Objetivo:** No contagiarse y no contagiar. Asumamos que el 100% de pacientes consultantes ya está contagiado por SARS-CoV-2. La responsabilidad de lograr este objetivo recae en la totalidad del personal que trabaja en el establecimiento. Deben estudiarse estos procedimientos antes del inicio de actividades, se debe hacer capacitación amplia, evitando la improvisación, sobre higiene general, desinfección, técnicas de lavado de manos, procedimientos para usar el equipo de bioseguridad, en especial máscaras y guantes; se aconseja ensayar y tener reuniones (cuidando el distanciamiento físico) para discutir detalles y dudas.

**Preparación del establecimiento.**

- Es ideal eliminar revisteros y poner fuera del alcance del paciente objetos manipulables como controles remotos de televisión o aire acondicionado. En los consultorios despejar los escritorios de adornos, papelería que no sea indispensable y objetos educativos o promocionales que sean manipulables por los pacientes.

- Se sugiere eliminar dispensarios de agua, cafeteras, vajillas e implementos de cocina; si hay refrigerador debe estar en el área de servicio y no estar accesible al público. Consumir agua embotellada o verificar que cada persona disponga de sus bebidas en contenedores herméticos de uso individual. Se desaconseja encarecidamente consumir alimentos en el área de trabajo; si es necesario habilitar un lugar específico para ello.
- Desinfección antes de recibir al primer paciente: inmueble, muebles y equipos médicos.
- Verificar que los insumos de bioseguridad estén disponibles (ver Figura 3).
- Disponer palangana plástica con toalla empapada con desinfectante a la entrada del consultorio; un paño seco estará disponible a un lado, en el piso. Hay en el mercado tapetes impregnados con diferentes desinfectantes, con costos variables.
- Dejar una sola silla para paciente por cada consultorio en área de espera; si hay más de un consultorio dejar una silla por cada uno, con al menos 2 metros de distancia entre ellas. Las sillas deberán estar hechas de material que pueda desinfectarse con facilidad.
- Distancia mínima entre la silla de paciente y la del recepcionista: 1.5 metros.
- Distancia mínima entre la silla de paciente y la del médico: 1.5 metros.
- El personal debería, en condiciones ideales, tener su propio sanitario; debería destinarse otro para uso exclusivo de los pacientes y sus acompañantes. Verificar que haya jabón disponible y no usar toallas de tela, solo papel toalla.
- Depósitos de desechos disponibles, con bolsa plástica de basura, con tapa. El material descartable potencialmente contaminado debe descartarse en un contenedor aparte, en una bolsa plástica de color rojo. El manejo de estos desechos es complejo y merece atención aparte; por lo general se requiere de empresas especializadas.

### **Equipos de bioseguridad.**

No debería haber eslabones débiles en la cadena de protección. Verificar, antes de iniciar labores, que todo el personal use su respectivo equipo de protección personal. Proponemos el uso de gorros, mascarillas N95/KN95 (en vez de quirúrgicas) y caretas en vez de *goggles* (o ambos, ver recuadros rojos). Personal que trabaja fuera de los horarios de atención solo requiere, a lo sumo, mascarilla quirúrgica y guantes, excepto si se encarga del manejo de equipo de

bioseguridad desechado; en ese caso se sugiere equipamiento de bioprotección nivel 2, con excepción de zapateras, que serían opcionales. Debería evitarse recibir visita médica presencial y otros visitantes sin fines exclusivamente médicos.

Detalle de insumos necesarios:

- **Gorros quirúrgicos**, de preferencia con elástico, para todo el personal.
- **Mascarillas N95, (KN95 certificada para uso médico es una opción)**: vida útil de 8 horas.
- **Careta/pantalla facial**.
- **Gabachón**, de preferencia impermeable.
- **Guantes descartables**.
- **Desinfectantes**: Alcohol al 70% en gel o líquido para rociar, lejía diluida, agua corriente y jabón son mandatorios. El papel de otros desinfectantes deberá revisarse en un documento específico para tal fin. Los equipos médicos pueden requerir desinfectantes específicos.

El uso de ozono, radiación ultravioleta y purificadores de aire debe considerarse según los lineamientos previamente expuestos.

### **Programación de citas.**

Definir previamente al paciente los requisitos para ser atendido:

- Se dará citas con intervalos mínimos de 1 hora.
- Se exigirá puntualidad.
- No haber tenido contacto con personas positivas a COVID o con síntomas sugestivos de COVID-19; estos pacientes deben manejarse a distancia, por telemedicina o, si los síntomas son severos, en el ámbito hospitalario.
- Utilizar mascarilla, de preferencia quirúrgica; si es de tela solicitar de preferencia que utilice dos, o mejor aún, ofrecerle una quirúrgica; admitir mascarillas con válvula.
- Si usan lentes, que los utilice todo el tiempo que permanezca en la clínica.
- Traer zapatos cerrados.
- Indicar si va en compañía de alguien más, porque solamente podrá entrar el paciente al área de recepción y consultorio, excepto en caso de menores de edad, discapacidad y/o necesidad de apoyo por un tercero; no se permitirán dos acompañantes.

	PROTECCIÓN DE MANOS	PROTECCIÓN RESPIRATORIA	PROTECCIÓN OCULAR	PROTECCIÓN CORPORAL
MÉDICO		 N95  QUIRURGICA	 CARETA  LENTES GOGLES O GOGLES PRESCRITOS	
RECEPCIÓN TÉCNICOS ENFERMERÍA		 N95  QUIRURGICA	 CARETA  LENTES GOGLES O GOGLES PRESCRITOS	
PACIENTE ACOMPAÑANTE	PREFERIBLE	 QUIRURGICA  DOBLE DE TELA	 Preferible	

**Figura 3.** Insumos de bioseguridad aconsejables para funcionamiento de clínicas/consultorios.

### Recepción de paciente/Llegada a la clínica.

- Verificar si el/la paciente va acompañado, si portan mascarilla, lentes o careta, y guantes.
- Tomar temperatura al paciente (termómetro láser). Solo se dará consulta si no hay fiebre (temperatura mayor de 37.5 °C), reportar al médico en caso contrario.
- Limpieza de calzado: Se deberán colocar ambos zapatos en la palangana empapada con desinfectante, para luego limpiarlos en el paño seco.
- Se dará gel hidroalcohólico al paciente para aseo cuidadoso y supervisado de sus manos, esté enguantado o no.
- Tomados los datos, llevar el cuadro del paciente al médico, no darlo al paciente.
- Al entrar el paciente al consultorio desinfectar la silla de la sala de espera y todo aquello que haya entrado en contacto con sus manos.

### Cobro, despacho y programación de citas.

- Mantener distancia con paciente, en todo momento.
- Entregar factura, formularios de seguros y otros documentos, así como una bolsa transparente para que el paciente deposite el pago, previa contabilización visual. Es ideal recomendar al paciente que lleve consigo el monto exacto de la consulta, en caso de que pague con efectivo, para evitar necesidad de dar cambio.
- Si se manipulan tarjetas de débito o crédito seguir las medidas adecuadas de desinfección inmediatamente después.

### Procedimientos después del retiro del paciente.

- Si el paciente utilizó el servicio sanitario, debe de higienizarse.
- Descontaminar perillas, sillas, escritorios y canapés.

- Lavado de manos con agua y jabón.
- Verificar que haya condiciones listas para recibir al siguiente paciente.
- En caso de que se requieran correcciones, ajustes o recomendaciones se harán al final de la consulta, sin pacientes presentes.

### **Conclusión.**

Como toda propuesta, estos lineamientos pueden mejorarse o ser modificados a conveniencia de cada clínica y ateniéndose a los recursos disponibles que, se espera, sean los mínimos adecuados. La higiene integral y el distanciamiento físico son cruciales en la prevención de COVID-19 y el equipo de atención médica privada debe dar sólido ejemplo a los pacientes, sin relajarse ni un instante. Estas medidas podrían ser necesarias por mucho tiempo por lo que es necesario familiarizarse con ellas y lograr así el objetivo principal: No infectarse ni infectar.

Estamos muy agradecidos por los lineamientos de la arquitecto Myriam Vásquez por los lineamientos que han inspirado esta propuesta.

### **REFERENCIAS.**

1. BMJ 2020; 369 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1924>
2. <http://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/salud-ambiental-y-resiliencia-ante-las-pandemias-3788e625/>
3. [https://www.insst.es/documents/94886/712877/Desinfectantes++y+m%C3%A9todos+de+desinfecci%C3%B3n+frente+al+SARS-Cov-2+%2802\\_07\\_20%29.pdf/a9fda6b8-8348-4307-ae1b-80fa6c8131cf](https://www.insst.es/documents/94886/712877/Desinfectantes++y+m%C3%A9todos+de+desinfecci%C3%B3n+frente+al+SARS-Cov-2+%2802_07_20%29.pdf/a9fda6b8-8348-4307-ae1b-80fa6c8131cf)
4. [https://www.insst.es/documents/94886/712877/El+ozono+como+desinfectante+frente+al+SARS-Cov-2+%2802\\_07\\_20%29.pdf/0bc228eb-718d-490f-932d-088d46be701c](https://www.insst.es/documents/94886/712877/El+ozono+como+desinfectante+frente+al+SARS-Cov-2+%2802_07_20%29.pdf/0bc228eb-718d-490f-932d-088d46be701c)
5. <https://www.japantimes.co.jp/news/2020/08/26/national/science-health/research-coronavirus-ozone/>
6. Heilingloh CS, Aufderhorst UW, Schipper L et al. Susceptibility of SARS-CoV-2 to UV irradiation. American Journal of Infection Control 48 (2020) 1273-1275.
7. <https://www.fda.gov/medical-devices/coronavirus-covid-19-and-medical-devices/uv-lights-and-lamps-ultraviolet-c-radiation-disinfection-and-coronavirus>
8. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332657/WHO-2019-nCov-IPC\\_Masks-2020.4-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332657/WHO-2019-nCov-IPC_Masks-2020.4-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
9. [http://web.stanford.edu/group/cui\\_group/papers/Lei\\_Cui\\_MEDARXIV\\_2020.pdf](http://web.stanford.edu/group/cui_group/papers/Lei_Cui_MEDARXIV_2020.pdf)
10. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Cloth-face-masks-in-case-shortage-surgical-masks-respirators2020-03-26.pdf>
11. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-53334256>



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

A la fecha no existe un tratamiento farmacológico profiláctico para COVID-19 que goce de reconocimiento universal. Experiencias locales, a menudo en países del tercer mundo, han llamado la atención de los expertos, pero ninguna guía reconoce, a la fecha, ninguna estrategia que no esté relacionada con vacunas. En septiembre 2020 El Capítulo de Medicina Basada en Evidencia de la *International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM)* and *Chinese Research Hospital Association (CRHA)* ha concluido que no hay evidencia que permita el recomendar agentes quimioprofilácticos para evitar el contagio de COVID-19<sup>1</sup>.

Solo se han aceptado tratamientos profilácticos en el marco de un estudio de investigación. El tema es de mucho interés porque una profilaxia eficaz podría ser empleada antes de una exposición (para trabajadores de la salud, principalmente) o posterior a una exposición (importante para los contactos de pacientes con tests positivos, sintomáticos o no). Los fármacos empleados en protocolos se enlistan a continuación:

- Antimaláricos;
- Inhibidores de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), que no serán discutidos aquí por no disponerse de ninguna evidencia confiable;
- Ivermectina;
- Spray nasal de carragenina.

## **1. ANTIMALÁRICOS.**

La cloroquina y, en especial la hidroxicloroquina, han pasado por varias etapas de popularidad y descrédito, sin que al momento haya dudas que no tienen un papel terapéutico en COVID-19 (ver Sección IV, Capítulo 14). En profilaxia se dispone del recientemente publicado (24 de noviembre 2020) estudio *A Cluster-Randomized Trial of*

*Hydroxychloroquine for Prevention of COVID-19* del BCN-PEP-CoV2 Research Group<sup>2</sup>. Se trata de un estudio de etiqueta abierta con clusters aleatorizados de 2,314 contactos asintomáticos de pacientes con RT-PCR (transcriptasa reversa de la reacción en cadena de la polimerasa) positiva, en Cataluña. Se administró hidroxiclороquina en una dosis de 800 mg inicial, seguida de 400 mg cada día por 6 días, versus el cuidado preventivo usual. Se buscaron casos de RT-PCR positivo con COVID-19 sintomático a 14 días, o pacientes positivos, con o sin síntomas; los efectos adversos se monitorizaron hasta por 28 días. El resultado fue similar para ambos grupos (5.7 vs 6.2%, RR 0.86); hubo muchos más efectos adversos con hidroxiclороquina (56.1% vs. 5.9%), pero no se reportaron eventos serios. Se concluyó que la droga no es eficaz para la profilaxis postexposición.

## **2. IVERMECTINA.**

La ivermectina en monoterapia ha sido estudiada en virtud de sus propiedades antivirales (Ver Sección 4 de este mismo libro, Capítulo 14). Waheed Shouman, de la Universidad Zagazig de Egipto completó recientemente (agosto 2020) un estudio aleatorizado de etiqueta abierta, “*Use of Ivermectin as Prophylactic Option in Asymptomatic Family Close Contact for Patient with COVID-19*”, con 340 participantes, 203 tratados con ivermectina y 101 en grupo control; el objetivo era definir un posible rol profiláctico de la ivermectina en personas con contacto cercano con casos confirmados de COVID-19, con un seguimiento de 14 días<sup>3</sup>. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo como profiláctico al usar (según peso) 15, 18 y 24 mg de ivermectina el día uno y el día 3, pues 15 contactos del grupo en tratamiento activo desarrollaron COVID-19 (7.4%), versus 59 (58.4%) en el brazo sin intervención ( $p < 0.001$ ). Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares.

## **3. SPRAY NASAL DE CARRAGENINA Y ADMINISTRACIÓN ORAL DE IVERMECTINA.**

El año 2014 Koenighoffer et al publicaron un análisis de dos estudios controlados y aleatorizados sobre el uso de un aerosol nasal de carragenina en infecciones respiratorias virales superiores agudas, tanto en adultos como en niños<sup>3</sup>. La lota-carragenina es un polisacárido

sulfatado extraído de una especie de alga roja, la *Chondrus crispus*. El grupo de pacientes tratado con carragenina acortó la duración de la enfermedad en 2 días promedio ( $p < 0.05$ ) y redujo la probabilidad de recaídas a tres semanas ( $p < 0.05$ ); el aclaramiento viral también fue más pronunciado entre las dos primeras visitas de control ( $p < 0.05$ ) y los virus estudiados fueron por rinovirus humano (46%), coronavirus (25%) e influenza A (14%). El spray de carragenina mostró significativa acción antiviral en los tres tipos de virus, pero especialmente en pacientes infectados con coronavirus del resfriado común, con tres días de acortamiento de duración de enfermedad y solo un tercio de las recaídas ( $p < 0.01$ ). Esto da soporte teórico al eventual uso de aerosol de carragenina en el tratamiento o profilaxis de enfermedad por coronavirus-19. Esto sería posible por un efecto de barrera en la mucosa nasal, dificultando el acceso del virus a las células del epitelio respiratorio.

El primer resultado altamente esperanzador para una profilaxia efectiva es IVER.CAR, del Dr. Héctor Carvalho, en la Argentina. Se involucró a personas sanas pero expuestas al SARS-CoV-2, 1,195 trabajadores de salud, todos con RT-PCR negativo, excluyendo pacientes embarazadas; todos tenían características clínicas y demográficas similares y tenían disponibles los mismos equipos de protección personal; 788 trabajadores recibieron el tratamiento preventivo con ivermectina (gotas linguales y carragenina por spray nasal y oral; 407 trabajadores quedaron en un grupo control; se hacía hisopado semanal hasta completar 3 semanas de vigilancia. Los resultados fueron impresionantes: 0 casos de infección en el grupo tratado con profilaxis, 237 casos de infección en el grupo control (58%), diferencia altamente significativa ( $p = 0.0001$ ).

También en Argentina, el doctor Juan Manuel Figueroa (Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires Argentina) y colegas, asociado a y asesorado por una red de doce laboratorios de biocontención en USA han desarrollado un protocolo de investigación prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, controlado contra placebo, empleando carragenina en aerosol para administración nasal<sup>4</sup>. El producto se puede usar libremente en Argentina donde está disponible para pacientes desde un año, con dosis de 1-2 disparos en cada fosa nasal al menos tres veces al día; la vigilancia post mercadeo no demuestra efectos adversos significativos después de 7 años. El protocolo, en curso, busca dos objetivos:

- Explorar efecto profiláctico para COVID-19 sintomático en trabajadores de la salud.
- Confirmar si el tratamiento de casos leves reduce la necesidad de oxigenoterapia.

En conclusión, estamos en espera de la evidencia que pueda resultar definitiva sobre un tema controversial pero que resulta de la más alta relevancia, en vista de la explosiva difusión de COVID-19 a casi un año de pandemia.

## REFERENCIAS.

1. Jin, Ying-Hui et al. "Chemoprophylaxis, diagnosis, treatments, and discharge management of COVID-19: An evidence-based clinical practice guideline (updated version)." *Military Medical Research* vol. 7,1 41. 4 Sep. 2020, doi:10.1186/s40779-020-00270-8.
2. The BCN-PEP-CoV2 Research Group. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. DOI: 10.1056/NEJMoa2021801.
3. <https://www.trialsitenews.com/zagazig-university-randomized-controlled-ivermectin-study-results-confirms-pi-hypothesis-drug-effective-against-covid-19/>
4. Koenighofer, M, Lion, T, Bodenteich, A. et al. Carrageenan nasal spray in virus confirmed common cold: individual patient data analysis of two randomized controlled trials. *Multidiscip Respir Med* 9, 57 (2014). <https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-57>.
5. <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04521322>



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

En la Sección I (Capítulo 1) del presente libro se ha esbozado en líneas generales el estado de cosas (a diciembre 2020) respecto a vacunas para prevención de COVID-19. En este Capítulo se abundará en más detalles, en especial de tipo técnico, con énfasis en las vacunas que ya alcanzaron estudios Fase III, esenciales para una eventual autorización por parte de las autoridades reguladoras.

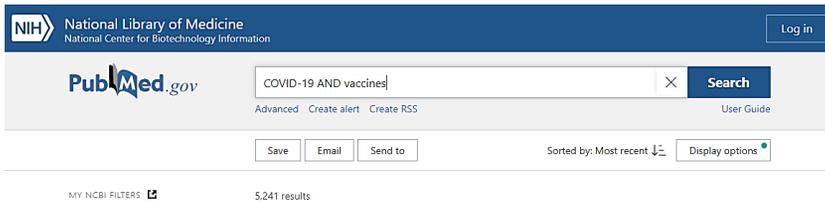
## **1. GENERALIDADES.**

Nunca se había documentado, en la historia de la humanidad, la difusión mundial tan rápida de un virus respiratorio, como el caso de SARS-CoV-2. Esto es solo posible en una era de globalización, alta movilidad (a alta velocidad) y aglomeraciones enormes de población urbana y periurbana, en hacinamiento increíble. Ante el fracaso de todas las estrategias farmacológicas antivirales conocidas (ver Sección IV, Capítulo 14) no se concibe un control de la pandemia de COVID-19 sin el concurso de vacunas de alta eficacia, que puedan administrarse con rapidez, con estrategias simples, a un costo muy bajo o, idealmente, sin ningún costo, para garantizar una cobertura universal. En la Sección I, Capítulo 1 (Historia de COVID-19) se ha redactado una narrativa sobre los hitos más relevantes en esta alocada carrera por una vacuna, empresa que ha sido emprendida por centenares de grupos de investigadores en todo el mundo; se recomienda revisar este material antes de abordar este texto.

Para el 13 de diciembre se hizo una búsqueda rápida de los términos “COVID-19” y “vaccine” en PubMed.gov, encontrándose la sorprendente cantidad de 5,241 resultados (ver Figura 1).

Para que los laboratorios y empresas farmacéuticas desarrollen una vacuna se espera que el proyecto sea, como mínimo, costo-efectivo<sup>1</sup>. Muchos de los costos deberán (y han sido) subsidiados por los gobiernos de los países más ricos, pero la mencionada relación costo-

beneficio sigue siendo difícil de calcular, hay demasiados factores no predecibles, incluyendo tecnologías novedosas que no han sido probadas en humanos en el pasado y un hasta cierto punto saludable escepticismo de amplios sectores de población en todo el mundo. Prueba de lo anterior es el resultado de una encuesta dirigida a 1,500 adultos en Reino Unido (julio 2020), en la que un 36% de las personas se mostraba dudosa o completamente reacia a vacunarse en caso de que para esa fecha ya existiese una vacuna disponible<sup>2</sup>; esto refleja que urgen campañas de educación y concientización hasta para los países con los más altos estándares de educación y desarrollo humano.



**Figura 1.** Resultados de la búsqueda “COVID-19 AND vaccines” en PubMed.gov.

Hay razones para ser escéptico: quizás las vacunas han surgido tan profusa y rápidamente que se desconfía de los procesos de buenas prácticas clínicas y de manufactura, así como de los protocolos de investigación de fase II/III disponibles, aun cuando prestigiosas compañías e instituciones respalden todo el proceso. Para los grupos antivacunas resulta deliciosa la tentación de buscar una motivación financiera en este auge de investigación y producción, como la necesaria etapa final de un programa oscuro y maléfico diseñado para que un “Nuevo Orden Mundial” pueda apoderarse de nuestros bienes, vidas y libertades. Debe aclararse que, gracias al trabajo desarrollado durante las epidemia de SARS y MERS<sup>3</sup>, ya se conocía de la potencial antigenicidad de las proteínas virales y el trabajo experimental no ha partido de cero. Nunca se llegó a vacunar en masa contra SARS y MERS porque las epidemias se extinguieron con relativa rapidez.

No se duda de que se requieren planes rápidos de respuestas preventivas más allá del aislamiento físico y el uso de mascarillas para un eventual retorno a la antigua normalidad.

Selma Lavigne, odontóloga canadiense, resume de manera magistral el proceso que reglamenta esta carrera por la o las vacunas para la prevención de COVID-19<sup>4</sup>. En los próximos párrafos se detallan algunos de los principios del desarrollo de las vacunas, cómo se valora su eficacia, cómo saber si son seguras, información valiosa para todo profesional de la salud, en especial para que sea capaz de transmitir esta información a los pacientes y al público en general. Para generar una vacuna capaz de evocar una respuesta inmune competente contra SARS-CoV-2, tanto por linfocitos T de memoria como por síntesis de anticuerpos a partir de células B activadas se recurre a las siguientes estrategias o plataformas:

- Vacuna de virus inactivado o atenuado;
- Vacuna con vectores virales;
- Vacuna a partir de proteínas o fracciones (subunidades) de proteínas virales;
- Vacuna de fragmentos de mRNA o ADN, generados por ingeniería genética;

Aparte, se requiere de “adyuvantes”, componentes críticos de ciertas vacunas, capaces de inducir respuestas inmunes específicas más robustas y duraderas; en cuanto a vacunas para coronavirus se ha empleado sales de aluminio, emulsiones y antagonistas de TLR (*toll-like receptors*). Hay un proceso intenso de investigación para definir cuáles serían los adyuvantes más adecuados dada la urgencia del desarrollo de vacunas en esta etapa de la pandemia<sup>5</sup>.

Desarrollada la vacuna se requiere de evaluaciones en diferentes fases para conocer su efectividad y seguridad:

- **Fase de investigación.** En esta fase se requiere mapear el genoma viral y buscar diferentes abordajes respecto a las posibilidades antigénicas de algunas de las proteínas.
- **Fase preclínica.** Investigación in vivo, en modelos de experimentación animal. Solo si hay evidencia suficiente de eficacia y seguridad, se podrá pasar a los ensayos en etapas clínicas en seres humanos.
- **Estudios Fase I:** Se hacen pruebas en grupos pequeños de voluntarios humanos, por lo general en no más de 100 sujetos; se presta especial atención a la frecuencia y severidad de los efectos adversos. Si se llega a confirmar que la vacuna es segura y eficaz se procederá a la siguiente fase de investigación.

- **Estudios Fase II:** Se recluta entre 50 y 100 humanos voluntarios saludables. Se valora la seguridad una vez más, pero se hacen pruebas sobre la inmunogenicidad de la vacuna; además, se establecen las dosis a usar en los estudios a mayor escala y el número de administraciones que resultará necesario.
- **Estudios Fase III:** Es la etapa de los ensayos clínicos a mayor escala, en el “mundo real”, valorando seguridad y eficacia en grupos de 300 hasta 30,000 voluntarios. En el caso de COVID-19 se han incluido grupos de voluntarios de población susceptible de alto riesgo. Es entonces que se valora si puede prevenirse la transmisión en las comunidades.

En caso de pandemia, resultados favorables de ensayos Fase III podrían ser lo único necesario para que la vacuna sea aprobada por las entidades reguladoras y pueda procederse a la inmunización a gran escala. En condiciones no pandémicas el proceso de testeo y aprobación puede tardar varios años, tras un riguroso escrutinio que sigue siendo implementado a largo plazo (vigilancia postmercado). Algunas de las compañías farmacéuticas más prominentes involucradas en la carrera de vacunas (AstraZeneca, BioNTech, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Moderna, Novavax, Pfizer y Sanofi) han acordado públicamente trabajar conservando la integridad del proceso científico y manteniendo altos estándares éticos<sup>5</sup>; al disponerse de suficiente evidencia, derivada de estudios Fase 3, se procedería a solicitar autorizaciones para uso de emergencia (EUA). Con todo, se ha ideado combinar fases (I y II por ejemplo) para acelerar el ritmo de la investigación. En China y Rusia se han aprobado y empleado vacunas sin haber culminado los estudios de Fase III, lo cual debe considerarse temerario y opuesto a las normas de las buenas prácticas clínicas.

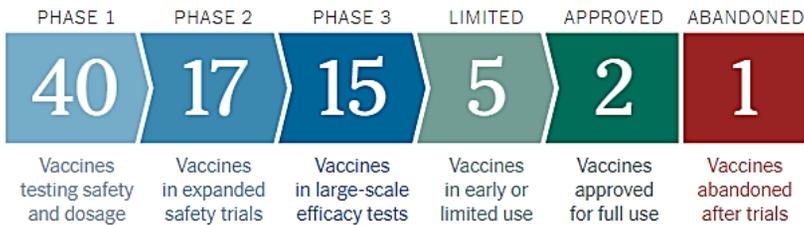
Para que una vacuna sea aprobada debe mostrar una eficacia de al menos un 50%, esto permite frenar la transmisión comunitaria de una enfermedad si la cobertura es muy alta, o masiva. Este es, sin duda, el mayor reto: llevar enorme cantidad de dosis de la vacuna, rápidamente, a grandes masas de población, por medio de eficientes cadenas de distribución. La doctora Lavigne (y todo mundo, en realidad) cuestiona a quién deberá vacunarse con prioridad, al haber opciones disponibles. Una lista de prioridades debe redactarse para cada país y para cada comunidad. Aplicar vacunas exige buscar locaciones apropiadas para la inoculación, conservar cadenas de frío, algodón, antisépticos, jeringas y otros insumos para la bioseguridad del personal de salud.

## 2. PLATAFORMAS TECNOLÓGICAS DE LAS VACUNAS PARA COVID-19.

Hay una gran diversidad de vacunas en desarrollo y los números cambian día con día. Al cerrar la edición de este capítulo el 13 de diciembre del 2020, el *Coronavirus Vaccine Tracker* del New York Times informa de al menos 58 vacunas ensayadas en estudios clínicos en seres humanos, tanto en fases preclínicas como clínicas<sup>6</sup> (ver Figura 2).

# Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum and Sui-Lee Wee Updated Dec. 13, 2020



**Figura 2.** *Coronavirus Vaccine Tracker*.

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

La empresa biotecnológica australiana CSL anunció el 11 de diciembre la suspensión de las pruebas de la vacuna que desarrollaba con la Universidad de Queensland debido a que un número indeterminado de participantes de la fase 1 dieron falsos positivos en los exámenes para detectar el virus de inmunodeficiencia humana (VIH); esta vacuna había dado respuestas robustas de producción de anticuerpos<sup>7</sup>.

### 2.1 Vacunas de ácidos nucleicos.

Emplean ARN mensajeros (ARNm) sintéticos con las instrucciones de sintetizar un antígeno, una proteína del SARS-CoV-2, por lo general la proteína S. Las células humanas proceden a dicha síntesis y el antígeno es reconocido por las células inmunes; las células de memoria quedan, entonces, entrenadas para un futuro contacto con el virus. Una ventaja

de este tipo de vacunas es que su diseño está basado en el genoma del agente infeccioso, en este caso el coronavirus, y no es necesario trabajar con él en el laboratorio<sup>6</sup>.

En el portal de genotipia.com Amparo Tolosa describe con claridad las dos vacunas más importantes de este tipo al menos a la fecha: “Tanto mRNA-1273, la vacuna de Moderna, como BNT162b2, la vacuna diseñada por BioNTech, consisten en una partícula de lípidos que contiene en su interior el ARN codificante de una versión estabilizada de la proteína S. Este ARN contiene dos cambios en la secuencia proteica resultante que llevan a que la proteína S se encuentre de forma permanente en su conformación previa a la unión con el receptor, conformación que es la que refleja mejor la presencia del virus real con el que tendrán que interaccionar los anticuerpos neutralizadores generados por el organismo. El ARN codificante que incluye BNT162b2, tiene además algunos de sus nucleósidos modificados, característica que en estudios previos se ha observado que reduce la degradación del ARN terapéutico. La cobertura lipídica de las vacunas favorece su entrada a las células y una vez liberado el ARN en el interior, la propia maquinaria de la célula se encarga de producir la proteína S. Tanto la vacuna de Moderna como la de BioNTech requieren dos dosis para inducir protección. En el caso de Moderna, las dosis están separadas por 28 días, mientras que en la vacuna de BioNTech son 21 días<sup>6”</sup>.

En la Tabla 1 se resumen de manera sencilla las vacunas basadas en esta plataforma que, al 27.11.2020 estaban, al menos, en Fase II de investigación clínica.

Para definir la eficacia de estas vacunas se contabilizan los pacientes que han contraído COVID-19 después de una o dos semanas de haber recibido la segunda dosis. Las vacunas de Pfizer/BioNTech y Moderna han reportado eficacias cercanas al 95%. La vacuna de Moderna ha sido testeada en los Estados Unidos, la Pfizer/BioNTech en Sudáfrica, Alemania, Argentina, Brasil, Estados Unidos y Turquía. Los reportes de efectos adversos no han llevado al paro o suspensión de ninguno de los protocolos, pero no se dispone de publicaciones revisadas por pares para revisión cuidadosa de los resultados de los estudios.

En la Tabla 2 mostraremos un sencillo y práctico análisis FODA de estas vacunas.

**Tabla 1**

VACUNAS GENÉTICAS PARA PREVENCIÓN DE COVID-19: FASES II Y III			
Compañía/Patrocinador(es)	País	Ácido nucleico	Fase
  National Institutes of Health	USA	mRNA	III
  	USA/Ale/Chn	mRNA	II-III-Comb
 	India	DNA	II
 	Alemania	mRNA	II
  	Reino Unido	RNA	I-II-Comb
 	Japón	DNA	I-II-Comb
	USA/Singapur	mRNA	I-II-Comb
	USA	DNA	II

**Clave.** mRNA: ARN mensajero; USA: Estados Unidos de América; Ale: Alemania; Chn: China; Comb: Combinada; DNA: ácido desoxirribonucleico, ADN.

**Tabla 2**

ANÁLISIS FODA DE LAS VACUNA ANTI SARS-CoV-2 BASADAS EN ARNm	
<b>Fortalezas</b>	No se requiere trabajar en laboratorio con el virus Se puede escalar su manufactura con mucha rapidez Alta inmunogenicidad Muy alta efectividad en ensayos Fase III Escasos reportes de efectos adversos, no alertas de seguridad
<b>Oportunidades</b>	En países desarrollados con buena infraestructura es excelente alternativa
<b>Debilidades</b>	Necesidad de muy bajas temperaturas para mantener estabilidad (-20 a -70°C) Poco factible su implementación en países con pobre infraestructura sanitaria Alto costo
<b>Amenazas</b>	No hay experiencia previa en humanos con este tipo de vacunas

## 2.2 Vacunas de vector viral.

Se han utilizado diversos adenovirus inactivados (no capaces de replicarse) como vehículos de porciones de material genético de SARS-CoV-2. Este material puede ser reconocido por el sistema inmune. El material genético insertado en el adenovirus liberado en los endosomas al bajar el pH, pero queda confinado en episomas separado del material genético de las células humanas. Luego, por medio de

ARNm se interviene con la maquinaria de síntesis proteica de los ribosomas para comenzar a elaborar proteína S; al degradarse en fragmentos el complejo mayor de histocompatibilidad tipo 1 se encarga de presentar las proteínas antigénicas a los linfocitos citotóxicos y helper; eventualmente se estimula la síntesis de anticuerpos por linfocitos B. La Tabla 3 resume las vacunas de este tipo que han alcanzado, al menos, a llegar a estudios Fase II.

**Tabla 3**

VACUNAS DE VECTOR VIRAL PARA PREVENCIÓN DE COVID-19: FASES II Y III			
Compañía/Patrocinador(es)	País	Vector viral	Fase
	China	Adenovirus (Ad5)	III
	Rusia	Adenovirus (Ad5, Ad26)	III
	USA	Adenovirus (Ad26)	III
	Reino Unido	Adenovirus (ChAdOx1)	II-III-Comb

Las vacunas de este tipo requieren de dos dosis, pero no hay necesidad de alta tecnología para su almacenaje, transporte o disposición en sitios de vacunación; lamentablemente tampoco se dispone de evidencia suficiente accesible a revisión para todas ellas. Las vacunas CanSinoBIO y la rusa del Instituto Gamaleya (Sputnik V) han sido autorizadas en sus respectivos países (China y Rusia, respectivamente) para uso limitado, de hecho Sputnik V se autorizó cuando ni siquiera había resultados firmes en estudios fase II. Se ha prestado mucha atención a la vacuna de AstraZeneca/Oxford, basada en la novedosa tecnología de modificar genéticamente al adenovirus del resfriado del chimpancé, pues los ensayos han sido suspendidos brevemente en dos ocasiones. Ha sido controversial que esta vacuna haya sido testeada “por error” con dosis al 50% de lo proyectado en cierto volumen de pacientes que, por cierto, han dado los mejores porcentajes de eficacia. Esta eficacia fluctúa entre 70.4% (análisis combinado) y un proyectado 90%, si se ajustan las dosis, al menos según los investigadores.

Hacemos análisis FODA de estas vacunas en la Tabla 4.

La Sputnik V rusa ha sido testeada en Emiratos Árabes Unidos, Bielorrusia y Venezuela. CanSinoBIO fue aprobada primero para las fuerzas armadas chinas pero se está ensayando en Pakistán, Arabia Saudita y México. La vacuna de Janssen/Johnson & Johnson

(Ad26.COv2.S) se ha probado en Sudáfrica, Argentina, Chile, Colombia, USA, México, Perú y Brasil, con la innegable ventaja de requerir una sola aplicación, con el consecuente billonario ahorro; pronto iniciará un ensayo (ENSEMBLE) en 30,000 voluntarios en Bélgica, Colombia, Francia, Alemania, Filipinas, Sudáfrica, España, Reino Unido y Estados Unidos <sup>7</sup>.

**Tabla 4**

<b>ANÁLISIS FODA DE LAS VACUNA ANTI SARS-CoV-2 BASADAS EN ADENOVIRUS</b>	
<b>Fortalezas</b>	Fiabilidad: Estas técnicas han sido ampliamente utilizadas en el pasado Buena inmunogenicidad No requieren de temperaturas extremas para mantenerla estable Alta disponibilidad Muy bajo costo, por lo general
<b>Oportunidades</b>	Su distribución y aplicación en países del Tercer Mundo es muy factible
<b>Debilidades</b>	Hay cierta desconfianza sobre los reportes de los estudios Fase III de AstraZeneca y del instituto Gamaleya Lento desarrollo
<b>Amenazas</b>	No hay expectativas de amenazas relevantes, pero hay dudas sobre la real efectividad

### **2.3 Vacunas de partículas proteicas.**

Esta clase de vacunas emplea fragmentos o subunidades de proteínas virales de SARS-CoV-2 en lugar de utilizar todo el virus para activar una respuesta inmunitaria. Se ha dirigido la investigación hacia la producción artificial de proteínas virales de superficie, mediante síntesis orgánica o clonaje molecular; la síntesis orgánica de polipéptidos y proteínas mediante procedimientos manuales o automáticos (ver Tabla 5 para un listado de vacunas al menos en Fase II). Una de las más avanzadas es Novavax (NVX-CoV2373), que se está probando en miles de voluntarios en el Reino Unido y USA, basada en nanopartículas recombinantes de la proteína S.

Medicago (GSK) es una vacuna que emplea proteínas “parecidas a virus” (VLP’s) que mimetizan la estructura nativa de los virus y que son

fácilmente identificables por el sistema inmune; como carecen de material genético no son infecciosas ni pueden replicarse.

La vacuna de la Universidad de Baylor (SARS-CoV RBD219-N1) se ha diseñado pensando en reducir el riesgo de efectos adversos serios (enfermedad agravada por anticuerpos) al remover epítopes de la proteína S fuera de la subunidad RBD.

La Tabla 6 refleja nuestro análisis FODA.

**Tabla 5**

<b>VACUNAS DE PARTES PROTEICAS P/PREVENCIÓN DE COVID-19: FASES II Y III</b>			
<b>Compañía/Patrocinador(es)</b>	<b>País</b>	<b>Proteína</b>	<b>Fase</b>
	USA	Nanoproteína S	III
	Can/RU	Virus-like Protein	II-III-Comb
	China	RBD-Proteína S	III
	Cuba	RBD-Proteína S	I-II-Comb
	Rusia	Péptidos virales	I-II-Comb
	Francia/RU	Proteína recombinante	I-II-Comb
	Reino Unido	Fragmentos S	I-II-Comb
	USA/India	RBD-Proteína S	I-II-Comb
			

**Tabla 6**

<b>ANÁLISIS FODA DE LAS VACUNA ANTI SARS-CoV-2 BASADAS EN PARTÍCULAS PROTEICAS</b>	
<b>Fortalezas</b>	Rápida producción Alta seguridad de las “partículas parecidas a virus” Costo relativamente bajo Opción para producción en muy alta escala Menos efectos adversos, aún en población de alto riesgo
<b>Oportunidades</b>	Alta posibilidad de empleo en países de Tercer Mundo
<b>Debilidades</b>	Menor inmunogenicidad No se descarta la necesidad de vacunas periódicas de refuerzo
<b>Amenazas</b>	Ninguna en particular

## 2.4 Vacunas de virus inactivados.

Hay mucha experiencia con vacunas basadas en virus inactivados, aunque se reconoce que en el caso de la protección contra COVID-19 podrían ser menos inmunogénicas. Esto se ha documentado con la vacuna CoronaVac (de Sinovac Biotech), que ha inducido títulos de anticuerpos menores a los esperados en sus estudios fase II<sup>8</sup>; esta vacuna ha sido ensayada en Turquía, Brasil y Filipinas. La vacuna BBIBP-CorV del Beijing Institute of Biological Products y Sinopharm deriva del virión completo inactivado de un paciente enfermo de COVID-19 y ha logrado buenos títulos de anticuerpos<sup>9</sup>, aunque más tardíamente; no se ha testeado lo suficiente en voluntarios mayores de 60 años.

La Tabla 7 resume las vacunas de esta plataforma que están al menos en fase II de investigación.

Tabla 7

VACUNAS DE VIRUS ATENUADO/INACTIVADO PARA PREVENCIÓN DE COVID-19: FASES II Y III			
Compañía/Patrocinador(es)	País	Condición de coronavirus	Fase
	China	Inactivado	III
	China	Inactivado	III
	China	Inactivado	III
	India	Inactivado	III
	China	Inactivado	II
	Rusia	Inactivado	I-II-Comb

La Tabla 8 resume nuestro análisis FODA.

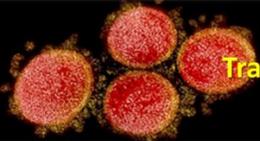
En conclusión, existen múltiples alternativas para inmunización ante SARS-CoV-2, todas con debilidades y fortalezas, pero es tranquilizador que a pesar de los centenares de miles de pacientes estudiados a la fecha solo ha habido muy escasos reportes de eventos adversos graves. Cuando se autoricen las vacunas más eficaces y accesibles será crucial la vigilancia extendida a largo plazo para definir las vencedoras de esta carrera frenética para frenar la pandemia. Vale la pena recordar que resultaría ingenuo pensar en que la vacunación, aún en cifras masivas, podría llevar a un retorno inmediato al antiguo estilo de vida.

**Tabla 8**

<b>ANÁLISIS FODA DE LAS VACUNA ANTI SARS-CoV-2 BASADAS EN VIRUS INACTIVADOS</b>	
<b>Fortalezas</b>	Hay mucha experiencia con este tipo de plataforma de vacunas
<b>Oportunidades</b>	Alta posibilidad de empleo en países de Tercer Mundo
<b>Debilidades</b>	Se requiere de grandes cantidades de virus en el laboratorio Menor inmunogenicidad No se descarta la necesidad de vacunas periódicas de refuerzo
<b>Amenazas</b>	Dudas de algunos expertos en capacidad de generar y sostener una respuesta inmune de células T La presencia de epítopes puede relacionarse con enfermedad aumentada por anticuerpos

## REFERENCIAS.

1. Appleby J. Will covid-19 vaccines be cost effective-and does it matter? BMJ. 2020 Nov 26;371:m4491. doi: 10.1136/bmj.m4491. PMID: 33243772.
2. Sherman SM, Smith LE, Sim J, Amlôt R, Cutts M, Dasch H, Rubin GJ, Sevdalis N. COVID-19 vaccination intention in the UK: results from the COVID-19 vaccination acceptability study (CoVAccS), a nationally representative cross-sectional survey. Hum Vaccin Immunother. 2020 Nov 26;1-10. doi: 10.1080/21645515.2020.1846397. Epub ahead of print. PMID: 33242386.
3. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. Infect Dis Ther. 2020 Apr 23;9(2):1-20. doi: 10.1007/s40121-020-00300-x. Epub ahead of print. Erratum in: Infect Dis Ther. 2020 Nov 26;PMID: 32328406; PMCID: PMC7177048.
4. Lavigne SE. The race for a COVID-19 vaccine. Can J Dent Hyg. 2020;54(3):107-109. Published 2020 Oct 1.
5. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>
6. [https://www.abc.es/sociedad/abci-suspenden-pruebas-vacuna-australiana-contra-covid-19-tras-falsos-positivos-202012111139\\_noticia.html](https://www.abc.es/sociedad/abci-suspenden-pruebas-vacuna-australiana-contra-covid-19-tras-falsos-positivos-202012111139_noticia.html)
7. Liang Z, Zhu H, Wang X, et al. Adjuvants for Coronavirus Vaccines. Front Immunol. 2020;11:589833. Published 2020 Nov 6. doi:10.3389/fimmu.2020.589833.
8. Biopharma leaders unite to stand with science [Media release]. Business Wire, September 8, 2020 [cited 2020 Sept 18]. Available from: <https://www.businesswire.com/news/home/20200908005282/en/>
9. <https://www.jnj.com/our-company/johnson-johnson-prepares-to-resume-phase-3-ensemble-trial-of-its-janssen-covid-19-vaccine-candidate-in-the-us>
10. [https://www.washingtonpost.com/world/asia\\_pacific/coronavirus-vaccine-china-trial-sinovac/2020/11/18/4e47b0fe-294f-11eb-9c21-3cc501d0981f\\_story.html](https://www.washingtonpost.com/world/asia_pacific/coronavirus-vaccine-china-trial-sinovac/2020/11/18/4e47b0fe-294f-11eb-9c21-3cc501d0981f_story.html)
11. [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS1473-3099\(20\)30832-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS1473-3099(20)30832-X/fulltext)



**SECCIÓN IV**  
**Tratamiento de COVID-19**



   Facebook: @COVID19taskForceSV  
Twitter: @COVID19SV1  
LinkedIn: Task Force COVID-19 SV



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

En tiempos pre-COVID-19 toda terapia autorizada y respaldada por las autoridades regulatorias tenía su base en estudios de investigación clínica, ensayos con expectativas de ser publicados en una revista de amplio impacto; para que esto resultara posible los estudios debían pasar por los exigentes filtros de la revisión por pares y de los editores. Ya disponibles para la comunidad científica, los estudios han sido tradicionalmente escrutados, sin misericordia, por los expertos en todas las ramas del saber médico. Toda ciencia no publicada, por tanto, inédita, no ha sido digna de consideración ni podría aspirar, en modo alguno, a cambiar las guías de tratamiento de ninguna condición. Aun gozando del beneplácito de los editores, hay niveles de evidencia que rápidamente encasillan las investigaciones, dándoles jerarquía según el diseño de los protocolos, la calidad de la metodología, la ética, la ejecución y un impecable análisis estadístico, así como por la relevancia, la “pegada” de sus hallazgos y recomendaciones. COVID-19 ha sido un escenario caótico que ha subvertido todos los cánones “sagrados” de las publicaciones científicas. Reportes de casos, experiencias anecdóticas, opiniones y editoriales de expertos, estudios de casos y controles... Se ha ensayado de todo en un mundo ávido de evidencia de calidad gourmet pero que se queda hambriento de platos sustanciosos (los estudios clínicos controlados y aleatorizados), conformándose con “comida rápida” o hasta “chatarra”, como queda evidenciado con una gran cantidad de artículos que han sido retractados de revistas de prestigio.

Es preocupante cuántos recursos se han invertido en ensayos clínicos diseñados y ejecutados rápidamente, con una clara laxitud de las reglas de la buena investigación, tanto de parte de los autores como de los editores de los *journals* y de las autoridades regulatorias. El problema es que la óptima investigación clínica no puede implementarse en un escenario de hiper urgencia, cuando miles de personas mueren cada día por complicaciones de COVID-19: se requiere desesperadamente de opciones terapéuticas exitosas y, como lo ha señalado la doctora Luciana Borio, directora de *Medical and Biodefense Preparedness*, y

previa FDA *Acting Chief Scientist*, cada día cuenta durante una pandemia. Dado que la terapia para COVID-19 es un tema que se va ampliando y modificando a pasmosa velocidad, deberá haber una continua actualización de los lectores respecto a las propuestas aquí planteadas de modo simple y esquemático.

La gran mayoría de pacientes afectados de COVID-19 no requiere de tratamiento farmacológico, excepto antipiréticos y analgésicos en dosis bajas si hubiese síntomas. Para aquellos que presentan formas al menos moderadas, o si se demuestra compromiso pulmonar, se ha pensado en intervención con antivirales y, al demostrarse el rol de la “tormenta de citocinas”, con fármacos inmunomoduladores. Ante la rápida sobresaturación de los servicios hospitalarios durante la pandemia, pronto resultó obvio que ningún sistema de salud del mundo sería capaz de ofertar camas para todos los pacientes con síntomas moderados; más aún, a principios de la pandemia tampoco fue posible hospitalizar a muchos pacientes con enfermedad severa pero no crítica, entiéndase, neumonía que no requiere de ventilación mecánica, sin sepsis. Estas circunstancias han forzado a que muchos pacientes hayan sido tratados en sus domicilios, en estricto aislamiento, por médicos en capacidad de manejar por telemedicina, pero sin descontar la necesidad de visitas presenciales, en todo caso, de altísimo riesgo de contagio para el personal médico y paramédico involucrado.

## **1. VALORACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON COVID-19.**

La responsabilidad del cuidado y administración del tratamiento (si se requiere) de los pacientes pasa a ellos mismos y sus familiares, bajo supervisión a distancia, por teléfono u otras estrategias de telemedicina. Se corre el riesgo de que, en condiciones de vivienda mínima o precaria, como es usual en los estratos más pobres y vulnerables, los contagios se propaguen en la familia como consecuencia del hacinamiento y falta de recursos básicos, agua corriente e implementos para desinfección; la situación es grave si hay adultos mayores en casa, en especial si sufren de comorbilidades.

Hay requisitos para el manejo domiciliario de asintomáticos y leves. En El Salvador, el MINSAL (Ministerio de Salud) ha trabajado con un sistema de puntaje para decidir entre manejo domiciliario u hospitalario, el llamado Score de Alerta Temprana, o SAT<sup>1</sup>, detallado en la Tabla 1;

considera variables como edad, presencia de comorbilidades, síntomas sugestivos de neumonía y alteraciones de los signos vitales.

Una vez confirmada la pertinencia de un tratamiento domiciliario se requiere disponer, en condiciones ideales, para el seguimiento, de al menos los siguientes insumos:

- Termómetro.
- Oxímetro de pulso.
- Mascarillas.
- Jabón, gel hidroalcohólico.
- Un teléfono para uso exclusivo del paciente o de su cuidador.

El médico a cargo del seguimiento del caso debería hacer llamadas a diario para confirmar el estatus del paciente. Si no se dispone de los insumos habrá dificultades para valorar riesgo de complicaciones. Es pertinente y quizás óptimo que, si hay un médico de cabecera particular, esté involucrado también en el caso, sin visitas presenciales.

**Tabla 1.**

<b>SCORE DE ALERTA TEMPRANA (SAT) PARA PACIENTES COVID-19</b>							
	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
<b>Edad (años)</b>				<70			>70
<b>Frecuencia respiratoria</b>	<9		9-11	12-20		21-24	>25
<b>Frecuencia cardíaca</b>	<41	41-50		51-90	91-120	121-129	>130
<b>Disnea</b>	SI			NO			SI
<b>Factores riesgo*</b>				NO	1 FR		>2 FR
<b>Temperatura (°C)</b>	<35.1		35.1-36	36-37.9		38-38.9	
<b>Saturación &lt;94%</b>	SI			NO			SI
<b>Sensorio</b>	Confusión			Alerta			Confusión
<b>Si el Score es igual o mayor a 2 el paciente pasa a hospitalización</b>							
*Factores de riesgo: Diabetes mellitus, cardiopatía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, obesidad, enfermedad renal.							

**Medidas generales** (propuestas basadas en las recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud<sup>2</sup> y el Ministerio de Sanidad Español)<sup>3</sup>:

- El paciente deberá estar confinado en su habitación por 14 días; ideal acceso a una ventana al aire libre, pero puerta cerrada; espaciar al máximo visitas. Esto podría ser imposible en muchas viviendas y podrá en tal caso pensarse en buscar atención en un refugio o albergue apropiado.
- Si no se dispone de un servicio sanitario/ducha exclusiva para el paciente deberán establecerse turnos de uso: Los sujetos sanos harán uso primero, el enfermo de último, para desinfectar cuidadosamente el lugar y sus accesorios; si se rompe esta rutina por algún motivo desinfectar una vez más, apenas el enfermo desocupe el baño.
- Se recomiendan reposo, líquidos orales abundantes y alimentación al gusto, según su condición. Debe evitarse a toda costa el consumo de tabaco o alcohol; el manejo de pacientes con adicciones y confinados por cuarentena podría demandar atención especializada.
- La ansiedad, depresión e insomnio deben detectarse y manejarse tempranamente.
- Cuando se entre en contacto con el paciente, él y el cuidador deberán usar mascarilla y evitar acercarse a menos de dos metros entre sí; antes de cualquier intercambio de objetos ambos deberán lavarse las manos y/o usar solución hidroalcohólica; después de cualquier contacto con el paciente el cuidador debe desinfectar sus manos otra vez.
- Disponer de utensilios para comer y beber exclusivos para el paciente, serán lavados con agua caliente y jabón; cepillo dental, toalla y ropa de cama no podrán compartirse y la ropa sucia deberá ser lavada aparte con abundante agua caliente y jabón, sin ser sacudida.
- Las superficies que el paciente pueda tocar deberán ser constantemente desinfectadas. Si hay tos y estornudos deberán usarse pañuelos desechables y evitar la emisión de gotículas y aerosoles, el paciente debe ser capacitado al respecto y deberá lavarse las manos cuidadosamente si entran en contacto con secreciones propias.
- Los desechos deberán ir a una bolsa de plástico que el paciente deberá cerrar herméticamente y desinfectar por el exterior; esta bolsa deberá ser colocada en el interior de otra, que quedará sellada. Nada es reciclable si ha estado en contacto con el paciente.
- Reportar cualquier deterioro clínico del paciente, sin pérdida de tiempo. Lo mismo aplica si un cuidador presenta síntomas sugestivos de COVID-19.

## 2. MANEJO DE PACIENTES CON SÍNTOMAS LEVES A MODERADOS.

Hay, a la fecha, controversia sobre los fármacos que puedan o deban utilizarse para el tratamiento de COVID-19. No existiendo tratamientos curativos se deberá enfocar el manejo domiciliario en el control de síntomas, si están presentes. Los tratamientos crónicos deben mantenerse a toda costa. No se ha demostrado que algunos suplementos nutricionales y/o vitaminas tengan un papel, pero no están necesariamente contraindicados. Un elemento crucial es que no debe fomentarse la automedicación.

Medidas generales:

- Reposo físico.
- Beber mucha agua. Estar adecuadamente hidratado puede ayudar a aliviar varios síntomas. La fiebre suele ir acompañada de un aumento en la sudoración, y beber la suficiente cantidad de agua puede ayudar a reponer el exceso de agua perdida, evitando la deshidratación.

Los fármacos del botiquín básico se detallan:

- **Antipiréticos/analgésicos:** Acetaminofén de elección. Casos selectos (alergia) permitirían el uso de derivados de pirazolona. No consideramos adecuados a los AINE's por el riesgo de gastrotoxicidad y/o daño renal, pero no hay contraindicación absoluta, en dosis analgésicas. No hay recomendación para iniciar el uso de aspirina y no hay razón para uso de opioides.
- **Antihistamínicos:** Síntomas como congestión nasal y rinorrea no son los más frecuentes en COVID-19, pero tampoco son raros. Los antihistamínicos más modernos pueden usarse en dosis única diaria o cada 12 horas; si astemizole, difenhidramina, hidroxicina y terfenadina se combinan con azitromicina puede haber prolongación de intervalo QT del electrocardiograma y, por ello, se recomiendan clorfeniramina o loratadina; como ya no se usan hidroxicloquina o cloroquina el riesgo global se reduce. "Antigripales" que incluyen un antihistamínico asociado con dextrometorfano o amantadina también tienen potencial de prolongar QTc. No se debe olvidar que hay efectos adversos a tener en cuenta, especialmente en adultos mayores: agravamiento de glaucoma, sedación, prostatismo.

- **Antieméticos:** La opción más segura podría ser dimenhidrinato, otros prolongan QTc. La metoclopramida tiene muchos efectos adversos.
- **Antivirales:** Para uso hospitalario, por el momento. No se sabe si la ivermectina podría llegar a jugar un papel en etapas tempranas de la enfermedad. Su uso es *off-label*.
- **Antitrombóticos.** Si el paciente no requiere de ingreso hospitalario se debe realizar una valoración individualizada de la necesidad de profilaxis antitrombótica basada en criterios clínicos, factores de riesgo y antecedentes trombóticos personales y familiares. De requerirse, se emplearía heparina de bajo peso molecular a la dosis habitual de profilaxis.

Cualquier otro fármaco deberá ser consultado. No hay información respecto a fármacos profilácticos para los cuidadores (ver Capítulo 11, en esta misma Sección). No hay datos sobre la eficacia del uso *off-label* de zinc, vitamina C, vitamina D, alcalinizantes y productos de herbolaria como jengibre, manzanilla o cítricos; tampoco hay pruebas que su uso sistemático en COVID-19 ponga en riesgo a los pacientes, salvo casos muy especiales.

No es ético promover curas mágicas o remedios milagrosos para curar COVID-19: 80% de pacientes evolucionará sin síntomas o molestias mínimas, aún sin usar ningún fármaco. Terapias respiratorias, corticosteroides y antibióticos no son alternativas usuales para el manejo domiciliario.

**Conclusión.** El autocuidado domiciliario es indispensable en la etapa de pandemia, de libre transmisión comunitaria de COVID-19, para evitar el colapso del Sistema de Salud; esto no implica abandono del paciente sino una cuidadosa y detallada labor de educación y vigilancia, todo un reto en países con condiciones precarias de recursos económicos, higiene y vivienda.

## LECTURAS RECOMENDADAS.

1. [https://www.houstonmethodist.org/1285\\_houstonmethodist/1336\\_forpatients/1373\\_forpatients\\_internationalpatients/coronavirus\\_landing\\_page\\_international\\_patients/coronavirus\\_landing\\_page\\_international\\_patients\\_spanish\\_mildcovidathome/](https://www.houstonmethodist.org/1285_houstonmethodist/1336_forpatients/1373_forpatients_internationalpatients/coronavirus_landing_page_international_patients/coronavirus_landing_page_international_patients_spanish_mildcovidathome/)

2. <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/steps-when-sick.html>
3. <https://empendium.com/manualmibe/covid19/236793,guias-nih-tratamiento-de-covid-19-prevencion-y-actuacion-en-pacientes-con-covid-19>
4. [https://www.elsevier.com/\\_data/assets/pdf\\_file/0020/1016660/COVID-19-Tratamiento-ambulatorio-espanol-ESPANA-2020-05-20.pdf](https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0020/1016660/COVID-19-Tratamiento-ambulatorio-espanol-ESPANA-2020-05-20.pdf)



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

Hasta el 22 de octubre del 2020, cuando la *Food and Drug Administration* (FDA) aceptó al remdesivir como terapia antiviral para el tratamiento de COVID-19, no había fármacos con formal aprobación para el tratamiento de COVID-19<sup>1</sup>, aunque se habían permitido el “Uso Autorizado de Emergencia” (EUA, por sus siglas en inglés), el uso fuera de etiqueta (“*off-label*”) y el uso compasivo y la aplicación de emergencia de drogas en investigación (siglas en inglés: EIND). Se define como uso compasivo (o acceso ampliado) la manera de ofrecer un tratamiento en fase de investigación a pacientes que no puede recibirlo en un ensayo clínico, pero que sufren una afección potencialmente mortal para la que no hay tratamiento; estos pacientes reciben terapias prometedoras, que aún no se terminaron de estudiar o no se aprobaron, en ausencia de otras opciones.

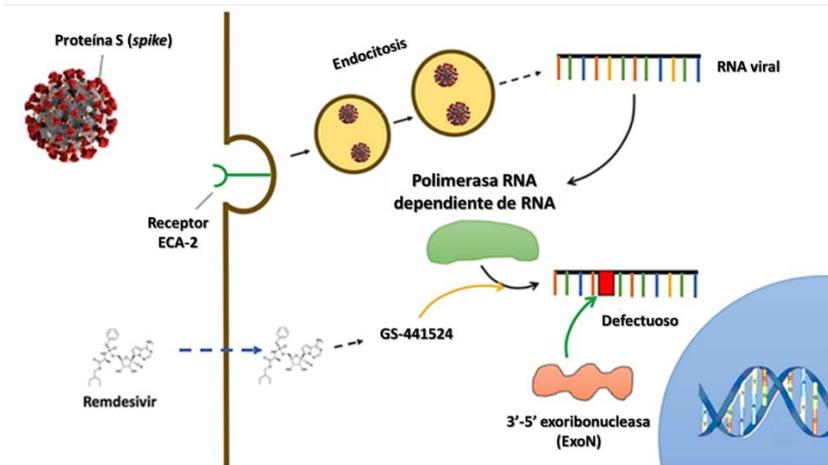
Diversos protocolos terapéuticos con antivirales han sido puestos en marcha para el tratamiento del COVID-19, con resultados, por lo general, desalentadores, al menos en términos de reducción de mortalidad o prevención de neumonía grave. Después de casi un año de investigación intensa y apresurada (y mucha de ella impugnada o retirada de las revistas) es muy poco lo que se ha podido poner en firme, para pacientes que requieren hospitalización:

- El uso de remdesivir en adultos y en mayores de 12 años y con un peso de al menos de 40 kilogramos que requiera hospitalización por neumonía con hipoxia que no requiere más allá de oxígeno por cánula corriente o por máscara<sup>1,2</sup>;
- Dexametasona, en neumonía hipóxica, en virtud de los resultados del estudio RECOVERY<sup>3</sup>.

### **1. REMDESIVIR.**

Remdesivir es una prodroga análogo de nucleótido (base con estructura similar a adenina, C-adenosina) que inhibe la polimerasa viral y la

síntesis de ARN. Fue originalmente diseñado para tratar los virus Marburg y del ébola, con pocos beneficios; se disponía, sin embargo, de efectos in vitro sobre coronavirus, incluyendo los involucrados en las epidemias de SARS y MERS. Al contactar las proteínas S del SARS-CoV-2 con los receptores ECA-2 de la célula hospedera, los virus son englobados en endosomas, que a su vez se unen a lisosomas, liberándose una tira de ARN que se adhiere a una polimerasa ARN dependiente, para generar una síntesis activa de más ARN viral. El remdesivir en forma activa (GS-441524), muy similar a la adenina, “confunde” a esta enzima, que genera ARN viral defectuoso al usar este nucleósido como material de construcción; este ARN ya no es funcional. Una enzima codificada desde el ARN viral, la 3'-5' exoribonucleasa (ExoN), sin embargo, es capaz de “reparar” el ARN removiendo la base defectuosa, antagonizando el efecto del fármaco, pero dosis altas de la droga superarían esta defensa viral (ver Figura 1).



**Figura 1.** Mecanismo de acción de remdesivir. Ver explicación en el texto.

El anuncio de los resultados preliminares del estudio *Adaptive COVID-19 Treatment Trial (ACTT-1)* del *US National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID, dependiente de NIH) detectó diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de recuperación clínica de los pacientes<sup>4</sup> (pero sin beneficio estadísticamente significativo en cuanto a mortalidad) ha llevado al remdesivir, no sin la críticas de muchos especialistas, al tope de la lista de candidatos a terapia estándar para COVID-19. Comparado contra placebo, el estudio reclutó 1062 pacientes enfermos en etapa avanzada, en tres continentes, y

acortó la recuperación en 5 días promedio, con significancia estadística ( $p < 0.001$ ); estos datos, según los investigadores, justificaron la suspensión del ensayo, por razones éticas, el 27 de abril de este año. La bendición de Anthony Fauci, director del NIAID no se hizo esperar, con el consecuente impacto bursátil en las acciones de Gilead Sciences (Foster City, CA), compañía desarrolladora del fármaco. Otro estudio, en China, de Wang et al<sup>5</sup>, con serios problemas de reclutamiento, no logró demostrar ningún beneficio con el uso de remdesivir versus placebo; otros ensayos no controlados no aportaron, como era de esperar, información que permitiera saber cuánta confianza debía depositarse en remdesivir y, respecto a la seguridad, un 12% de los pacientes del brazo de remdesivir del estudio de Wang debieron suspender la droga. Efectos adversos serios ocurrieron en 131 patients (24.6%) del grupo de remdesivir y en 163 patients (31.6%) del grupo placebo; ninguna muerte fue atribuida al fármaco.

Hay críticas severas sobre el estudio ACTT-1. El objetivo primario logrado no es un objetivo “duro”: no se trata de mortalidad total. La reducción del tiempo de recuperación (definida como “sentirse lo suficientemente bien para el alta hospitalaria o el retorno al nivel normal de actividad) se debate en los márgenes de la significancia a pesar de un valor de  $p < 0.001$ , por lo que poner todas las esperanzas en esta opción terapéutica parece una jugada arriesgada... Pero la incertidumbre no puede paralizarnos y algunos riesgos deberían tomarse, sin llegar a quebrantar los límites que impone la ética. En cuanto a la mortalidad, fue de 11.4% en el grupo tratado con remdesivir, versus 15.2% en placebo a 29 días, sin lograr significancia.

Remdesivir se administra por infusión intravenosa por 5-10 días, en dosis única diaria, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas 1.5-5 horas después del inicio de la infusión; la mayor parte del fármaco es excretado en forma de metabolitos en orina (74%) y heces (18%). Un excipiente (sulfobutil betadex sódico) se acumula en pacientes con reducción de función renal, por lo que no se recomienda usar remdesivir si la tasa de filtrado glomerular es menor de 30 ml/min<sup>6</sup>.

El 31.10.2020 se publicó un metaanálisis de Elsayah et al<sup>7</sup> sobre remdesivir en pacientes hospitalizados. Los resultados se resumen a continuación:

- El tratamiento por 10 días aumentó la tasa de recuperación a 14 días en un 50% en casos de COVID-19 severo (Riesgo relativo [RR] =

1.5, 95%, intervalo de confianza [IC] = 1.33-1.7); al día 28 incrementó en 14% en pacientes moderados o severos (RR = 1.14, 95%IC = 1.06-1.22).

- Remdesivir redujo la mortalidad al día 14 en 36% en todos los pacientes (RR = 0.64, 95%, IC = 0.45-0.92) pero no a 28 días (RR = 1.05, 95%, IC = 0.56-1.97).
- Los pacientes que no estaban ventilados mecánicamente mostraron mejor recuperación (RR = 0.3, 95%, IC = 0.13-0.7) y menor mortalidad (RR = 2.33, 95%, IC = 1.24-4.4) a 14 días.
- No se reportaron efectos adversos severos grados 3 o 4.

Se concluyó que hay suficiente evidencia de que el uso de remdesivir en pacientes hospitalizados es seguro, con efecto óptimo en pacientes graves que no han requerido ventilación mecánica<sup>7</sup>. Una dosis de carga de 200 mg es recomendada, seguida por dosis subsecuentes de 100 mg diarios, hasta completar 5 días<sup>8</sup>.

Las controversias sobre remdesivir han vuelto a emerger el 20 de noviembre L. Hsu publica un artículo en BMJ<sup>9</sup> destacando algo que la OMS ya había definido el 15 de octubre: que en el megaestudio SOLIDARITY (etiqueta abierta, n=2,750, diez días de tratamiento) no se encontró ningún beneficio en un heterogéneo grupo de pacientes hospitalizados con COVID-19, ni en la duración de la hospitalización, ni en la necesidad de ventilación mecánica y mucho menos en mortalidad<sup>10</sup>.

Preguntas por responder:

- ¿Cuál es el perfil tóxico del remdesivir?
- ¿La relación costo/beneficio justifica su uso?
- ¿Podría garantizarse un suministro adecuado del fármaco fuera de USA? ¿Un "sí" condicionado? Esta escasez de fármaco limitó mucho el reclutamiento de pacientes en el Reino Unido y es un obstáculo al momento para su empleo sistemático en pacientes muy críticos, que requieren ventilación mecánica o cánula de alto flujo. En América Latina estuvo disponible apenas en agosto 2020.
- ¿Cuál es el momento óptimo para inicio del tratamiento? Se ha planteado que el uso tardío en pacientes que requieren oxígeno por cánula de alto flujo o ventilación mecánica no está indicado porque agrava la escasez para pacientes con mejor respuesta, en estadios menos avanzados<sup>2,7</sup>.

- ¿Se obtendrían beneficios con otros antivirales en combinación?  
No se ha definido.

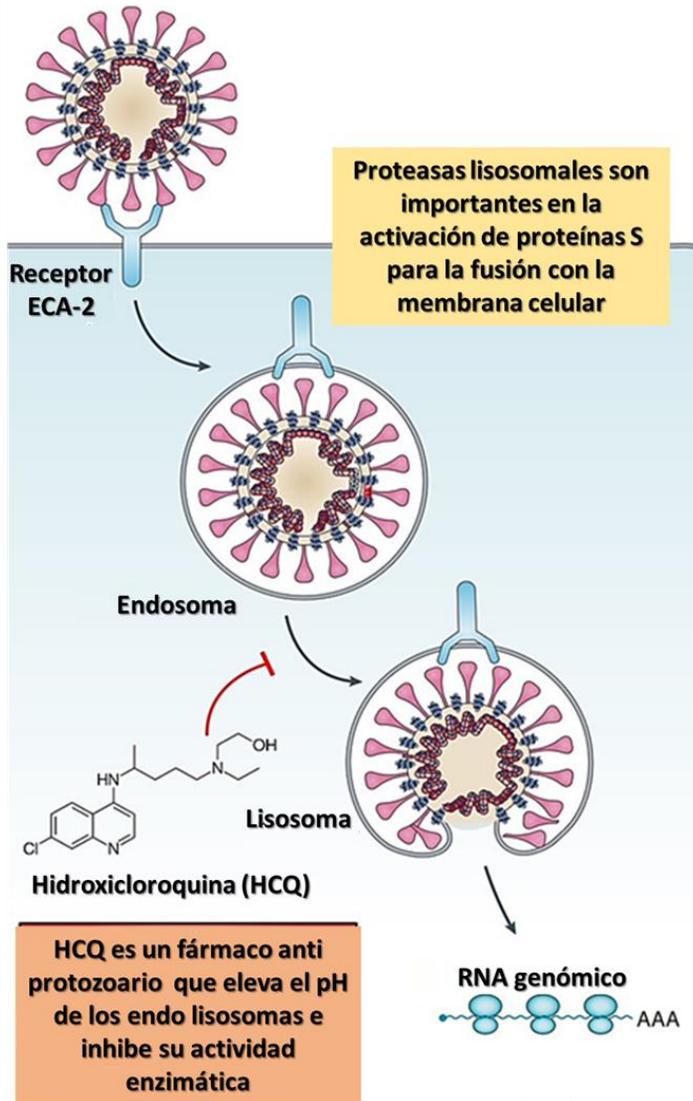
## 2. ANTIMALÁRICOS.

El primer artículo que dio notoriedad al uso de hidroxicloroquina (HCQ), un antimalárico con efectos antiinflamatorios bien reconocidos, es firmado, entre otros, por el editor de la revista en que se publicó, en *Int J Antimicrob Agents* el 4 de marzo del 2020<sup>11</sup>. Se describieron la eficacia de los antimaláricos para el tratamiento de parasitosis intracelulares y los primeros estudios en China, incluyendo pruebas *in vitro*, recomendando dosis de carga y mantenimiento; el efecto antiinflamatorio reconocido y el bajo costo eran de gran interés. El mismo grupo había presentado un estudio de etiqueta abierta, no aleatorizado, asociando HCQ con azitromicina<sup>12</sup>, reportando efectos favorables al sexto día en reducción de carga viral.

Como se describe en la Figura 2, el pH endolisosomal se modifica en presencia de HCQ, inactivando sus enzimas, lo cual bloquea la necesaria activación de las proteínas S del SARS-CoV-2.

Nueva evidencia resultó menos alentadora:

- El *Coordinating editor* del Grupo Cochrane de Enfermedades Infecciosas, Paul Garner —del *Liverpool School of Tropical Medicine*— declaró al *British Medical Journal*: “No debe administrarse fuera del contexto de un estudio controlado y aleatorizado”<sup>13</sup>.
- No se han identificado, a la fecha, efectos antivirales en estudios realizados *in vivo*<sup>14</sup>.
- Un metaanálisis de Sarma et al<sup>13</sup> revisó 16 bases de datos de estudios con HCQ en pacientes positivos a COVID, encontrando 7 estudios (n=1,358). Dos reportaron posible beneficio en “tiempo para normalizar temperatura” y “menos días de tos” en los brazos de HCQ. Se ha reportado menor progresión radiológica de neumopatía sin diferencia en cura virológica, muerte o deterioro clínico de la enfermedad, o seguridad, al comparar con tratamiento control/convencional. Cinco estudios reportaron seguridad o eficacia de HCQ + azitromicina; la asociación pareció segura y efectiva, pero se sugería tener más datos para conclusiones definitivas.



Liu, et al. *Cell Discovery* (2020)  
 Gautret et al. (2020), *International Journal of Antimicrobial Agents*  
 Schrezenmeier, E; et al (2020), *Nature*  
 Wit, E; et al (2020), *Nature*

**Figura 2.** Mecanismo de acción anti SARS-CoV-2 de la hidroxicloroquina. Ver explicación en el texto.

- Cloroquina, en dosis altas, versus dosis más reducidas, mostró mayor mortalidad en un estudio brasileño doble enmascarado y aleatorizado, con 122 pacientes, publicado el 24 de abril (Borba et al)<sup>16</sup>.

- Mahevas et al han conducido un estudio en Francia con 181 pacientes, que no mostró beneficios al usar HCQ en pacientes hospitalizados con neumonía hipóxica (n=84) versus grupo control No-HCQ (n=91); concluyen que no hay soporte para el uso del fármaco<sup>17</sup>.

El “último clavo en el ataúd” parecía ser el estudio de Mehra et al (*Brigham & Women Hospital, Boston*)<sup>18</sup>, quienes habían publicado un estudio en Lancet, ejecutado en 6 continentes, con decenas de miles de pacientes: Hidroxicloroquina (HCQ) y cloroquina con o sin asociación a un macrólido no solo resultaban inútiles para la mejoría clínica en COVID-19: de hecho, según sus hallazgos, estos fármacos causaban una inaceptable letalidad por arritmias (*Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis*).

Pero para muchos expertos de diferentes disciplinas algunos datos no parecían encajar. El 28 de mayo, 6 días después de la publicación, Watson J y 200 expertos de distintas disciplinas publicaron una carta abierta a Mehra y a Richard Horton, editor de Lancet, expresando seria preocupación respecto a la falta de revisión ética, mal ajuste de factores de confusión, la falta de acceso a bases de datos, supuesto uso de cloroquina en países donde no estaba disponible (Australia), dosis medias supuestamente usadas en EE.UU. diferentes a las protocolizadas, muy poca variabilidad de datos entre continentes, reportes de arritmias en hospitales africanos asociados, con capacidad tecnológica, pero con números aparentemente excesivos. Se exigió una apertura de los datos para que un comité ajeno al estudio revisara la información, así como acceso a los comentarios de los pares revisores que autorizaron la publicación. Cuando se intentó hacer un escrutinio independiente (pedido por los mismos autores) la compañía de investigación a cargo (Surgisphere) declaró que por diferentes razones, incluyendo acuerdos de confidencialidad, los datos no estarían disponibles para análisis. Las consecuencias están a la vista. Los autores han declarado: “Nunca podemos olvidar la responsabilidad que tenemos como investigadores de asegurar escrupulosamente que dependemos de fuentes de datos que cumplan con nuestros altos estándares. Con base a este desarrollo, ya no podemos garantizar la veracidad de las fuentes primarias de datos. Debido a este desafortunado desarrollo, los autores solicitan que se retire el artículo... Todos ingresamos a esta colaboración para contribuir de buena fe y en un momento de gran necesidad durante la pandemia de COVID-19. Le

pedimos disculpas profundamente a usted, a los editores y a los lectores de la revista por cualquier vergüenza o inconveniente que esto pueda haber causado”. También se había publicado el 1 de mayo, en *New England Journal of Medicine* un reporte preliminar, que también fue retractado, a petición de los mismos autores.

El 17 de junio de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó de que se había interrumpido la inclusión de pacientes en el brazo del ensayo SOLIDARITY en el que se administraba hidroxiclороquina<sup>19</sup>. El comité de dirección y los investigadores principales basaron esta decisión en los datos sobre la hidroxiclороquina obtenidos del SOLIDARITY y del estudio británico RECOVERY<sup>3</sup>, así como en la revisión citada de Cochrane<sup>13</sup> que resumía el resto de los datos relativos a la hidroxiclороquina: no reduce la mortalidad en los pacientes hospitalizados por COVID-19 en comparación con el tratamiento estándar.

### **3. LOPINAVIR/RITONAVIR<sup>20</sup>.**

Lopinavir y ritonavir pertenecen a una clase de medicamentos llamados inhibidores de la proteasa y desde las primeras etapas de la pandemia se le propuso como alternativa terapéutica para COVID-19. Lopinavir es un inhibidor de proteasa que, combinado con ritonavir, ve incrementada su vida media y tiene actividad in vitro contra SARS-CoV, SARS-CoV-2 Y MERS-CoV y aunque algunos ensayos en animales resultaron prometedores, en humanos, los reportes en pacientes infectados con COVID-19 no han sido homogéneos. El estudio definitivo fue RECOVERY que concluyó que, en pacientes admitidos a hospitalización con COVID-19, lopinavir/ritonavir no se asoció con reducciones de mortalidad a 28 días, duración de la hospitalización o riesgo de progresión a ventilación mecánica o muerte. Conclusión: Los hallazgos no dan soporte al uso de lopinavir/ritonavir para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19.

### **4. IVERMECTINA.**

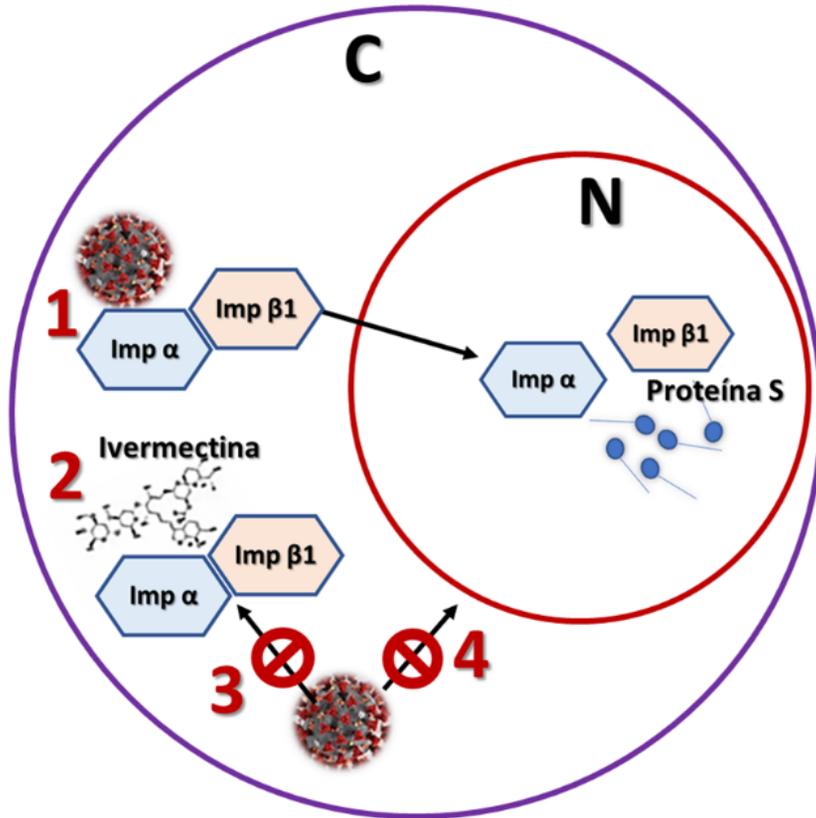
La ivermectina, derivada del *Streptomyces avermitilis*, es un medicamento antiparasitario de bajo costo, esencial para la

Organización Mundial de la Salud (OMS), de poca toxicidad y alta eficacia, masivamente empleado en medicina humana y veterinaria desde hace muchos años, empleado en pediculosis, escabiosis y oncocercosis; tiene además, actividad contra virus ARN de fiebre amarilla, dengue, encefalitis japonesa y encefalitis por garrapatas. En dosis única, el medicamento generalmente es seguro. Se une un 93%, a proteínas en humanos, llega a los pulmones en forma libre, pero la concentración tisular no ha sido medida; en ganado, una dosis única, produce niveles pulmonares, casi 3 veces más altos que los plasmáticos. Tiene un margen terapéutico amplio, hay ensayos en que se ha llegado a dar hasta 60 mg tres veces por semana, sin efectos tóxicos y en ensayos realizados en voluntarios se han probado dosis de ivermectina de hasta más de 2,000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  sin producir efectos adversos considerables lo cual indica la seguridad de su uso<sup>21</sup>.

Se le ha propuesto para tratar COVID-19 por su acción antiviral: inestabiliza la importina (IMP)  $\alpha/\beta 1$  30, heterodímero que se une a una proteína "carga" viral, trasladándolo al núcleo y reduciendo la respuesta del huésped. La ivermectina evita, por tanto, la unión al virus (ver Figura 3), reduciendo la replicación de SARS-CoV-2 in vitro (ver estudio de Caly L et al<sup>22</sup>); la actividad inhibitoria del transporte nuclear de ivermectina puede ser efectiva contra el SARS-CoV-2 debido a que los estudios sobre las proteínas SARS-CoV han revelado un papel potencial para IMP $\alpha/\beta 1$  durante la infección en el transporte de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV del citoplasma al núcleo, que podría afectar la división celular del huésped. Además, se ha demostrado que la proteína accesoria ORF6 de SARS-CoV antagoniza la actividad del factor de transcripción STAT1 al secuestrar IMP $\alpha/\beta 1$  en la membrana rugosa del retículo endoplasmática y complejo de Golgi. Por lo que anterior se ha sugerido que la ivermectina podría ser efectiva contra SARS-CoV-2<sup>22</sup>.

Para probar la actividad de la ivermectina hacia el SARS-CoV-2, Caly et al<sup>22</sup> infectaron células Vero/hSLAM con aislados clínicos de SARS-CoV-2 y lo trataron con diluciones en serie de ivermectina. Los resultados de su experimento in vitro demuestran que la ivermectina tiene acción antiviral contra un aislado clínico de SARS-CoV-2, con una dosis única capaz de controlar la replicación viral en 24 a 48 horas, observándose una reducción del 93% y 99,8% del ARN viral asociado a las células, respectivamente. Sin embargo, es necesario mencionar que la concentración de Ivermectina usualmente utilizada es de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , alcanzando una concentración plasmática de 40 ng/ml, mientras que

en el estudio de Caly la concentración utilizada es de 2.5uM, lo que equivale a 2,200 ng/ml, es decir, que el estudio sugiere que se utilice una concentración 50 veces mayor a la dosis normal para alcanzar los niveles plasmáticos necesarios para ejercer un posible efecto sobre SARS-CoV-2.



**Figura 3.** Mecanismo de acción de ivermectina. 1: Unión del SARS-Cov-2 al heterodímero Imp  $\alpha/\beta 1$ ; 2: Ivermectina interactuando con el heterodímero; 3: El complejo de ivermectina/heterodímero interfiere con la unión de las proteínas virales al heterodímero; 4: No es posible la libre entrada del virus al núcleo de la célula infectada.

También se ha presentado la hipótesis de que ivermectina podría actuar como agente ionóforo (Rizzo E<sup>23</sup>), esto debido al analizar la estructura de la molécula y su unión con otras ("túneles ionóforos" en un modo de "cabeza-cola") generando un complejo hidrófobo. De esta manera la parte externa del complejo permitiría transportar iones a

través de la membrana viral, lo que en consecuencia determinaría un desequilibrio iónico entre el entorno externo e interno, con la recuperación del agua y la consiguiente lisis osmótica y desnaturalización del virus. Esta hipótesis aplicaría para virus como el SARS-CoV-2, sin una cápside proteica y que presentan sólo una envoltura de fosfolípidos en defensa del material genético, donde se insertan sus pocas proteínas y que adquiere en el acto de salir de las células infectadas. Esto permitiría neutralizar el virus en una etapa temprana de la infección; por lo tanto, puede adherirse a las células huésped y entrar para explotar su maquinaria bioquímica para la producción de otras partículas virales.

Se ha desencadenado el uso “fuera de etiqueta” en muchos países y hay abundantes reportes anecdóticos de la posible eficacia de ivermectina en el tratamiento de COVID-19. Un estudio de casos y controles con reporte de éxito fue el de Patel et al<sup>24</sup>, artículo que no citaremos en detalle por haber sido retractado, pero en el que se logró, según los autores, reducción de mortalidad en el grupo tratado, tanto en la totalidad de hospitalizados como en pacientes que requirieron ventilación mecánica: 7.3% versus 21.3% y 1.4% versus 8.5%, respectivamente (HR 0.20, CI 95% 0.11-0.37, p<0.0001).

Ventajas de la ivermectina sobre otras terapias experimentales serían bajo costo y casi inexistente toxicidad, pero se sigue resintiendo la falta de estudios clínicos controlados, el nulo apoyo de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y autoridades regulatorias de los países y, como era de esperar, de la gran industria farmacéutica, tratándose de un fármaco barato, seguro, de fácil síntesis y amplia disponibilidad, con mecanismo de acción bien definido.

Sebastián Ugarte, jefe de la Unidad de Pacientes Críticos de la Clínica INDISA, (Santiago de Chile), ha montado un protocolo que, para fines de mayo 2020 ya incluía 55 pacientes; en su segundo informe preliminar los datos parecen apoyar la hipótesis que ivermectina tiene efectos benéficos en reducir o suprimir la carga viral<sup>25</sup>, que, sabemos, por otros reportes recientes, tiene impacto directamente proporcional en el aumento de mortalidad en COVID-19 (ver Pujadas et al<sup>26</sup>, Lancet; revisar a Yang Liu et al, sobre carga viral nasofaríngea y severidad de COVID-19<sup>27</sup>). Ugarte informa que 85% de los pacientes a las 48 horas posteriores a la administración del fármaco, a dosis similares para el tratamiento de pediculosis, ya no da reporte positivo al repetir el test

de polimerasa, supuestamente porque se acortaría la etapa virémica “y solo queda lidiar con la etapa inflamatoria”<sup>25</sup>.

**Criterios de inclusión:**

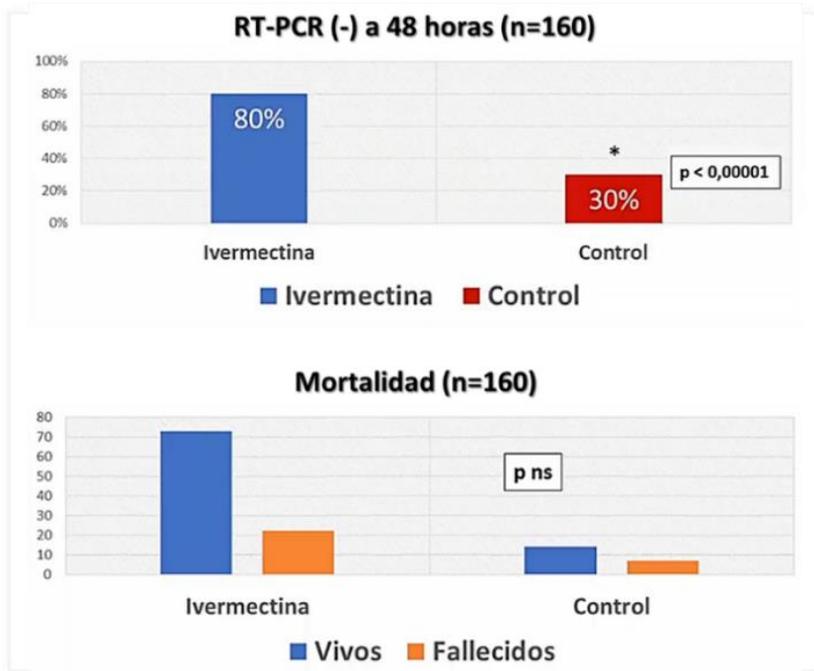
- Diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante test de RT-PCR.
- Pacientes hospitalizados exclusivamente, mayores de 18 años.
- Neumonía grave confirmada por tomografía computarizada torácica de alta resolución (TACAR).

**Criterios de exclusión:** Embarazo, inmunosupresión, alergia a ivermectina, disfunción renal o hepática; pacientes que no aceptasen ser tratados con ivermectina funcionarían como grupo control, recibiendo todo el manejo por protocolo de la clínica.

Se hizo un primer análisis interino en mayo con 50 pacientes, demostrándose la negativización de la RT-PCR en el 90% de los casos tratados; en el 66% de ellos los requerimientos de vasopresores disminuyeron y el índice Kirby ( $Pa/FiO_2$ ) aumentó desde un  $189.2 \pm 63.8$  hasta  $245.8 \pm 86.2$  (29.8%, con valor de  $p < 0.005$ , también en 48 horas). Un segundo análisis interino a fines de julio con 160 pacientes mostró los resultados que se ilustran en la Figura 4 (panel superior) con 80% de negativización de PCR-RT en casos tratados vs 30% en el grupo control, diferencia con muy elevada significación estadística. En el panel inferior se muestran los cambios en la mortalidad total<sup>25</sup>.

El análisis interino de mortalidad solo involucró a 107 pacientes, sin que se lograra diferencia significativa entre grupos a pesar de la reducción de riesgo relativo de 31% de mortalidad en el grupo activo con ivermectina. Como el grupo control es numéricamente muy inferior al activo (menos de 25 pacientes) se espera tener una perspectiva más clara al reclutarse más controles a corto plazo. Se puede calificar estos resultados como promisorios, pero debe recordarse que no hay control contra placebo ni aleatorización (casos y controles)<sup>25</sup>.

El estudio IRS, también con ivermectina, será conducido por Ugarte et al y consistirá en la administración de ivermectina en atención primaria y residencias sanitarias, en etapa precoz de la enfermedad, con una dosis de 200  $\mu g/Kg$  por tres días a personas diagnosticadas con COVID-19, con el objetivo de facilitar el tratamiento de casos leves y moderados, para evitar la progresión a casos severos y críticos; en estas instalaciones, en Chile, se cuenta con equipo médico que realiza monitoreo diario y rondas médicas periódicas; el ensayo está en fase de aprobación por las autoridades regulatorias (julio 2020)<sup>25</sup>.



**Figura 4.** Resultados del segundo análisis interino del estudio de Ugarte, Serra, Santander et al en Chile (julio 2020). Hay una franca reducción de la positividad de RT-PCR después de la administración de ivermectina (panel superior), con altísima significación estadística. La mortalidad se reduce ampliamente en esta población de pacientes hospitalizados graves, pero el pequeño tamaño del grupo control no ha permitido que se alcance significación estadística; se trabaja en un próximo análisis con un grupo control incrementado.

Un estudio de la Facultad de Medicina de Dacca desarrollado en Bangladesh sobre 400 pacientes confirmados con coronavirus mediante una prueba PCR ha mostrado eficacia de la ivermectina en dosis de 12 mg cada día por 5 días, (combinada con doxiciclina 100 mg cada 12 horas por 5 días) en llevar a mejoría clínica al 60,7% de los pacientes a días, en comparación a un 44,4% que usó un placebo ( $p < 0,03$ )<sup>28</sup>. Solo el 23% de los pacientes que usaron esta combinación tuvo más de 12 días en el hospital, en contraste con el 37,2% que le recibió placebo. En el grupo activo el 7,7% dio RT-PCR dio negativa a los 14 días, vs el 20% en el grupo control. Solo el 8,7% de los pacientes se agravó clínicamente, versus el 17,8% de los pacientes que usaron placebo.

Están pendientes los resultados de un pequeño estudio español de ivermectina contra placebo, el SAINT (SARS-CoV-2/COVID-19

*Ivermectin Navarra-ISGlobal Trial*)<sup>29</sup>, que ya no está reclutando a la fecha.

## 5. NITAZOXANIDA<sup>30</sup>.

La nitazoxanida es un derivado nitrotiazólico, que se desacetila in vivo a tizoxanida, con acción contra protozoarios, helmintos y algunas especies de bacterias; también se ha confirmado una actividad antiviral. Inhibe la óxido-reductasa piruvato ferredoxina, una enzima esencial para el metabolismo energético anaerobio; también puede inhibir o hasta suprimir la producción de citokinas proinflamatorias (interleucina 6 y factor de necrosis tisular alfa). Se ha demostrado inhibición de SARS-CoV-2 in vitro. No ha sido mejor que placebo en el tratamiento de influenza y de algunos cuadros catarrales por otros coronavirus. La nitazoxanida tiene un rol potencial en el tratamiento de COVID-19 y es bien tolerada por lo general, pero no hay evidencia de que tenga utilidad clínica y puede provocar malestar digestivo, transaminitis, elevación de creatinina, así como aumento de volumen de las glándulas salivares.

## 6. AVIFAVIR<sup>31</sup>.

Ivashchenko A et al (Federación Rusa) han preparado un artículo original aceptado para publicación por la *Infectious Disease Society of America* (Oxford Press). En mayo 2020 el Ministerio de Salud de la Federación Rusa garantizó trámite rápido para la venta de Avifavir (favipiravir), un antiviral inhibidor de la polimerasa de ARN, para el tratamiento de COVID-19. En un estudio piloto fase II/III, favipiravir logró la eliminación del virus al cabo de 4 días en el 62.5% de pacientes; los autores afirman que el medicamento (resintetizado y desarrollado en Rusia) es seguro y bien tolerado.

La indicación vigente para favipiravir al presente (China y Japón) es la de tratamiento de segunda línea para casos de brotes de influenza, pero ya se ha demostrado actividad contra SARS-CoV-2 en cultivos celulares (células Vero E6). Estudios no aleatorizados en China han demostrado que favipiravir acorta el tiempo de eliminación viral hasta 4 días, comparado con lopinavir/ritonavir (11 días,  $p < 0.001$ ). La Organización Mundial para la Salud (OMS) ha certificado (abril, 2020)

como un antiviral de amplio espectro, candidato a terapia experimental anti COVID-19. Este artículo refleja los resultados del estudio piloto fase II, con 60 pacientes, un estudio adaptado, abierto, aleatorizado, multicéntrico fase II/III de Avifavir versus cuidado estándar basado en recomendaciones de la OMS (ClinicalTrials.gov *Identifier*: NCT04434248); se ejecutó entre abril y mayo 2020 en 6 sitios clínicos en Rusia. Se eligió adultos (no embarazadas) con COVID-19 confirmado, de grado moderado, hospitalizados, capaces de tomar la medicación por vía oral; las mujeres debían estar dispuestas a recibir anticoncepción durante el estudio y por tres meses adicionales. Se administró Avifavir de modo aleatorizado 1:1:1 (en tres grupos de 20 pacientes cada uno) en diferentes dosis:

- Avifavir 1,600 mg dos veces el día 1, seguido de 600 mg dos veces al día los días 2 al 14;
- Avifavir 1,800 mg dos veces el día 1, seguido de 800 mg dos veces al día los días 2 al 14;
- Tratamiento estándar, según las guías rusas vigentes (que incluía, en ese entonces, hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir).

No se permitió el uso de otros antivirales ni antimaláricos en los pacientes que tomaban Avifavir. El objetivo primario era asesorar de modo preliminar la eficacia y seguridad de Avifavir para seleccionar el esquema óptimo de dosificación para evaluaciones subsecuentes; la eficiencia se mediría con la eliminación de SARS-CoV-2 al día 10 (dos estudios consecutivos de RT-PCR con al menos 24 horas de intervalo). Objetivos secundarios: Tasa de eliminación viral al día 5, tiempo para la normalización de los síntomas clínicos, cambios en la tomografía para el día 15, incidencia y severidad de eventos adversos asociados a la droga en estudio. El estudio asesoró a diario signos vitales, saturación de oxígeno y la escala de mejoría clínica de la OMS (WHO-OSCI); exámenes de laboratorio, RT-PCR (se hizo de base y a los días 5, 10 y 15); electrocardiograma los días 5 y 15; tomografía computarizada torácica basal y al día 15. Todos los pacientes fueron seguidos ambulatoriamente hasta el día 29.

#### Resultados:

- Análisis se hizo con intención de tratar (ITT). Todos los grupos fueron comparables de base en cuanto a demografía, 46-7% tenía factores de riesgo para enfermedad severa, 25% necesitó oxígeno por mascarilla o cánula nasal; 25% presentó fiebre superior a 38°C, 70% presentó PCR >10 mg/L. La duración media de la enfermedad

desde el inicio de los síntomas fue 6.7 días. La duración del tratamiento fue en promedio 10.9±2.8 días.

- Ambos regímenes de Avifavir demostraron una respuesta virológica similar. Al día 5 la eliminación viral se logró en el 62.5% de pacientes y 30% de los del grupo control (p=0.018); para el día 10 las tasas fueron 92.5% para Avifavir y 80% en tratamiento estándar. (p=0.155).
- La mediana para la normalización de temperatura fue 2 días, versus 4 días en controles.
- Al día 15 se detectó mejoría de las tomografías en el 90% de pacientes con Avifavir, contra 80% en grupo control (p=0.283).
- Efectos adversos de Avifavir: 17.5% de casos (diarrea, náusea, vómito, dolor torácico e incremento de transaminasas), leves a moderados, se suspendió el fármaco en 2 pacientes (5%).
- Dos pacientes en Avifavir requirieron ventilación mecánica y murieron. Un 65% en la dosis 1600/600, 85% en dosis 1800/800 y 85% en tratamiento estándar recibieron el alta (o un score de 2 puntos de la escala WHO-OSCI) al día 15.

Los resultados impulsan de manera favorable más investigación con Avifavir. Se espera, por iniciativa del gobierno ruso, la expansión del uso del fármaco, sin más evidencia, en 7 países de América Latina. El tiempo dirá si esta estrategia terapéutica resulta provechosa en el manejo de COVID-19.

## REFERENCIAS.

1. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>.
2. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
3. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020 Jul 17: NEJMoa2021436. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub ahead of print. PMID: 32678530; PMCID: PMC7383595.
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G,

- Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8; NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Epub ahead of print. PMID: 32445440; PMCID: PMC7262788.
5. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, Fu S, Gao L, Cheng Z, Lu Q, Hu Y, Luo G, Wang K, Lu Y, Li H, Wang S, Ruan S, Yang C, Mei C, Wang Y, Ding D, Wu F, Tang X, Ye X, Ye Y, Liu B, Yang J, Yin W, Wang A, Fan G, Zhou F, Liu Z, Gu X, Xu J, Shang L, Zhang Y, Cao L, Guo T, Wan Y, Qin H, Jiang Y, Jaki T, Hayden FG, Horby PW, Cao B, Wang C. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32423584; PMCID: PMC7190303.
  6. Remdesivir for COVID-19. *Aust Prescr*. 2020;43(5):176-177. doi:10.18773/austprescr.2020.060.
  7. Elsawah HK, Elsokary MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020 Oct 31:e2187. doi: 10.1002/rmv.2187. Epub ahead of print. PMID: 33128490.
  8. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*. 2020 Oct 17:1–18. doi: 10.1007/s40265-020-01421-w. Epub ahead of print. PMID: 33068263; PMCID: PMC7568461.
  9. Hsu J. Covid-19: What now for remdesivir? *BMJ*. 2020 Nov 19;371:m4457. doi: 10.1136/bmj.m4457. PMID: 33214186.
  10. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
  11. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Apr;55(4):105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32145363; PMCID: PMC7135139.
  12. Rosendaal FR. Review of: "Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial Gautret et al 2020. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jul;56(1):106063. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106063. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32674928; PMCID: PMC7357515.
  13. Mahase E. Covid-19: six million doses of hydroxychloroquine donated to US despite lack of evidence. *BMJ*. 2020 Mar 23;368:m1166. doi: 10.1136/bmj.m1166. PMID: 32205321.
  14. Maurizio Guastalegname, Alfredo Vallone, Could Chloroquine /Hydroxychloroquine Be Harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment? *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 15, 1 August 2020, Pages 888–889. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa321>
  15. Sarma P, Kaur H, Kumar H, Mahendru D, Avti P, Bhattacharyya A, Prajapat M, Shekhar N, Kumar S, Singh R, Singh A, Dhibar DP, Prakash A, Medhi B. Virological and clinical cure in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine: A

- systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Jul;92(7):776-785. doi: 10.1002/jmv.25898. Epub 2020 May 3. PMID: 32297988; PMCID: PMC7262144.
16. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, Mourão MPG, Brito-Sousa JD, Baía-da-Silva D, Guerra MVF, Hajjar LA, Pinto RC, Balieiro AAS, Pacheco AGF, Santos JDO Jr, Naveca FG, Xavier MS, Siqueira AM, Schwarzbald A, Croda J, Nogueira ML, Romero GAS, Bassat Q, Fontes CJ, Albuquerque BC, Daniel-Ribeiro CT, Monteiro WM, Lacerda MVG; CloroCovid-19 Team. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized with Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020 Apr 24;3(4):e208857. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857. PMID: 32330277.
  17. Mahevas M, Tran V-T, Roumier M, et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection with oxygen requirement: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.10.20060699v1>
  18. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis (RETRACTED). Published online May 22, 2020  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6).
  19. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
  20. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020 Oct 5;396(10259):1345–52. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4. Epub ahead of print. PMID: 33031764; PMCID: PMC7535623.
  21. Vega Fernández JA. ¿Ivermectina: Un antiparasitario frente a SARS-CoV-2? Grupo de investigación en Inmunología y Virología del norte.
  22. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020 Jun;178:104787. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104787. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32251768; PMCID: PMC7129059.
  23. Rizzo, E. Ivermectin, antiviral properties and COVID-19: a possible new mechanism of action. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* (2020). doi:10.1007 / s00210-020-01902-5
  24. Patel AN, Desai SS, Grainger DW, Mehra MR. Ivermectin in COVID-19 Related Critical Illness.  
[https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3580524](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3580524)
  25. <https://www.youtube.com/watch?v=FxI4is5IoTE>
  26. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, Nadkarni G, Glicksberg BS, Houldsworth J, Cordon-Cardo C. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med.* 2020 Sep;8(9):e70. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30354-4. Epub 2020 Aug 6. PMID: 32771081.
  27. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):656-657. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199493; PMCID: PMC7158902.

28. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04523831?view=results>
29. Chaccour et al. *Trials* (2020) 21:498. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04421-z>
30. Kumar R, Gupta N, Kodan P, Mittal A, Soneja M, Wig N. Battling COVID-19: using old weapons for a new enemy. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2020;6:6. Published 2020 May 20. doi:10.1186/s40794-020-00107-1
31. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate COVID-19: Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial [published online ahead of print, 2020 Aug 9]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa1176. doi:10.1093/cid/ciaa1176.



**Mauricio Flores.**

**Héctor Guidos.**

**Eduardo Arévalo.**

**César Urquiza.**

**Hugo Villarroel-Ábrego.**

Los mecanismos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) son complejos. El síndrome de liberación de citoquinas (SLC) o tormenta de citoquinas es el mecanismo inmunopatológico asociado al aumento de la morbimortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV y MERS-CoV<sup>1,2</sup>. El SLC es un hallazgo frecuente en pacientes con cuadros severos por COVID-19, y niveles altos de interleucina 6 (IL-6) se asocian con falla respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y mal pronóstico<sup>3,4</sup>. Estos pacientes característicamente muestran elevación de parámetros inflamatorios a partir de la segunda semana de enfermedad; entre estos parámetros destacan: Velocidad de eritrosedimentación (VES), Proteína C reactiva (PCR), ferritina, IL-6 y dímero-D; simultáneamente, se describen descensos en los niveles de fibrinógeno y citopenias (linfopenia y/o plaquetopenia). Los niveles de procalcitonina no parecen sufrir modificación a menos que exista una coinfección de origen bacteriano<sup>2,4</sup>.

En los pacientes con COVID-19 severos y críticos, se ha descrito aparición de fenómenos similares a linfohistiofagocitosis (LHH) o síndrome de activación macrofágica (SAM), lo cual afecta significativamente el pronóstico del paciente<sup>24</sup>. El SAM se caracteriza por alta fiebre, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia variable asociada a hemorragias, signos de daño hepático, renal y sistema nervioso central (SNC), y puede llevar a falla multiorgánica. Anormalidades de laboratorio incluyen: linfopenia, plaquetopenia y anemia; elevación de transaminasas, marcada elevación de ferritina, y evidencia de coagulación intravascular diseminada<sup>5</sup>.

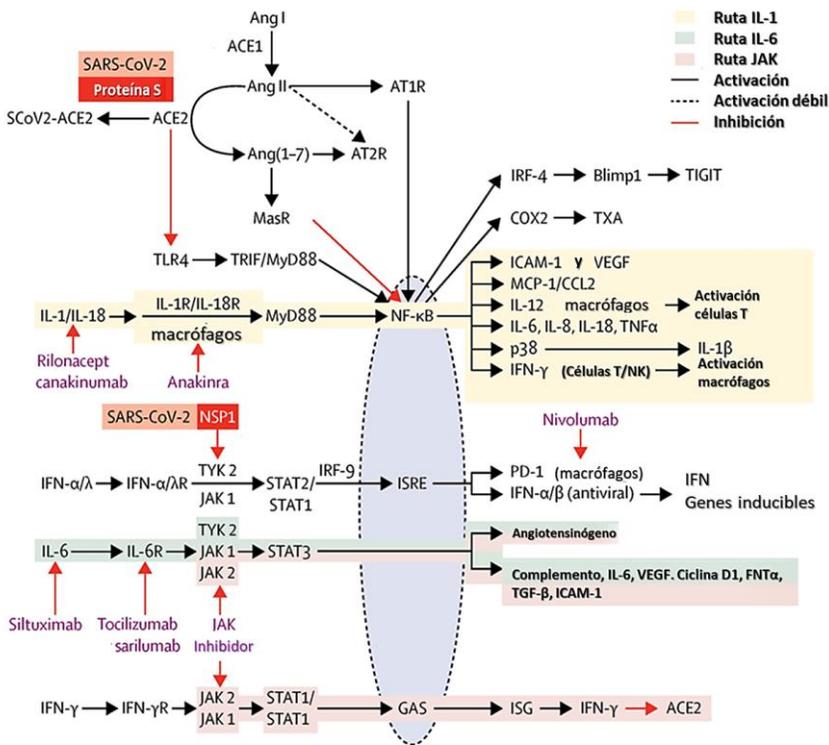
La terapia inmunomoduladora se clasifica en:

- Interferones.
- Inmunoglobulinas.

- Corticosteroides.
- Agentes biológicos.
- Plasma convalescente.
- Anticuerpos monoclonales anti SARS-CoV-2.

El uso de anticuerpos de plasma convalescente o de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 se evaluará en el Capítulo 16.

En la Figura 1 se esquematizan los mecanismos de acción de los fármacos inmunomoduladores y otras terapias anexas.



**Figura 1.** Diferentes puntos de intervención de fármacos inmunomoduladores y otras terapias anexas. Modificado de *The Lancet Respiratory Medicine* 2020 8544-546.

## 1. INTERFERONES (IFN).

Los interferones tipo I (IFN-I) son una familia de citocinas secretadas por varios tipos de células, principalmente células dendríticas plasmacitoides que poseen patrones reconocedores de señales de

componentes virales para luego inducir moléculas efectoras de inmunidad antiviral intrínseca además de orquestar la inmunidad innata y adaptativa importante en la eliminación de microorganismos como los virus. Se unen a un receptor formado por dos subunidades transmembrana, IFNAR1 e IFNAR2. Los dos receptores están constituidos por un dominio extracelular que liga IFN-I con un dominio intracelular que además liga a janus kinasas (JAK's) y transductores de señal/activadores de transcripción (STAT's). Al fosforilarse, los STAT's se disocian del receptor y forman homo y hetero dímeros que son transportados al núcleo celular, funcionando como factores de transcripción para un gran número de genes involucrados en un amplio rango de funciones inmunes innatas y adaptativas<sup>6</sup>. La vía JAK/STAT juega, por tanto, un rol muy importante en la regulación de las respuestas inmunes; asimismo, activan directamente otras células importantes en el reconocimiento de patógenos como las células presentadoras de antígenos (CPAs), entre éstas, macrófagos, monocitos y células dendríticas, e incrementan la actividad de células T citotóxicas (LTCD8+) y Natural Killer (NK)<sup>7</sup>, las cuales contienen perforinas, granzimas y otras proteasas necesarias para la apoptosis de células infectadas por patógenos.

Aunque el SARS-CoV-2 obstruye la respuesta innata inhibiendo la síntesis de IFN $\beta$ , resulta ser sensible a la acción antiviral cuando se le administra vía exógena y el IFN2b se ha reportado como tratamiento probable para estimular la respuesta antiviral innata en infecciones por SARS-CoV-2.

Las respuestas de los IFN-1 pueden ser perjudiciales para el huésped en varias circunstancias, incluidas infecciones bacterianas o fúngicas secundarias, varias enfermedades autoinmunes y paradójicamente, ciertas infecciones virales crónicas<sup>8,9</sup>.

El interferón 2b, se ha reportado como un tratamiento probable para estimular la respuesta antiviral innata en pacientes infectados por SARS-CoV-2<sup>10</sup>. En estudios in vitro realizados con SARS-CoV en ratones se observó que la respuesta temprana de señales desencadenadas por los IFN-I como el IFN- $\beta$ 2 se asocia a disminución de los títulos virales, regulación de la respuesta inflamatoria; esto tiene que ser interpretado con cautela, dado que el mismo estudio plantea que un retraso en la respuesta por IFN-I promueve la acumulación de monocitos y macrófagos pro inflamatorios, llevando a alta elevación de citocinas y quimiocina a nivel pulmonar, fuga vascular así como alteración de la

respuesta antiviral por células T. Por lo tanto, el uso de IFN's como tratamiento para SARS-CoV-2 debe considerarse cuidadosamente, usando el mejor juicio clínico<sup>11</sup>.

En algunos protocolos para el manejo de COVID-19 recomiendan administrar 5 millones de IFN- $\alpha$  por vía inhalada dos veces al día, en combinación con ribavirina o lopinavir/ritonavir, pero no como monoterapia. La presentación inhalada ofrece la ventaja que llega específicamente al tracto respiratorio, sin embargo, la farmacocinética y farmacodinamia de esta vía de administración nunca ha sido evaluada, al contrario de las rutas endovenosa y subcutánea; existen diferentes estudios independientes para evaluar la seguridad<sup>12,13</sup>; no se recomiendan las suspensiones para nebulizar por el riesgo de emisión de aerosoles a partir de pacientes infectados.

En un estudio reciente de Ivan Fan-Ngai Hung y colaboradores<sup>14</sup>, reportan datos de una triple combinación de IFN  $\beta$ -1b subcutáneo en días alternos asociado a lopinavir/ritonavir y ribavirina. La triple terapia se asoció con una reducción considerable del aclaramiento viral (7 días vs 12 días), mejoría de síntomas (4 días vs 8 días) y duración de estancia hospitalaria (9 días vs 14.5 días). Estas diferencias significativas se encontraron tan solo en un subgrupo de pacientes que tuvieron intervención en los primeros 7 días de enfermedad.

Es muy importante tomar en cuenta los efectos adversos severos asociados al uso de IFN's, como síndromes gripales, fiebre, fatiga, mialgias, depresión del sistema nervioso y probablemente enfermedades autoinmunes, todas ellas afectando la calidad de vida según describen Tomasello y colaboradores (2014)<sup>8</sup>.

## **2. INMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA HUMANA (IGIV).**

La IGIV es un producto sanguíneo que contiene inmunoglobulina G (IgG) policlonal aislada y recogida de donantes sanos. Se ha utilizado a altas dosis por su efecto inmunomodulador en patologías autoinmunes o inflamatorias y como tratamiento profiláctico en pacientes inmunodeficientes<sup>15,16</sup>. En estudios terapéuticos en SARS y MERS, se han reportado buena efectividad y tolerancia<sup>17,18</sup>.

Está demostrada la capacidad de la IGIV para reducir niveles de interleucinas (IL-2, IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y otras sustancias relacionadas con la “tormenta de citoquinas”; adicionalmente hay protección contra neumonías secundarias por los niveles de IgG específica a antígenos bacterianos que pueda contener. Se ha reportado, además, un efecto regulador de la respuesta citotóxica por LTCD8+<sup>19</sup>. Parece existir reacción cruzada entre las respuestas inmunes específicas de sujetos infectados por coronavirus distintos a SARS-CoV-2, tanto a nivel citotóxico como a nivel humoral. Prueba de esto último es que al menos dos productos comerciales de IVIG han mostrado inhibición del virus SARS CoV-2<sup>20</sup>.

Los primeros reportes de uso de IVIG datan de febrero 2020, en China, con buen resultado, planteándose uso profiláctico para evitar el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y necesidad de ventilación mecánica<sup>21,22</sup>. Por las manifestaciones extrapulmonares COVID-19, sobre todo en niños, la IVIG ha visto ampliadas sus indicaciones: Enfermedad de Kawasaki-like, miocarditis, glomerulonefritis aguda<sup>23,24</sup>, síndrome de Guillain-Barré<sup>25</sup> y síndrome antifosfolípido catastrófico<sup>26</sup>.

La dosis de IVIG descrita para efecto inmunomodulador es de 1,000-3,000 mg/kg dosis, pero la pauta más aceptada es 2,000 mg/kg distribuidas a lo largo de 5 días (dosis diaria de 400 mg/kg/día)<sup>21,22,27,28</sup>. No existe una contraindicación absoluta para la IVIG, pero habrá que aclarar que no son drogas genéricas y las diversas marcas no son intercambiables. Cada producto de IVIG es diferente y las reacciones adversas a un producto pueden ser exclusivas y no presentarse con productos análogos. Las contraindicaciones están relacionadas a componentes particulares del producto. Las IVIG estabilizadas con azúcares deben evitarse en pacientes con historia de enfermedad renal crónica con deterioro significativo de la filtración glomerular o en diabetes mellitus mal controlada<sup>21</sup>.

La inmunidad pasiva y actividad inmunomoduladora de la IVIG para tratar COVID-19 se ve limitada porque los preparados disponibles han sido colectados a partir de donantes sanos antes de la pandemia y, por lo tanto, sin inmunidad preexistente para SARS-CoV-2. Su uso puede ser considerado en pacientes con enfermedad severa porque hay reportes de beneficios potenciales, pero se requiere de más investigación sobre el tema<sup>29</sup>.

### 3. GLUCOCORTICOIDES SISTÉMICOS (GCS).

Los corticosteroides tienen efectos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores:

- Inhibición de la producción y secreción de citokinas proinflamatorias como interleukina (IL)-1, IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma (IFN-g) y factor estimulante de colonias granulocíticas y macrófágicas (GM-CSF), por interferencia directa sobre las cascadas y mecanismos genómicos.
- Inhibición de la acumulación de macrófagos y neutrófilos en focos inflamatorios, por reprimir la expresión de las moléculas de adhesión endoteliales y la síntesis del activador de plasminógeno.
- Inhibición de la síntesis y liberación de autacoides y enzimas lisosomales en las reacciones de fase aguda.
- Inhibición de la degranulación y respuesta de los mastocitos a la IgE.
- Inhibición de la expansión clonal y citotoxicidad espontánea mediada por células T.

El uso de GCS ha sido motivo de debate en el manejo de la patología respiratoria asociada a infecciones virales, por el riesgo de efectos inmunosupresores y metabólicos. En COVID-19 la OMS los sugiere en casos de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, choque séptico o síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) refractario al tratamiento, evaluando el riesgo/beneficio<sup>30</sup>. El uso temprano de GCS ha sido considerado en protocolos para manejo temprano del síndrome liberador de citocinas y para prevenir la progresión de COVID-19, indicado en pacientes con neumonía moderada-severa. Su uso también puede ser valorado en COVID-19 asociado a shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y broncoespasmo franco con sibilancias<sup>27</sup>.

#### 3.1 Dexametasona.

El estudio RECOVERY demostró que la dexametasona reducía la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19<sup>31</sup>. El anuncio no estaba precedido por una publicación preliminar, se trataba de un parte de prensa con las declaraciones de los investigadores de la Universidad de Oxford, causando sensación y llevando a cambios inmediatos en las

pautas de manejo de hospitales de todo el mundo. En este estudio controlado de etiqueta abierta se asignaron pacientes con COVID-19 al azar para recibir al azar dexametasona en dosis única diaria (oral o intravenosa) de 6 mg de dexametasona hasta por 10 días (n=2,104), versus el tratamiento usual (n=4,321), con el objetivo principal de valorar mortalidad a 28 días. Ese mismo estudio ya había desvirtuado que la hidroxicloroquina y la combinación de lopinavir/ritonavir tenga algún impacto en pacientes COVID-19 hospitalizados (respecto a los antirretrovirales los datos han sido presentados en su sitio web el 29 de junio 2020). El beneficio central de la dosis de 6 mg diarios de dexametasona radicaría en una reducción significativa de mortalidad:

- Reducción de mortalidad en 35% de pacientes en ventilación mecánica: HR 0.65 (p=0.0003) y de 20% de pacientes que solo requieren de oxígeno (p=0.0021); no había beneficios si no se requería de soporte ventilatorio (p=0.14).
- Se podría prevenir una muerte por cada 8 pacientes ventilados y una muerte por cada 25 pacientes que requieren de oxígeno tan solo (NNT, número necesario para tratar).

### **3.2 Metilprednisolona.**

En el estudio multicéntrico de Fadel et al<sup>32</sup> (marzo 2020) se evaluó la eficacia de metilprednisolona asociada o no a terapia con lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina y ribavirina; ciclos cortos de metilprednisolona en COVID-19 moderado-severo redujeron el riesgo de mortalidad, transferencia a una UCI y necesidad de ventilación mecánica, así como el número de días de estancia hospitalaria. Antes del estudio RECOVERY se recomendaban 1-2 mg/kg/d de metilprednisolona, o dosis estándar de 40-80 mg/día por 5 días, y el tratamiento podía prolongarse hasta 10 días según evolución clínica y hallazgos radiológicos. Asociación Salvadoreña de Alergia, Asma e Inmunología Clínica (ASAAIC) ha propuesto (junio 2020) el uso de metilprednisolona a partir del quinto día de enfermedad en los siguientes casos<sup>33</sup>:

- Pacientes en estados críticos, que no responden a la terapia estándar;
- Pacientes con cuadro febril intenso y persistente (temperatura >39°C);

- Pacientes con deterioro respiratorio, con cualquiera de los siguientes hallazgos radiológicos:
  - Radiografía de tórax con aumento de infiltrados con patrón intersticial o en vidrio esmerilado, o infiltrados pulmonares bilaterales alveolares compatibles con SDRA.
  - Tomografía axial computarizada (TAC) con lesiones en vidrio esmerilado afectando >30% del área pulmonar o que demuestre progresión rápida (>50% del área pulmonar afectada, 48 horas después de primera evaluación).
- Elevación de cualquiera de los siguientes biomarcadores:
  - LDH >300 U/L;
  - Dímero D >1000 ng/ml en adultos y >400 ng/ml en niños;
  - Ferritina >1000 ng/ml;
  - PCR >100 mg/L en adultos >40 mg/L en niños;
  - IL-6 >40 pg/ml en adultos y >35 pg/ml;
  - Citopenias (linfopenia <900 en adultos y <1500 en niños, y/o plaquetopenia).

Importante: Monitorizar temperatura, SatO<sub>2</sub>, hemograma, PCR, perfil bioquímico cada 48 horas.

El 11 de junio 2020 los Institutos Nacionales de la Salud de Estados Unidos presentaron las guías de manejo en COVID-19<sup>34</sup>, destacando que no podía darse un veredicto a favor o en contra sobre el uso de metilprednisolona en pacientes con neumonía. ¿Por qué metilprednisolona podría no tener efecto decisivo y dexametasona ser exitosa? Otros protocolos como el MATH+ (**M**etilprednisolona, como componente principal; dosis altas de ácido **A**scórbico, **T**iamina, **H**eparina y otros tratamientos coadyuvantes: **(+)** reivindican a prednisolona, con una transición, a los 8 días, a prednisona oral<sup>35</sup>.

¿En qué se diferencian estos corticosteroides? ¿Son intercambiables? En la Tabla 1 se hace una comparación entre metilprednisolona, prednisona y dexametasona, que se han empleado en diferentes protocolos de tratamiento para COVID-19.

No hemos encontrado una explicación (basada en farmacocinética o farmacodinamia) que pueda dar cuenta del éxito de la dexametasona ante los resultados modestos en COVID-19 del fármaco de referencia empleado en distrés respiratorio (metilprednisolona), pero a medida se vaya recopilando más evidencia será también necesario visitar los conceptos aquí vertidos.

**Tabla 1**

<b>DIFERENCIAS EN FARMACOLOGÍA DE LOS CORTICOSTEROIDES EN COVID-19</b>			
<b>Variable</b>	<b>Metilprednisolona</b> (metabolito de prednisona)	<b>Prednisona</b>	<b>Dexametasona</b>
<b>Vida media biológica</b>	<b>12-36 h</b>	<b>12-36 h</b>	<b>36-54 h</b>
<b>Unión a proteínas</b>	<b>77%</b>	<b>75-95%</b>	<b>66-70%</b>
<b>Potencia antiinflamatoria (hidrocortisona = 1)</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>27-30</b>
<b>Actividad mineralocorticoide</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>
<b>Metabolismo hepático</b>	<b>-</b>	<b>+</b>	<b>-</b>

#### **4. AGENTES BIOLÓGICOS.**

La inmunopatología asociada a COVID-19 se debe a hiperactivación de células T efectoras asociada a una alta liberación de citoquinas, en especial IL-6<sup>36</sup>, con posterior linfopenia y una substancial infiltración celular por mononucleares a nivel de tejidos pulmonares, cardíacos, bazo, ganglios linfáticos y riñón, observado en análisis *postmortem*<sup>37</sup>. La mayoría de los protocolos ha incorporado anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6, como el tocilizumab, con buenos resultados. Revisiones recientes sugieren la probabilidad de otras intervenciones para modular la hiperrespuesta inmunológica asociada a SARS-CoV-2. La patogénesis asociada con SARS-CoV-2 asocia diversas vías inmunológicas como IL-6 e IL-1, que pueden ser manipuladas; inhibir estas vías podría mitigar la propagación de una respuesta inflamatoria sobre aumentada<sup>38</sup>.

##### **4.1 Tocilizumab.**

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, utilizado en el manejo de artritis reumatoidea y artritis juvenil idiopática sistémica. Tocilizumab se une específicamente al receptor soluble y de membrana de IL-6, inhibiendo señales de transducción; por lo tanto es de utilidad para el tratamiento inicial en pacientes con síndrome activador de citoquinas o tormenta de citoquinas<sup>39</sup>.

La dosificación de tocilizumab es de 4 a 8 mg/kg; pacientes con peso menor de 75 kg: pueden recibir dosis única intravenosa de 400 mg; si el peso es mayor de 75 Kg la dosis asciende a 600 mg. La máxima cantidad para administrar es de 3 dosis, con un intervalo mayor de 8 horas entre dosis; la infusión debe realizarse en 60 minutos y ninguna dosis debe ser mayor de 800 mg.

En un estudio realizado en 2 hospitales de la provincia de Anhui, China, se realizaron intervenciones con tocilizumab en 21 pacientes con neumonía grave por COVID-19; 75% de los pacientes disminuyeron su necesidad de oxígeno, 90% presentaron mejoría de sus lesiones pulmonares radiográficas, 84% redujeron niveles de PCR y 52% presentaron cambios en sus recuentos linfocitarios. En el mismo estudio, el 90% de los pacientes pudieron ser dados de alta 13.5 días en promedio posterior a la intervención; el resto presentó recuperación más tardía<sup>40</sup>.

Zhao et al han preparado un metaanálisis de 13 estudios que incluía 2,285 pacientes, comparando eventos entre grupos tratados con tocilizumab y grupos de tratamiento estándar. El grupo de tratamiento con tocilizumab presentó menor riesgo de admisión a Cuidados Intensivos, ventilación mecánica, mortalidad y mejor mejoría clínica<sup>41</sup>.

A pesar de lo anterior, el día 29.07.2020 la compañía farmacéutica Roche actualizó los datos del primer estudio internacional fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, COVACTA, con tocilizumab en pacientes hospitalizados con neumonía grave por COVID-19, en Estados Unidos, Canadá y Europa<sup>42</sup>:

“El estudio fase III COVACTA con Actemra®/RoActemra® (tocilizumab) no ha alcanzado su objetivo primario de mejoría en el estado clínico en pacientes adultos hospitalizados con neumonía grave asociada a COVID-19. Asimismo, no se cumplieron objetivos secundarios relevantes, que incluían la diferencia en la mortalidad de pacientes en la cuarta semana; sin embargo, hubo una tendencia positiva en el tiempo hasta recibir el alta hospitalaria en pacientes tratados con Actemra/RoActemra. En el estudio COVACTA no se identificó ninguna nueva señal de seguridad para Actemra/RoActemra. Es necesario un análisis adicional de los resultados del ensayo para comprender completamente los datos. Los resultados serán presentados para su publicación en una revista con revisión por pares”.

Resumen de los principales resultados clínicos y de seguridad del COVACTA:

- Objetivo primario no cumplido: la diferencia en el estado clínico en la cuarta semana entre tocilizumab y placebo en pacientes evaluados usando una escala ordinal de 7 categorías no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.36$ ; *odds ratio* [IC 95%] = 1.19 [0.81, 1.76]).
- No hubo diferencia entre tocilizumab y placebo en el porcentaje de pacientes que fallecieron en la cuarta semana: tocilizumab 19.7%, placebo 19.4%, con una diferencia [IC 95%] de 0.3% [- 7.6%, 8.2%],  $p = 0.9410$ ).
- El tiempo hasta el alta hospitalaria o "paciente listo para el alta" fue más corto en los pacientes tratados con tocilizumab que en los tratados con placebo. La mediana del tiempo hasta el alta o 'paciente listo para el alta' para tocilizumab fue de 20 días y para el placebo fue de 28 días (mediana de tiempo [IC 95%],  $p = 0.0370$ ). La diferencia no puede considerarse estadísticamente significativa ya que no se cumplió el objetivo primario.
- La diferencia en los días sin ventilador entre tocilizumab y placebo no fue estadísticamente significativa (mediana de 22 días para Actemra / RoActemra y 16.5 días con placebo, diferencia en las medianas [IC 95%] = 5.5 [-2.8, 13.0],  $p = 0.3202$ ).
- En la cuarta semana, las tasas de infecciones fueron 38.3% y 40.6% en los brazos tocilizumab y placebo, respectivamente, y las tasas de infecciones graves fueron 21.0% y 25.9% en los brazos tocilizumab y placebo, respectivamente. El estudio COVACTA no identificó ninguna nueva señal de seguridad para tocilizumab.

Este tratamiento, al momento, no está disponible para menores de 2 años y requiere, idealmente, determinación sérica de IL-6 pre y 24 horas post tratamiento. En la guía española de manejo del paciente pediátrico con infección por COVID-19 se plantea su uso en casos de neumonía severa, asociado a niveles de IL-6 >35pg/ml y/o dímero D >400 ng/ml, o en progresivo aumento<sup>43</sup>.

#### 4.2 Anakinra.

Antagonista de receptor IL-1, bloquea la actividad proinflamatoria de IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 (Figura 2) y factores de necrosis tumoral (FNT), dependientes de la activación del factor nuclear kappa beta (NF- $\kappa\beta$ )<sup>44</sup>.

Ha sido utilizado en enfermedades auto inflamatorias como enfermedad de Still, artritis juvenil idiopática sistémica y fiebre mediterránea, a dosis de 100 mg subcutánea en adultos.

La medición de niveles de ferritina e IL-6 es altamente específica del estado hiperinflamatorio y predictor de la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19, pero hay dificultad para la medición sistemática de citoquinas en diversos hospitales, dificultando la toma de decisiones. King et al sugieren una evaluación más pragmática para identificar candidatos a beneficiarse de anakinra: PCR y linfopenia (marcadores de severidad y progresión de COVID-19)<sup>45</sup>.

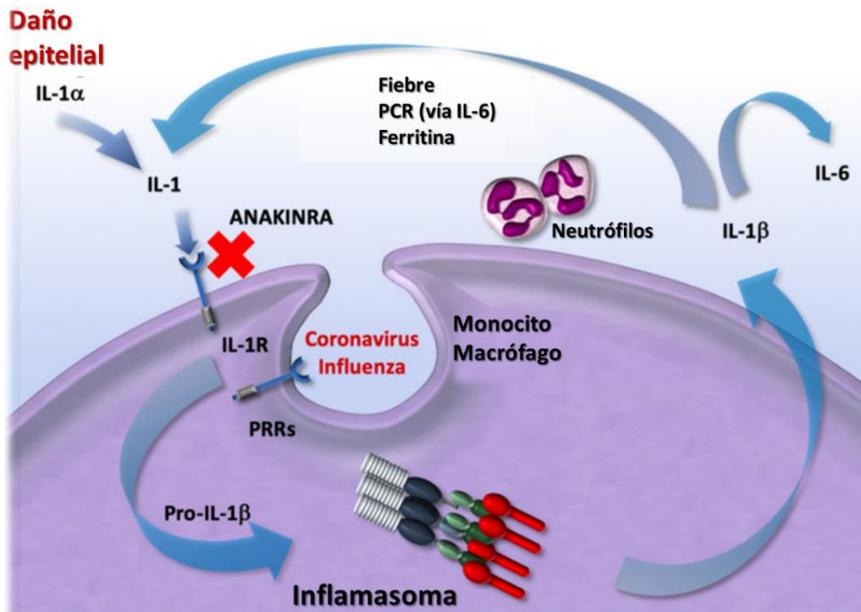


Figura 2. Mecanismo de acción de anakinra. Ver explicación en el texto.

Anakinra vía subcutánea (SC) podría asegurar concentraciones plasmáticas consistentes, con biodisponibilidad de 80-95%<sup>46,47</sup>; respecto a la idoneidad de la administración SC de medicamentos en pacientes en cuidados intensivos, debe recordarse que son susceptibles al desarrollo de edema periférico y mala perfusión de la piel; sin embargo, hay considerables beneficios, que incluyen fácil administración, mayor rentabilidad (sin bombas de infusión) y menor carga de líquidos<sup>45</sup>. La reducción de la carga de líquidos es importante ya que las pautas actuales para el tratamiento del SDRA severo

recomiendan un balance de negativo de 0.5–1.0 L por día y el anakinra intravenoso requiere de un mínimo de 400 ml para dilución.

Actualmente hay estudios prospectivos activos con anakinra, con diversas metodologías de evaluación de resultados, dosis y vías de administración; hay estudios evaluando efectividad (mejoría clínica) y otros evaluando eficacia (mejoría de biomarcadores). Evidencias disponibles:

- En un estudio retrospectivo (Hospital San Raffaele de Milán, Italia)<sup>48</sup>, adultos con infección confirmada por SARS-CoV-2, con SDRA moderado-severo e hiperinflamación, manejados con ventilación no invasiva fuera de UCI, fueron distribuidos en dos grupos con anakinra: un grupo a dosis habituales subcutáneas de 100 mg, 2 veces al día; el otro, con dosis altas intravenosas de 5 mg/kg/dosis, 2 veces al día. Ambos grupos fueron comparados con una cohorte retrospectiva manejada con el protocolo habitual (hidroxicloroquina/lopinavir/ritonavir). Comparado con terapia estándar, anakinra a alta dosis se asoció con alta sobrevida a 21 días de la evaluación post intervención (56% vs 90%,  $p=0.009$ ). La supervivencia sin ventilación mecánica no difirió entre los grupos, con supervivencia sin ventilación mecánica acumulada del 72% en el grupo de Anakinra frente al 50% en el grupo estándar ( $p=0.15$ ).
- El estudio Ana-COVID<sup>49</sup>, en Francia, comparó una cohorte histórica y otra prospectiva de adultos con neumonía moderada-severa por SARS-CoV-2. En la prospectiva se añadió Anakinra como tratamiento adjunto al estándar (hidroxicloroquina, azitromicina, profilaxis tromboembólica y antibióticos betalactámicos, según el caso); dosis: 100 mg SC cada 12 horas por 3/d, luego 100 mg/d por 7 días. Se reportó disminución de necesidad de ventilación mecánica y mortalidad en 25% de pacientes del grupo de anakinra frente a 73% de los de cohorte histórica ( $p<0.0001$ ).
- Cauchois et al publicaron en julio un estudio de casos y controles ( $n=22$ ) de pacientes con neumonía por COVID-19 en estadios 2b y 3 con insuficiencia respiratoria aguda y severa, con marcadores de inflamación sistémica, comparables por demografía, clínica y laboratorio<sup>50</sup>; se asignaron a manejo con anakinra o tratamiento estándar. No hubo fatalidades en el grupo tratado con anakinra, todos presentaron mejoría clínica ( $p<0.01$ ), y reducción significativa de requerimientos de oxígeno ( $p<0.05$ ) y menos días en ventilación mecánica invasiva ( $p<0.06$ ), en comparación con el grupo control.

No se reportaron efectos adversos serios o infecciones bacterianas sobreagregadas. Concluyen que el bloqueo precoz de los receptores para IL-1 tiene un rol terapéutico en pacientes con hiperinflamación e insuficiencia respiratoria por COVID-19.

Una propuesta de van de Veerdonk et al<sup>51</sup> resume lo que parece ser una postura optimista ante un fármaco prometedor: “tomando como blanco la respuesta inflamatoria innata con anakinra, en combinación con cuidados de soporte y el mejor antiviral disponible podría resultar en un drástico descenso en admisiones a unidades de Cuidados Intensivos”. Ya se tiene experiencia con el fármaco en sepsis y no se debería esperar a la presentación plena de un síndrome de activación de macrófagos para prescribirlo, podría usarse en unidades no intensivas y ciertamente su perfil de seguridad parece adecuado.

### 4.3 Inhibidores de JAK-STAT.

Cerca de 50 citoquinas utilizan el sistema JAK-STAT como mecanismos de señalización intracelular. Tofacitinib no se ha usado en protocolos en COVID-19, los otros cinco otros agentes disponibles (baricitinib, ruxolitinib, jakotinib, upatacitinib y fedratinib) parecen tener afinidad similar frente a la proteinkinasa 1 asociada a AP2 (AAK1), molécula crucial para la endocitosis viral. Baricitinib (aprobado para artritis reumatoide) parece más esperanzador<sup>52</sup>: dosis única de 2-4 mg suele ser suficiente para alcanzar concentraciones inhibitorias<sup>53</sup>. Los inhibidores de JAK-STAT puede entorpecer la generación y acción de interferones, moléculas cruciales para el control de infecciones virales, incluyendo el SARS-CoV-2<sup>54</sup>.

### 4.4 Otros agentes biológicos.

- **Sarilumab**, antagonista de receptores de IL-6, se ensaya en un estudio multicéntrico, doble ciego, en pacientes hospitalizados con COVID-19 severo; se encuentra en fase III<sup>55,56</sup>: los resultados preliminares en paciente no comprometidos no muestran mejoría respecto a placebo. Sanofi ha anunciado la interrupción del brazo de dosis de 200 mg y se ha restringido la inscripción futura solo a pacientes críticos<sup>57</sup>. Por esta razón, sarilumab parece mostrar que su utilidad puede estar limitada a estos casos.

- **Bevacizumab**, agente anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF); útil en el tratamiento de diversos cánceres. Un ensayo en el Hospital Qilu de la Universidad de Shandong enroló 118 pacientes, con dosis de 500 mg vía intravenosa. Su uso se limita por sus efectos secundarios: hipertensión arterial, sangrado, tromboembolismo, perforaciones intestinales<sup>58</sup>.
- **Fingolimod**, agente inmunomodulador contra la esclerosis múltiple, está siendo evaluado en un estudio<sup>59</sup>. En pacientes con dicha dolencia, graves con COVID-19, en tratamiento con Fingolimod, se ha requerido rescate con tocilizumab: preliminarmente su uso específico en COVID-19 no es esperanzador<sup>60,61</sup>.
- **Eculizumab**. Inhibidor de la fracción activada de C5 (C5a), usado en microangiopatías trombóticas mediadas por complemento, síndrome hemolítico-urémico y miastenia gravis. En los brotes de SARS y MERS se observó desregulación inmune con masiva activación del sistema del complemento, por lo que se postula su uso en las infecciones por SARS-CoV-2.
- **Icatibant**, antagonista selectivo de B2R utilizado en la profilaxia de angioedema hereditario, puede evitar la generación de angioedema local en el pulmón. El mismo mecanismo se postula para **lanadelumab**, inhibidor de la actividad proteolítica de la calicreína plasmática.
- Otros ensayos en curso incluyen una compestatina nominada **Cp40/AMY-10128**, antagonistas de IL-6 (**siltuximab** y **clazakizumab**), otros inhibidores del sistema de FNT-alfa (**golimumab**, **certolizumab**), de las señales de GM-CSF (**lenlizumab**, **sargramostin**), de los receptores de G-CSF (**axatilimab**), de interferón-gamma (**emapalumab**) y otros agentes anti quimiocinas: **CCR2** y **CCR5**<sup>62</sup>.

## REFERENCIAS.

1. R. Channappanavar, S. Perlman, Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 39, 529–539 (2017). doi:10.1007/s00281-017-0629-x Medline.

2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall TS, Manson JJ. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet*. Vol 395, issue 10229: 1033-1034.
3. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu , Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J. Clin. Invest.* 137244 (2020). doi:10.1172/JCI137244 Medline.
4. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 10.1007/s00134-020-05991-x (2020). doi:10.1007/s00134-020-05991-x Medline.
5. Bracaglia et al. Macrophage Activation Syndrome. *Pediatric Rheumatology* (2017) 15:5 DOI 10.1186/s12969-016-0130-4.
6. Schreiber G. The Role of Type I Interferons in the Pathogenesis and Treatment of COVID-19. *Front Immunol.* 2020;11:595739. Published 2020 Sep 30. doi:10.3389/fimmu.2020.595739.
7. Qing Cao, Yi-Ching Chen, SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics, *Journal of the Formosan Medical Association*, 2020.
8. Tomasello E, Pollet E, Vu Manh TP, Uzé G, Dalod M. Harnessing Mechanistic Knowledge on Beneficial Versus Deleterious IFN-I Effects to Design Innovative Immunotherapies Targeting Cytokine Activity to Specific Cell Types. *Front Immunol.* 2014 Oct 30; 5:526.
9. Sallard, E., Lescure, F.-X., Yazdanpanah, Y., Mentre, F., Peiffer-Smadja, N., for the C-20-15 DisCoVeRy French Steering Committee, Type 1 interferons as a potential treatment against COVID-19, *Antiviral Research*, 26 March 2020.
10. Guangdi Li and Erik De Clercq Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery.*19:2020.
11. Channappanavar et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host & Microbe* 19, 181–193: 2016.
12. Dong, L., Hu, S., Gao, J., 2020. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID19). *Drug Discov. Ther.* 14, 58–60. <https://doi.org/10.5582/ddt.2020.01012>.
13. Mager, D.E., Jusko, W.J., 2002. Receptor-Mediated Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Model of Interferon-β1a in Humans. *Pharm. Res.* 19(10), 1537-1543. <https://doi.org/10.1023/A:1020468902694>.
14. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020; published online May 8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
15. Galeotti C, Kaveri SV, Bayry J. IVIG-mediated effector functions in autoimmune and inflammatory diseases. *Int Immunol* 2017; 29:491–8.
16. De Ranieri D, Fenny NS. Intravenous immunoglobulin in the treatment of primary immunodeficiency diseases. *Pediatr Ann* 2017; 46: e8–e12.
17. Wang JT, Sheng WH, Fang CT, et al. Clinical manifestations, laboratory findings, and treatment outcomes of SARS patients. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:818–24.

18. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Ann Intern Med* 2014; 160:389–97.  
[https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/540747/all/Coronavirus\\_COVID\\_19\\_SARS\\_CoV\\_2\\_#4.2](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19_SARS_CoV_2_#4.2)
19. Vijay B. Arumugham; Appaji Rayi. *Intravenous Immunoglobulin (IVIG)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
20. Díez et al. Currently available intravenous immunoglobulin contains antibodies reacting against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antigens. *Immunotherapy*. May 12, 2020.
21. Wei Cao, Xiaosheng Liu, Tao Bai, Hongwei Fan, Ke Hong, Hui Song, Yang Han, Ling Li, Lianguo Ruan, Taisheng Li. High-dose IVIG as a therapeutic option for deteriorating patients with COVID-19. *Open Forum Infectious Disease*. Brief Report. <https://academic.oup.com/ofid/article/7/3/ofaa102/5810740>
22. Taisheng Li. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0) Working Group of 2019 Novel Coronavirus, Peking Union Medical College. *Emerging Microbes & Infections* 2020, Vol. 9.
23. Moeinzadeh et al. Newly Diagnosed Glomerulonephritis During COVID-19 Infection Undergoing Immunosuppression Therapy, a Case Report. *International Journal of Kidney Diseases IJKD* 2020; 14:239-42
24. Ronco et al. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020 May 14, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30229-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30229-0)
25. Toscano et al. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *NEJM* April 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009191.
26. Zhang et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *NEJM* May 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2007575
27. *Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment*. VII. Anti-shock and Anti-hypoxemia Treatment. 24-25.
28. Prete et al. SARS-CoV-2 infection complicated by inflammatory syndrome. Could high-dose human immunoglobulin for intravenous use (IVIG) be beneficial? Autoimmunity reviews. (In press) <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102559>.
29. Liu X, Cao W, Li T. High-Dose Intravenous Immunoglobulins in the Treatment of Severe Acute Viral Pneumonia: The Known Mechanisms and Clinical Effects. *Front Immunol*. 2020 Jul 14;11:1660. doi: 10.3389/fimmu.2020.01660. PMID: 32760407; PMCID: PMC7372093.
30. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance 2020. <https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19>
31. RECOVERY Collaborative Group. Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19—Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
32. Fadel et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601>
33. Flores M, Guidos H, Arévalo E, Urquiza C. Revisión de tratamiento inmunomodulador utilizado en los pacientes con COVID-19. Posición de la Asociación Salvadoreña de Alergia, Asma e Inmunología Clínica (ASAAIC). Última revisión: 6 de junio 2020.

34. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
35. <https://www.medscape.com/viewarticle/93408>
36. Chen C, Zhang XR, Ju ZY, He WF. Advances in the research of cytokine storm mechanism induced by corona virus disease 2019 and the corresponding immunotherapies. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2020; 36: e005.
37. Merad and Martin. Pathological inflammation in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4.
38. Ingraham NE et al. Immunomodulation in COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020. doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30226-5.
39. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016; 8: 959–70.
40. Xu XL, Han MF, Li TT, Sun W, Wang DS, Fu BQ, Zhou YG, Zheng XH, Yang Y, Li XY, Zhang XH, Pan AJ, Wei HM. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*. 2020;202003(00026): V1.
41. Zhao M, Lu J, Tang Y, Dai Y, Zhou J, Wu Y. Tocilizumab for treating COVID-19: a systemic review and meta-analysis of retrospective studies [published online ahead of print, 2020 Oct 13]. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;1-9. doi:10.1007/s00228-020-03017-5
42. [https://www.roche.es/es\\_es/comunicacion/actualidad/2020/julio/roche-actualiza-los-datos-del-estudio-fase-iii-covacta-con-actem.html](https://www.roche.es/es_es/comunicacion/actualidad/2020/julio/roche-actualiza-los-datos-del-estudio-fase-iii-covacta-con-actem.html)
43. Actualización de documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Extracto del Documento de Manejo clínico del Ministerio de Sanidad de España.
44. Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. *Clin Immunol* 2015;159: 72–83.
45. King et al. Anakinra in COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30160-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30160-0).
46. Yang BB, Baughman S, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects with different levels of renal function. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74: 85–94.
47. Yang BB, Gozzi P, Sullivan JT. Pharmacokinetics of anakinra in subjects of heavier vs. lighter body weights. *Clin Transl Sci* 2019; 12: 371–78.
48. Cavalli et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2).
49. Huet et al. Anakinra for severe forms of COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2020. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30164-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30164-8).
50. Cauchois R, Koubi M, Delarbre D, et al. Early IL-1 receptor blockade in severe inflammatory respiratory failure complicating COVID-19 [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Sep 8;117(36):22604]. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(32):18951-18953. doi:10.1073/pnas.2009017117.
51. van de Veerdonk FL, Netea MG. Blocking IL-1 to prevent respiratory failure in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):445. Published 2020 Jul 18. doi:10.1186/s13054-020-03166-0.
52. Seif et al. JAK inhibition as a new treatment Strategy for patients with COVID-19. *International Archives of Allergy and Immunology*. <https://doi.org/10.1159/000508247>

53. Richardson et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet*. 2020;395: e30–e31
54. Peterson, Damsky and King. Calm before the storm: understanding the role of JAK inhibitors in COVID-19. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr 25. pii: S0190-9622(20)30713-1. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.097.
55. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04315298>.
56. Sanders et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*. 2020;323(18):1824-1836. doi:10.1001/jama.2020.6019
57. Sanofi. Sanofi and Regeneron begin global Kevzara (sarilumab) clinical trial program in patients with severe COVID-19 [news release]. Published March 16, 2020. Accessed March 18, 2020. <http://www.news.sanofi.us/2020-03-16-Sanofi-and-Regeneron-begin-global-Kevzara-R-sarilumabclinical-trial-program-in-patients-with-severe-COVID-19>.
58. Amawi et al. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, parthenogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv*. 2020 Apr: 10.4155/tde-2020-0035.
59. ClinicalTrials.gov. Accessed March 18, 2020. <https://clinicaltrials.gov/>
60. Foerch et al. Severe COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May 6; 42:102180. doi: 10.1016/j.msard.2020.102180. [Epub ahead of print]
61. Barzegar et al. COVID-19 infection in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020 May 5;7(4). pii: e753. doi: 10.1212/NXI.0000000000000753.
62. Merad, Martin. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews/ Immunology*. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4> Published online May 6th, 2020.



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

La inmunoterapia pasiva ha sido ensayada en terapéutica desde finales del siglo XIX. Este tratamiento se refiere a la administración de anticuerpos policlonales preformados específicos a partir de individuos recuperados de COVID-19, ya sea por medio de plasma convaleciente o por medio de un “cóctel” de anticuerpos monoclonales desarrollados en laboratorio. El mecanismo de acción es por medio de la unión de anticuerpos contra el patógeno; resultando en citotoxicidad celular, fagocitosis o neutralización directa del patógeno<sup>1,2</sup>; esto permitiría suprimir la viremia y la reducción de la carga viral, acortamiento de estancia hospitalaria y menores tasas de mortalidad<sup>3,4</sup>

## **1. PLASMA CONVALECIENTE.**

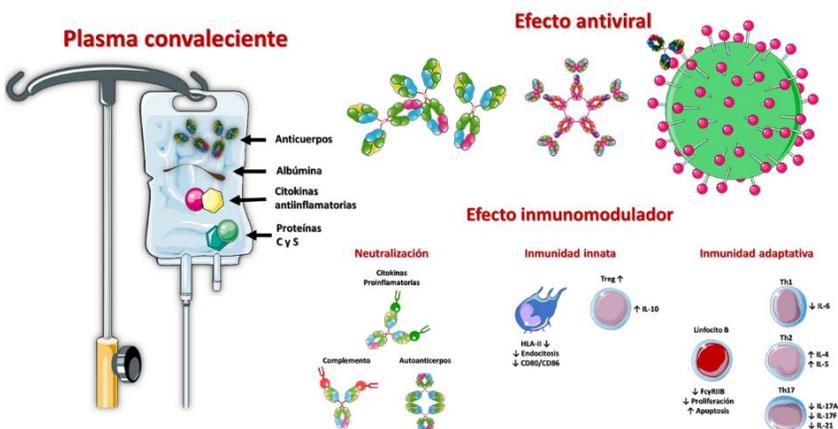
### **1.1 Generalidades.**

La experiencia previa del uso de transfusiones de plasma convaleciente (TPC) en ébola ha dado resultados mixtos, pero en infecciones por SARS-CoV-1, MERS y virus de influenza H1N1<sup>5,6</sup>, algunos estudios han demostrado reducción de carga viral; esos antecedentes explican por qué las TPC se implementaron relativamente pronto como estrategia terapéutica en infecciones por SARS-CoV-2, tanto que el 24 de marzo del 2020 la *Food and Drug Administration* (FDA) permitió que se dispusiera de TPC en pacientes con COVID-19 grave a través de las aplicaciones de “nueva droga *investigacional* de emergencia” (IND)<sup>4</sup>. La principal limitante para transfusiones potencialmente exitosas ha sido obtener suficiente plasma con títulos suficientemente elevados de anticuerpos neutralizantes, pero a medida que muchos miles de pacientes van superando la enfermedad muchos donantes están ya disponibles; la aféresis de plasma permite donaciones frecuentes por la misma persona, pues los eritrocitos son restituidos al donante, sin afectar por tanto su hemoglobina.

## 1.2 Mecanismo de acción.

El concepto actual de neutralización sugiere que el efecto bloqueador antiviral está relacionado con la cantidad de anticuerpos contra diferentes epítopes que cubren al virión, cuya estequiometría está, a su vez, afectada por la afinidad y la concentración de dichos anticuerpos<sup>3</sup>. La mayor parte de los anticuerpos neutralizantes pertenece a las subclases IgG1 e IgG3 y su duración en el plasma no está totalmente dilucidada; para otros betacoronavirus la concentración declina al cabo de 6-14 meses, en el caso de infecciones por SARS la persistencia se ha documentado hasta por 2 años. Un beneficio adicional de la plasmaféresis es la reducción del estado protrombótico por los anticoagulantes basados en citrato, la remoción de componentes viscosos de alto peso molecular y el aporte de albúmina, citocinas antiinflamatorias y ciertos factores de coagulación que podrían estar deficientes.

Se describen efectos inmunomoduladores: neutralización de citocinas, complemento y auto anticuerpos, aumento de expresión de IL-4 e IL-5 en linfocitos Th2, reducción de poblaciones de linfocitos Th17 y otras IL antiinflamatorias, aumento de población de linfocitos Treg y regulación a la alza de IL-10; también se reportan un efecto antiproliferativo y apoptosis de células B, así como menor expresión de receptores FCγ para el complemento (ver Figura 1).



**Figura 1.** Efectos antivirales e inmunomoduladores del plasma convaleciente. Ver explicación en el texto. Basado en una figura original de:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997220301166>.

Se ha descrito, en pacientes con enfermedad severa por COVID-19 con síndrome de distrés respiratorio del adulto, disminución del cuadro inflamatorio (reducción de PCR, procalcitonina e IL-6), asociado a mejoría de lesiones pulmonares radiográficas y aumento de anticuerpos neutralizantes<sup>7</sup>.

### 1.3 Protocolos de administración.

Los protocolos incorporan plasma convaleciente de donadores previamente diagnosticados con COVID-19 y que, subsecuentemente, fueron evaluados para SARS-CoV-2, resultando negativos para la persistencia del virus en nasofaringe.

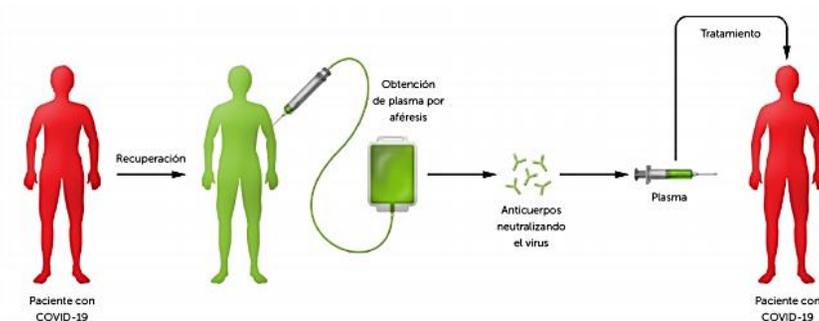
En El Salvador, el Ministerio de Salud ha destacado las características de los donantes de plasma convaleciente:

- El donante debe firmar un consentimiento informado para donación de hemoderivados.
- El donante debe acudir de manera voluntaria y altruista.
- Condiciones de infección por COVID-19:
  - RT-PCR inicial positiva o haber presentado cuadro clínico leve a moderado.
  - Dos pruebas RT-PCR negativas al final de la convalecencia, solo si es posible, ya sea por hisopado o muestra sanguínea.
  - Prueba para detección cualitativa de IgG e IgM (*rapid test kit* IgG positiva e IgM negativo).
  - Idealmente medir títulos de anticuerpos IgG e IgM: al haber disponibilidad en el mercado.
- Que haya cumplido criterios de alta.
- Asintomático por lo menos o 14 días o asintomático con RT-PCR negativa.
- Edad entre 18 y 60 años, de preferencia masculinos y sin antecedentes de transfusión.
- Control adecuado de enfermedades crónicas no transmisibles.
- En caso de donantes femeninas, sin historia gestacional o abortos previos.
- Temperatura dentro de parámetros normales, sin medicamentos durante las últimas 72 horas.
- Peso mínimo de 50 kg.
- Adecuado acceso venoso en ambos brazos.
- Tipo sanguíneo y rastreo de anticuerpos irregulares negativos.

- Hemoglobina: Hombres, 13.5-15.5 g/dl o HCT >40%; mujeres, 12.5-15.0 g/dl o HCT >38%.
- Proteínas séricas con valor mayor o igual a 6.0 g/dL.
- Contar con serología no reactiva para hepatitis B, hepatitis C, VIH 1 y 2, sífilis, Chagas.
- Dejar en seroteca muestra para futura titulación.

### Procedimientos.

- Donación mediante aféresis, obtener entre 400-1000 ml (máximo 15% del volumen sanguíneo total). El volumen plasmático máximo extraído por sesión no deberá exceder los 1000 ml, excluyendo el volumen del anticoagulante, con reposición volumétrica (solución salina normal o albúmina, si el volumen obtenido es mayor a 1000 ml). Ver Figura 2.
- Administrar en la reposición volumétrica una ampolla de gluconato de calcio para reducir las reacciones causadas por el anticoagulante a base de citrato.
- Se debe transfundir según hemotipo, según sistema ABO y Rh.
- Se podrá administrar al receptor el mismo día o se procederá a la congelación.



**Figura 2.** Procedimientos de transfusión de plasma convaleciente.

### Criterios para diferir donación.

- Leucocitosis (mayor de 11,500/mm<sup>3</sup>): diferir por 10 días.
- Leucopenia (menor de 4,000/mm<sup>3</sup>): diferir por 10 días.
- Proteínas séricas ≤6.0g/dL.
- Elevación de temperatura ≥37.5°C.
- Vacunación en últimos 30 días.
- Procedimientos odontológicos en los últimos 30 días.

- Ingesta de analgésicos tipo antiinflamatorio no esterooidal (72 horas), aspirina (72 horas), antibióticos (15 días).

**Criterios de exclusión.**

- Haber presentado cuadro clínico de COVID 19 severo.
- Transfusiones sanguíneas durante su enfermedad activa.
- Mujeres con embarazo o abortos recientes.
- Serología reactiva para cualquiera de los estudios de donación que se realicen.
- Enfermedades crónicas no transmisibles con inadecuado control.
- Enfermedades oncológicas, hematológicas, en terapia de inmunosupresión.
- Pacientes con diagnóstico de alergias, atopia o asma.
- Donaciones previas de plasma o plaquetas en los últimos 7 días.
- Donaciones previas de sangre completa en los últimos 90 días.
- Antecedentes de enfermedades cardíacas isquémicas, o insuficiencia cardíaca.

Algunas consideraciones de orden práctico:

- Se espera entonces que un donante pueda aportar 600 ml de plasma (3 unidades) cada 14 días por un mínimo de 6 meses.
- Al usar donantes que residen en la cercanía del paciente aumenta la probabilidad que los anticuerpos neutralicen a la misma cepa viral, dado que los antígenos pueden modificarse por mutaciones, como ya ha sido documentado.
- La política de reclutar donantes que han sido dados de alta hospitalaria puede ser efectiva por la facilidad de seguimiento y contacto, pero muchos de estos pacientes podrían no ser candidatos aceptables por tener edad avanzada y muchas comorbilidades.
- Bajo estricta regulación es efectiva la solicitud de donantes voluntarios que han padecido COVID-19 en su hogar, pero los pacientes que han cursado con síntomas leves podrían tener títulos bajos de anticuerpos y, a 30 días del inicio de síntomas los títulos pueden ser indetectables en un 18% de donantes.
- En USA se están creando bancos de plasma convaleciente que tenga títulos de al menos 1:64, para uso futuro, en caso de nuevas oleadas de casos de COVID-19.
- Se está estudiando el papel de la plasmaféresis de doble filtración (con filtros fraccionadores) para obtener triples y hasta cuádruples

concentraciones de IgG neutralizante; en China se trabaja en la inmunoadsorción de inmunoglobulinas, en vez del fraccionamiento del plasma.

Se han usado dosis desde 200 ml (1 unidad) hasta 880 ml de plasma, en diversos protocolos alrededor del mundo. Por lo general se emplean 1 o 2 unidades, separadas entre sí por 12 horas, a una velocidad de infusión de 100-200 ml/h; la dosis puede variar según los títulos de anticuerpos y el peso del paciente. En todos los casos debe hacerse testeo para la detección de patógenos virales, como hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y citomegalovirus, pero también se recomiendan tecnologías para reducción de patógenos (TRP), algunas ya han sido aprobadas y están disponibles en el mercado:

- Filtrado de plasma con solventes/detergentes, se emplean fibras huecas con microporos de 35-75 nm, capaces de filtrar los betacoronavirus, pero no los anticuerpos IgG (aún no se ha implementado).
- Foto inactivación, estándar para unidades aisladas de plasma, empleando azul de metileno con luz visible, amotosalen con luz UV A y riboflavina con luz UV B; ninguno de estos métodos afecta la actividad de las inmunoglobulinas.
- Ácidos grasos: Ácidos caprílico y octanoico han resultado efectivos para virus recubiertos.
- El calentamiento del plasma ha sido empleado en el pasado, pero se corre el riesgo de agregación de inmunoglobulinas.

El plasma convaleciente puede ser fresco o estar congelado, debe almacenarse a  $-25^{\circ}\text{C}$ , debe tener viñeta de haber testeado negativo reacción de polimerasa en cadena (PCR) para la enfermedad convaleciente y otros test microbianos, describiéndose además el método de inactivación. Como los receptores de plasma del grupo sanguíneo AB solo podrían recibir del escaso número de donantes AB, para aumentar la reserva de unidades varios autores han recomendado la titulación de las isoaglutininas anti-A y anti-B y la transfusión de unidades no compatibles (A, B, O) con títulos bajos ( $<1:32$ ).

#### **1.4 Evidencia disponible.**

Desde los primeros reportes exitosos, con baja casuística (pacientes críticos y ventilados mecánicamente y sin grupo control, como el grupo

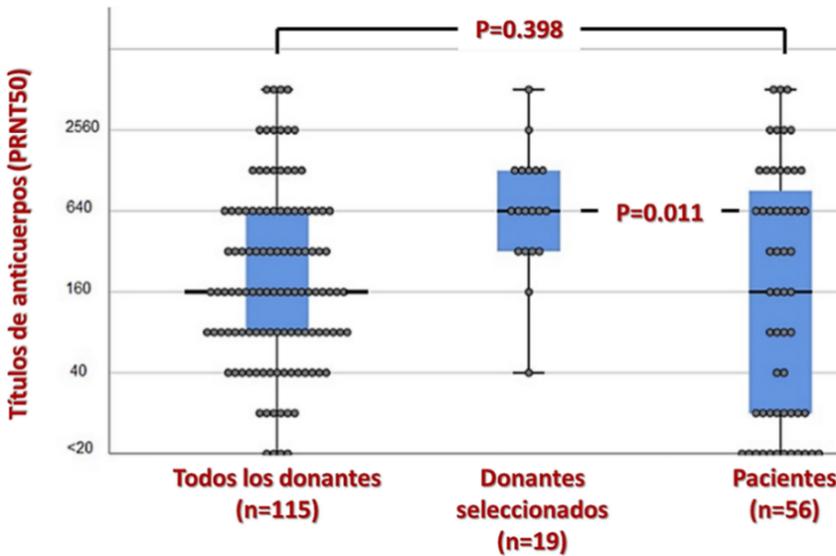
de Shen<sup>7</sup>), se han ido acumulando reportes de muchos países, pero adoleciendo del mismo problema: pocos casos, muy selectos, ensayos con importantes limitantes metodológicas y limitada capacidad para arribar a conclusiones generalizables. Un factor que agrega complejidad al análisis de estos casos y controles es que todos los pacientes recibían múltiples fármacos, incluyendo inmunomoduladores y antivirales, oscureciendo el correcto análisis de los datos.

- Liu et al<sup>8</sup> han valorado 36 pacientes con COVID-19 severa a crítica que recibieron TPC, comparados contra otra cohorte de controles reclutados retrospectivamente; el plasma trasfundido tenía títulos de anticuerpos de 1:320. Los pacientes trasfundidos tenían más probabilidad de no requerir más oxígeno a los 14 días de seguimiento ( $p=0.028$ ) y mejor sobrevida ( $p=0.039$ ), especialmente en pacientes no intubados (reducción de riesgo relativo de 81%,  $p=0.015$ ), sin impacto en los intubados. Concluyen que la TPC es potencialmente eficaz en ese subgrupo de pacientes.
- Un estudio aleatorizado de etiqueta abierta con 101 pacientes de Zeng et al<sup>9</sup> mostró significativamente más aclaramiento viral ( $p<0.001$ ) en recipientes de TPC, pero la mejoría clínica a 28 días en la cohorte tratada no fue superior a la del grupo control ( $p=0.26$ ). Este ensayo, que podría haber aportado datos y conclusiones de alto valor, debió ser suspendido prematuramente por la contención de la pandemia en China, afectando así los resultados.
- Talaie et al han conducido un metaanálisis de terapias anti COVID-19 y valoraron la información disponible respecto a la TPC, revisando estudios observacionales bien ejecutados. Se han confirmado considerables efectos benéficos tanto en estadio temprano de la enfermedad como en la fase final de viremia, por lo que la TPC sería un método seguro y atractivo con amplios beneficios clínicos que podría sugerirse para pacientes con enfermedad moderada a severa<sup>10</sup>.
- Se ha considerado que para la utilización eficaz de esta terapéutica es necesaria la medición de anticuerpos neutralizantes para garantizar efectividad; en los protocolos con plasma convaleciente las titulaciones por ELISA deberían ser de al menos 1:160. El uso de plasma convaleciente aún forma parte de protocolos de investigación; no hay aún reportes en pacientes pediátricos COVID-19, pero sí reportes favorables en otras infecciones, como en la epidemia de Ébola de 2016.

- Griensven et al<sup>11</sup>: en Ébola el plasma no fue efectivo en mejorar la supervivencia de ciertos pacientes, probablemente porque no se contaban con datos de titulación de anticuerpos neutralizantes.
- Robbiani et al<sup>12</sup> midieron niveles de anticuerpos plasmáticos de pacientes recuperados de COVID-19 y su capacidad de neutralización; la mayoría de las muestras de plasma de pacientes no hospitalizados no contenían altos niveles de actividad neutralizante contra SARS-CoV-2.
- Ni et al<sup>13</sup> evaluaron la respuesta humoral específica contra SARS-CoV-2: la producción de anticuerpos neutralizantes en pacientes recuperados es muy variable, reportándose un caso en el que no se pudieron determinar títulos de anticuerpos neutralizantes.
- En 3 reportes de uso de plasma convaleciente en pacientes con enfermedad severa por COVID-19<sup>7,10,12</sup> se ha observado aclaramiento de carga viral y mejoría de evaluaciones de laboratorio:
  - Aumento de títulos de anticuerpos neutralizantes de los pacientes;
  - Aumento de recuento linfocitario;
  - Disminución de proteína C reactiva;
  - Disminución de valores de SOFA en Cuidados Intensivos;
  - Disminución de la necesidad de oxígeno durante destete de ventilación mecánica.
  - Ninguno de los pacientes presentó efectos secundarios asociados.
- Joyner et al<sup>16</sup> confirman que en 5,000 adultos con enfermedad severa por COVID-19, con 66% de pacientes en Cuidados Intensivos, la incidencia de efectos adversos en las primeras 4 horas post transfusión fue menor del 1%, concluyéndose que es una intervención segura.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS)<sup>17</sup>: La terapia inmunológica pasiva generalmente es más efectiva cuando se administra tempranamente, y se podrían requerir menos dosis que las necesarias para el tratamiento de la enfermedad establecida; estudios empíricos sugieren que en pacientes recientemente hospitalizados pueden generar mejor respuesta clínica.
- *Convalescent Plasma for COVID-19 A randomized clinical trial*<sup>18</sup>. Se comparó la terapia con 300 ml de plasma con títulos de anticuerpos de al menos 1:80, versus cuidado estándar en pacientes hospitalizados por COVID-19 (relación 1:1). El objetivo primario fue mortalidad a 60 días, los secundarios fueron estancia hospitalaria y la escala de severidad de la OMS de 8 puntos, a los 15 días. El

ensayo se suspendió prematuramente con 86 pacientes enrolados; los títulos de anticuerpos neutralizantes eran semejantes en ambos grupos, por lo que el comité de seguridad indicó suspender el estudio, diferencias en ninguno de los objetivos (ver Figura 3).

La evidencia más reciente sugiere que el testeo para medir títulos de anticuerpos en los pacientes COVID-19 y priorizar las transfusiones para pacientes de grupos de riesgo con inicio reciente de síntomas resultaría clave para identificar pacientes que podrían beneficiarse de transfusiones de plasma convaleciente, administrado tempranamente en pacientes que requieran hospitalización.



**Figura 3.** No hay diferencias significativas entre los títulos de anticuerpos en plasma de donantes de los del plasma de pacientes con COVID-19. Ver explicación y referencia en el texto.

El 30 de agosto 2020 la FDA ha dado el visto bueno oficial para el uso de emergencia de transfusiones de plasma convaleciente para tratar COVID-19 por una sencilla razón: “eficacia promisoría” en pacientes hospitalizados, de modo que “los beneficios exceden a los riesgos”<sup>19</sup>. Pero hay condiciones:

- Las instituciones recolectoras deben estar registradas ante FDA;
- El plasma de los donantes (elegidos cuidadosamente) deben contener anticuerpos anti-SARS-CoV-2.

Partiendo de la evidencia histórica, la evidencia preclínica y la de estudios pequeños conducidos durante la pandemia y, en especial, la del Protocolo Nacional de Acceso Expandido, patrocinado por la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota), un grupo de expertos independientes concluyó que se llenaban los criterios para la autorización de uso de emergencia (EUA). Pero hay matices que deben ser contemplados con más detalle:

- Aunque se reconoce que el plasma convaleciente con altos títulos de anticuerpos puede ser efectivo en la reducción de mortalidad en COVID-19 en pacientes hospitalizados (reducción del 35% de riesgo relativo), si el criterio del médico tratante lo considera conveniente, aún plasma con títulos bajos podría emplearse... Podría parecer contraintuitivo, pero es la “opinión de los expertos” (por cierto, el nivel más bajo de evidencia).
- Si no se logra una reducción significativa de mortalidad, al menos se puede aspirar a un premio de consuelo: “acortar la duración o reducir la severidad de la enfermedad”, en “algunos pacientes hospitalizados”.
- Los mejores resultados parecerían acumularse en el grupo tratado durante las primeras 72 horas del inicio de síntomas: Este editor considera un reto inalcanzable para la medicina salvadoreña y latinoamericana el aspirar a un tratamiento tan precoz, sobre todo considerando las dificultades para tener un diagnóstico rápido (en El Salvador, retardo de varios días para el reporte de los tests de RT-PCR y prohibición ministerial para el uso de test de antígenos).
- En todo caso, el plasma convaleciente no ha sido entronizado aún como un “nuevo estándar de atención” con base a la data disponible porque se requieren estudios aleatorizados... A pesar de haberse reclutado, a la fecha, más de 100,000 pacientes, de los cuales cerca de 70,000 recibieron transfusiones.

No todos los expertos comparten el entusiasmo de la FDA, destacando la voz del Dr. Anthony Fauci, (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*): Los datos de la Clínica Mayo no son lo suficientemente “fuertes” como para apuntalar una indicación tipo EUA. Lo secunda el Dr. Francis Collins (*National Institutes of Health*): faltan los estudios controlados y aleatorizados. Hahn, por su parte, promete los estudios solicitados, pero también satisfacer desde ya las demandas de plasma de médicos tratantes, para todo Estados Unidos.

El 12 de octubre se publicó un metaanálisis Cochrane sobre el uso de plasma convaleciente en COVID-19<sup>20</sup>. Incluyó 19 estudios (entre ellos dos estudios controlados [ECA] finalizados) con un total de 38,160 participantes que recibieron plasma convaleciente. La certeza global de la evidencia fue de calidad baja a muy baja, debido a limitaciones de los estudios. Se incluyeron los resultados de dos ensayos clínicos controlados (ambos interrumpidos de forma precoz) con 189 participantes, de los cuales 95 recibieron plasma de convaleciente. Los grupos de control recibieron atención estándar en el momento del tratamiento sin plasma de convaleciente. Resultados:

- No se sabe si el plasma de convaleciente disminuye la mortalidad por todas las causas en el momento del alta hospitalaria (riesgo relativo [RR] 0.55; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.22 a 1.34; un ECA, 86 participantes; evidencia de certeza baja).
- No se sabe si el plasma de convaleciente disminuye la mortalidad (tiempo transcurrido hasta el episodio); cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0.64; IC del 95%: 0.33 a 1.25; dos ECA, 189 participantes; evidencia de certeza baja.
- El plasma de convaleciente puede dar lugar a poca o ninguna diferencia en la mejoría de los síntomas clínicos (es decir, la necesidad de asistencia respiratoria) a los siete días (RR 0.98; IC del 95%: 0.30 a 3.19; un ECA, 103 participantes; evidencia de certeza baja).
- El plasma de convaleciente puede aumentar la mejoría de los síntomas clínicos a los 15 días (RR 1.34; IC del 95%: 0.85 a 2.11; dos ECA, 189 participantes; evidencia de certeza baja), y a los 30 días (RR 1.13; IC del 95%: 0.88 a 1.43; dos estudios, 188 participantes; evidencia de certeza baja).
- Ningún estudio informó sobre la calidad de vida.
- Se incluyeron los resultados de dos ECA, ocho estudios controlados no aleatorizados de intervenciones y nueve estudios no controlados no aleatorizados de intervenciones que evaluaron la seguridad del plasma de convaleciente. La notificación de los datos de seguridad y la duración del seguimiento fueron variables. Los estudios controlados notificaron los eventos adversos (EA) y los eventos adversos graves (EAG) sólo en los participantes que recibieron plasma de convaleciente. Algunos estudios, pero no todos, incluyeron la muerte como un EAG. Los estudios no notificaron el grado de los EA. Catorce estudios (566 participantes) notificaron los EA de posible grado 3 o 4 de gravedad. La mayoría de estos EA fueron episodios alérgicos o respiratorios. No se sabe

con certeza si el tratamiento con plasma de convaleciente afecta el riesgo de EA moderados a graves (evidencia de certeza muy baja).

- Diecisiete estudios (35,944 participantes) evaluaron los EAG en 20,622 de los participantes. La mayoría de ellos procedía de un estudio no controlado no aleatorizado de intervención (20,000 participantes), que notificó sobre los EAG durante las primeras cuatro horas y en el transcurso de siete días después de la transfusión. Hubo 63 muertes, 12 posibles y una probablemente relacionadas con la transfusión. Hubo 146 EAG en el transcurso de cuatro horas y 1,136 EAG en el transcurso de los siete días después de la transfusión. En su mayoría estos episodios fueron alérgicos o respiratorios, trombóticos o tromboembólicos y cardíacos. No se sabe con certeza si el tratamiento con plasma de convaleciente da lugar a un aumento clínicamente relevante en el riesgo de EAG (evidencia de certeza baja).
- No se sabe si el plasma de convaleciente beneficia a las personas ingresadas en el hospital con covid-19. Hubo información limitada sobre los EA de grado 3 y 4 para determinar el efecto del tratamiento con plasma de convaleciente sobre los EAG clínicamente relevantes. A falta de un grupo control, no es posible evaluar la seguridad relativa del tratamiento con plasma de convaleciente.
- Aunque se hacen grandes esfuerzos para realizar investigaciones sobre la COVID-19, resulta problemático reclutar el número previsto de participantes en esos estudios. La finalización anticipada de los dos primeros ECA que investigaban el plasma de convaleciente, y la falta de datos de 20 estudios que se han completado o que se debían haber completado en el momento de esta actualización ilustran estos desafíos. Se debe dar prioridad a los estudios bien diseñados. Además, los estudios deben notificar los desenlaces de la misma manera y deben considerar la importancia de mantener la comparabilidad en cuanto a las co-intervenciones administradas en todos los grupos de estudio.

Las guías de los Institutos Nacionales de la Salud de los Estados Unidos (NIH)<sup>21</sup> declararon, en su última actualización, que no hay suficientes datos para recomendar o para oponerse al uso de plasma convaleciente de pacientes recuperados de COVID-19.

Una evidencia poderosa en contra del uso de plasma convaleciente se ha publicado en NEJM el 24 de noviembre, un ensayo controlado contra placebo en sujetos adultos con neumonía por COVID-19, sin incluir

pacientes en ventilación mecánica. Un total de 228 pacientes recibieron plasma y 105 placebo; la mediana de evolución en ambos grupos era de 8 días y se les enroló por la presencia de hipoxemia, principalmente. La mediana de los títulos de anticuerpos anti SARS-CoV-2 era 1:3200; no se perdieron pacientes en el seguimiento. A 30 días no hubo diferencia entre los grupos en cuanto distribución de eventos (*odds ratio*, 0.83 (95% intervalo de confianza [IC], 0.52-1.35; P=0.46). La mortalidad global fue 10.96% en el grupo tratado con plasma y de 11.43% en el grupo placebo. No hubo diferencias significativas en cuanto a efectos adversos<sup>22</sup>.

### **1.5 Efectos adversos de transfusiones de plasma convaleciente<sup>3,23</sup>.**

- Infecciones transmitidas por transfusión.
- Enfermedad del suero.
- Lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión (TRALI): edema agudo pulmonar no cardiogénico con hipoxemia; puede ser fatal.
- Agravamiento de infección dependiente de anticuerpos: Se facilita entrada de viriones cubiertos de IgG a los macrófagos, generando liberación de factor de necrosis tumoral (FNT- $\alpha$ ) y subsecuente tormenta de citocinas; este riesgo debe tomarse en cuenta si se emplea plasma con bajos títulos de anticuerpos.

La tasa de efectos adversos graves no ha sido, a la fecha, tan elevada como podría haberse esperado en teoría. En un estudio no revisado por pares en 5,000 pacientes con TPC solo se reportó <1% de efectos adversos severos, sugiriendo que la TPC en el contexto de la pandemia actual es una estrategia segura<sup>16</sup>.

### **1.6 Contraindicaciones para el uso de TPC<sup>23</sup>.**

- Alergia a proteínas del plasma.
- Alergia al citrato sódico.
- Deficiencia selectiva de IgA (<70 mg/dl en mayores de 4 años) por la posibilidad de anafilaxia causada por la IgA del plasma convaleciente.
- Tratamiento con inmunoglobulinas en los últimos 30 días (por el riesgo de enfermedad del suero).
- Donantes mujeres que hayan estado embarazadas: se prefiere donantes masculinos para evitar el riesgo de trasfundir anticuerpos

anti-HLA/HNA/HPA, con resultados potencialmente fatales en pacientes con injuria pulmonar aguda.

- Infecciones virales o bacterianas intercurrentes.
- Trombosis.
- Falla multiorgánica y/o corta expectativa de vida.
- Embarazo o lactancia.

### **1.7 Limitaciones para el empleo de la TPC en COVID-19<sup>24</sup>.**

- Estudios con muestras de pacientes muy pequeñas como para ser representativas, casos muy específicos o especiales, en los que la experiencia no puede universalizarse.
- No hay estudios clínicos publicados a gran escala, que abarquen grupos poblacionales amplios, para valorar efectos considerando edad, raza, género y presencia o ausencia de comorbilidades.
- No se ha estandarizado las dosis de anticuerpos a administrar.
- Hay tratamientos concomitantes, como ya se describió, confundiendo la respuesta terapéutica.
- No hay datos suficientes disponibles respecto al pronóstico posterior a la TPC, se requiere de un largo tiempo de monitoreo para evaluar cuidadosamente eficacia y efectos adversos.
- Los datos de estudios clínicos rigurosamente controlados son escasos, así como el rango de indicaciones (prevención vs tratamiento, por ejemplo).

## **2. INMUNOGLOBULINAS ESPECÍFICAS ANTI SARS-COV-2.**

Las preparaciones concentradas de anticuerpos derivados de *pools* de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 pueden ser manufacturadas como inmunoglobulinas anti SARS-CoV-2 que podrían potencialmente suprimir al virus y modificar la respuesta inflamatoria. Más allá de un posible beneficio, los riesgos potenciales pueden incluir reacciones transfusionales; existe el riesgo teórico de agravamiento de la infección dependiente de anticuerpos.

El 11 de junio 2020 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. (Tarrytown, NY, USA) comenzó los ensayos en humanos de su cóctel experimental de anticuerpos para tratar el COVID-19, la enfermedad provocada por el nuevo coronavirus. La prueba tenía un diseño “adaptativo” y se

esperaba que el número de reclutados llegara al orden de miles. El anticuerpo dual (una combinación de dos anticuerpos monoclonales [REGN10933 y REGN10987]), fue denominado REGN-COV2 y se comparó con placebo, administrándose una única infusión intravenosa; se medirían cargas virales de los pacientes y se controlarían sus síntomas<sup>25</sup>. El 3 de noviembre se detuvo el estudio clínico debido a un posible problema de seguridad<sup>26</sup>; la decisión se basó en una recomendación del comité de monitoreo de datos independiente (IDMC), que solicitó una modificación del ensayo en pacientes hospitalizados. Sobre la base de una señal de seguridad potencial y un perfil de riesgo/beneficio desfavorable en ese momento, el IDMC recomendó que la inscripción adicional de pacientes que requieran ventilación mecánica u oxígeno de alto flujo se suspenda en espera de la recopilación y análisis de más datos sobre pacientes ya inscritos. El IDMC también recomendó la inscripción continua de pacientes hospitalizados que no requieran oxígeno o un flujo bajo de oxígeno, ya que el riesgo/beneficio seguía aceptable en esas cohortes. Por último, el IDMC recomendó la continuación del ensayo ambulatorio sin modificaciones. Regeneron permanece ciego a los datos y ha implementado las recomendaciones del IDMC. La compañía también informó a la Administración de Medicamentos y Alimentos de USA (FDA), que apenas el día 22 de noviembre emitió para REGN-COV2 Autorización de Uso en Emergencias<sup>27</sup> (EUA) en pacientes con riesgo alto de malos resultados. Un comité independiente supervisa el ensayo RECOVERY en el Reino Unido, que evalúa REGN-COV2 en pacientes hospitalizados.

El 26 de octubre Eli-Lilly anunció que su ensayo de anticuerpos específicos anti SARS.CoV-2 en pacientes hospitalizados con COVID-19 avanzado ha sido finalizado debido a que no había evidencia de su efectividad. Este protocolo era conducido por la NIAID (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*), una división de las NIH, valorando la eficacia del bamlanivimab<sup>28</sup>; la rama de pacientes ambulatorios siguió activa y el 10 de noviembre la FDA ha concedido la autorización (EUA) para pacientes mayores de 12 años y que arriesgan progresar a un nivel grave, incluidos los que más pueden beneficiarse: mayores de 65 y obesos; esta terapia debe administrarse lo antes posible después de una prueba positiva y dentro de los 10 días posteriores al desarrollo de los síntomas<sup>29</sup>. La postura de los NIH al respecto es que no existe suficiente evidencia para recomendar o contraindicar su uso en COVID-19<sup>21</sup>.

## REFERENCIAS.

1. van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease. *Front Immunol*. 2019; 10:548. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00548>
2. Gunn BM, Yu WH, Karim MM, Brannan JM, Herbert AS, Wec AZ, et al. A role for Fc function in therapeutic monoclonal antibody-mediated protection against Ebola virus. *Cell Host Microbe*. 2018;24(2):221–33 e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.07.009>.
3. Crosby JC, Heimann MA, Burleson SL, et al. COVID-19: A review of therapeutics under investigation [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;10.1002/emp2.12081. doi:10.1002/emp2.12081.
4. Willis VC, Arriaga Y, Weeraratne D, Reyes F, Jackson GP. A narrative review of emerging therapeutics for COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 20]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.004. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.004.
5. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020; S1473-3099(20)30141-9.
6. Hung IF, To KK, Lee CK, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):447-456.
7. Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.4783.
8. Liu STH, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*. 2020.
9. Zeng Q-L, Yu Z-J, Gou J-J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020.
10. Talaie H, Hosseini SM, Nazari M, et al. Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 18]. *Daru*. 2020;1-13. doi:10.1007/s40199-020-00367-4
11. Griensven et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016; 374:33-42.
12. Robbiani et al. Convergent Antibody Responses to SARS-CoV-2 Infection in Convalescent Individuals. <https://doi.org/10.1101/2020.05.13.092619>.
13. Ni et al., Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals, *Immunity* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.023>
14. Dual et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2004168117](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.2004168117)
15. Jin Young Anh et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in COVID-19. *J Korean Med Sci*. 2020 Apr 13;35(14): e149. <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e149>
16. Joyner et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099879>
17. Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones regulatorias sobre la autorización del uso de plasma de convalecientes (PC) para atender la emergencia de COVID-19, 22 de abril de 2020. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52024>
18. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
19. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-emite-una-autorizacion-de-uso-de-emergencia-para-el-plasma-convaleciente-como-un-tratamiento>

20. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, Wood EM, Lamikanra AA, Roberts DJ, McQuilten Z, So-Osman C, Estcourt LJ, Skoetz N. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Oct 12;10:CD013600. doi: 10.1002/14651858.CD013600.pub3. PMID: 33044747.
21. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/>
22. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, Savoy N, Giunta DH, Pérez LG, Sánchez MDL, Gamarnik AV, Ojeda DS, Santoro DM, Camino PJ, Antelo S, Rainero K, Vidiella GP, Miyazaki EA, Cornistein W, Trabadelo OA, Ross FM, Spotti M, Funtowicz G, Scordo WE, Losso MH, Ferniot I, Pardo PE, Rodríguez E, Rucci P, Pasquali J, Fuentes NA, Esperatti M, Speroni GA, Nannini EC, Matteaccio A, Michelangelo HG, Follmann D, Lane HC, Belloso WH; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Nov 24. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub ahead of print. PMID: 33232588.
23. Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: State of the Art. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(4):e00072-20. Published 2020 Aug 12. doi:10.1128/CMR.00072-20.
24. Chen SJ, Wang SC, Chen YC. Novel Antiviral Strategies in the Treatment of COVID-19: A Review. *Microorganisms.* 2020;8(9):E1259. Published 2020 Aug 20. doi:10.3390/microorganisms8091259.
25. <https://fr.reuters.com/article/salud-coronavirus-regeneron-anticuerpos-idLTAKBN23I20S>
26. <https://www.labmedica.es/covid-19/articles/294785394/regeneron-detiene-ensayos-de-tratamiento-con-su-coctel-de-anticuerpos-en-pacientes-con-covid-19-severamente-enfermos.html>
27. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-55035080>
28. [https://www.benzinga.com/general/biotech/20/10/18066253/niaid-study-finds-eli-lillys-antibody-drug-unhelpful-for-hospitalized-covid-19-patients?\\_hstc=99187265.92cd85ba76bbacb9111efb6fd7a2d867.1604968016289.1604968016289.1&\\_hssc=99187265.1.1604968016290&\\_hsfp=1251356979](https://www.benzinga.com/general/biotech/20/10/18066253/niaid-study-finds-eli-lillys-antibody-drug-unhelpful-for-hospitalized-covid-19-patients?_hstc=99187265.92cd85ba76bbacb9111efb6fd7a2d867.1604968016289.1604968016289.1&_hssc=99187265.1.1604968016290&_hsfp=1251356979)
29. <https://elpais.com/sociedad/2020-11-10/la-fda-autoriza-un-medicamento-con-anticuerpos-de-eli-lilly-para-pacientes-con-la-covid-19.html>



**Hugo Villarroel-Ábrego.**  
**Ana Jense Villatoro.**  
**Rafael Chávez Díaz.**  
**Edward Wollants-Molina.**

## **1. TERAPIA ANTITROMBÓTICA EN PACIENTES COVID-19.**

### **1.1 Introducción.**

Ante lo novedoso del escenario de la pandemia COVID-19 existe confusión generalizada en los trabajadores de Salud respecto al uso de fármacos antitrombóticos; esto es especialmente alarmante porque:

- COVID-19 está asociado a muy frecuentes eventos macro y microtrombóticos arteriales y venosos y necesitan tratamiento antitrombótico.
- Muchos pacientes COVID-19 están en tratamiento antiplaquetario o anticoagulante por diferentes motivos, se requiere definir las pautas de manejo en estos casos.

COVID-19) se ha asociado con inflamación y un estado protrombótico, aumento de fibrina, productos de degradación de fibrina, fibrinógeno y dímero-D<sup>1,2</sup>; estos marcadores se han asociado con peores resultados clínicos<sup>3,4</sup>. La verdadera incidencia de estas complicaciones entre aquellos con diferentes grados de enfermedad no está completamente definida, ha habido informes de una mayor incidencia de enfermedad tromboembólica en pacientes en las unidades de cuidados intensivos (UCI)<sup>5,6</sup>.

El fenómeno inflamatorio generalizado en COVID-19 lleva a activación de la síntesis de trombina desencadenado por fragmentos de ADN celular (activación de Factor XII), fosfatidil serina (activación de Factor IX) y factor tisular (síntesis de fibrina); también se ha descrito un aumento de la activación plaquetaria; a este proceso se le llama “inmunotrombosis”. Se han detectado linfopenia y elevaciones de proteína C reactiva (PCR) e interleucina 6 (IL-6).

Debe señalarse que la coagulopatía asociada a COVID-19, (CAC) frecuentemente descrita como un síndrome de coagulación intravascular diseminada (CID), pero un artículo de Connors JM et al<sup>7</sup> advierte sobre el fenómeno ya observado que los episodios de sangrado no son frecuentes en CAC, por lo que no se llenan a plenitud los criterios de CID, en la que el sangrado es prominente por las alteraciones en la formación del trombo; se especula que en CAC podría haber un aumento de la síntesis de trombina y un incremento de la fibrinólisis como mecanismos compensatorios: Esto es aún muy especulativo.

## **1.2 Importancia clínica de eventos tromboembólicos en COVID-19.**

- La lesión endotelial alveolar pulmonar con microtrombosis ha sido convincentemente demostrada en estudios histopatológicos (Carsana L et al: 33 de 38 casos tenían trombos ricos en plaquetas en vasos arteriales pulmonares < 1 mm<sup>8</sup>), pero son frecuentes también los casos de tromboembolismo pulmonar.
- La incidencia reportada de enfermedad trombótica venosa (ETV) por Middeldorp S et al<sup>9</sup> fue del 20% en un estudio de 198 pacientes hospitalizados, la mayoría en Cuidados Intensivos: embolismo pulmonar, 6.6%; trombosis venosa proximal, 7.1%; trombosis distal, 5.6%; extremidad superior: 0.5%; la mortalidad global fue de 19%. Hay una constante elevación de los niveles de dímero D, que ya no es útil como herramienta de despistaje en enfermedad trombótica venosa, por lo que este diagnóstico debe sustentarse en elementos clínicos, gasométricos, ventilatorios y ecográficos, especialmente si no hay libre acceso a estudios de tomografía (angioTAC) o resulta muy difícil o imposible movilizarlos.
- En una cohorte multicéntrica prospectiva francesa de 150 pacientes en UCI, el 16.7% tenía embolia pulmonar a pesar de la anticoagulación profiláctica. Los pacientes con COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) tenían una mayor incidencia de embolia pulmonar en comparación con los pacientes sin SDRA asociado a COVID-19<sup>6</sup>.
- Un estudio holandés de 184 pacientes en UCI informó una incidencia acumulada de tromboembolismo venoso (TEV) del 27% (intervalo de confianza [IC] 95%, 17%-32%), a pesar de la profilaxis<sup>10</sup>.
- Un estudio que utilizó ecografías de rutina informó una incidencia de TEV del 69% en los ingresados en la UCI<sup>5</sup>. Sin embargo, otros

centros han informado tasas de eventos más bajas. Un estudio italiano encontró una tasa de TEV del 22.2%<sup>11</sup>. De entre 393 pacientes de Nueva York, sólo 13 pacientes (3.3%) experimentaron TEV; 10 de esos pacientes (7.7%) fueron ventilados mecánicamente y tres (1.1%) no lo fueron<sup>12</sup>.

En particular, todos los estudios descritos anteriormente se basaron en hallazgos clínicos que sugirieron eventos tromboembólicos. Aunque la incidencia de episodios tromboembólicos, especialmente embolias pulmonares, puede ser bastante alta, hasta el momento no hay datos publicados que investiguen la utilidad de la vigilancia rutinaria de la trombosis venosa profunda mediante ecografía de las extremidades inferiores. Sin embargo, para los médicos que realizan exámenes de ultrasonido de forma rutinaria en pacientes críticamente enfermos, agregar venas profundas al examen diario podría ser un complemento útil para la atención<sup>13</sup>.

### **1.3 Implicaciones terapéuticas.**

Todo lo anterior llevó a proponer el inicio de tratamiento antitrombótico en ciertos grupos de pacientes con COVID-19. La evidencia acumulada apunta a ser cada vez más agresivos al respecto. Si no se utilizaban antitrombóticos previo a la infección, en un inicio solo se indicaban en pacientes con neumonía severa o con neumonía no grave con dímero D elevado; ahora se ha pasado a un tratamiento más activo y el ya citado grupo de Connors propone hacer estudios de coagulación en todos los casos confirmados hospitalizados<sup>7</sup>. Debe aclararse que los NIH (Institutos Nacionales de la Salud de USA) han declarado que no hay datos suficientes para la indicación de marcadores de coagulación en pacientes no hospitalizados (nivel AIII de evidencia) y que tampoco se ha demostrado que el uso rutinario de estos estudios en pacientes ingresados sea de utilidad para guiar la terapia (nivel de evidencia BIII)<sup>13</sup>. En cambio la ISTH (*International Society of Thrombosis and Haemostasis*) propone la determinación y la monitorización de 4 parámetros: dímero D, tiempo de protrombina, cifra de plaquetas y fibrinógeno, para estratificar a los pacientes e identificar a aquellos con mal pronóstico, con objeto de someterlos a una monitorización más intensiva e incluso modificar su tratamiento<sup>14</sup>. Se daría tratamiento anticoagulante en casos de trombosis venosa o embolia confirmada y escalar las dosis de profilaxia en pacientes graves; deben considerarse el peso, la función renal, los niveles de

plaquetas y el riesgo de sangrado. Es de remarcar que durante la epidemia de SARS hubo reducciones significativas de mortalidad usando heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con mejoría de parámetros de ventilación mecánica. Otros fármacos considerados incluyen heparina no fraccionada, fondaparinux y anticoagulantes orales directos (no antagonistas de vitamina K).

**Tabla 1**  
**Protocolo terapia enfermedad tromboembólica venosa en COVID-19.**

COVID-19 Positivo		Test coagulación	Profilaxia ETV Dosis estándar	Profilaxia ETV Dosis elevadas	Anticoagulación
<b>Ambulatorio</b>			Valorar		
<b>Hospitalizado</b>		+			
<b>Servicio encamados</b>		+	+		
UCI	UCI	+		+	
	ETV/EP	+			+
	SDRA	+		+	

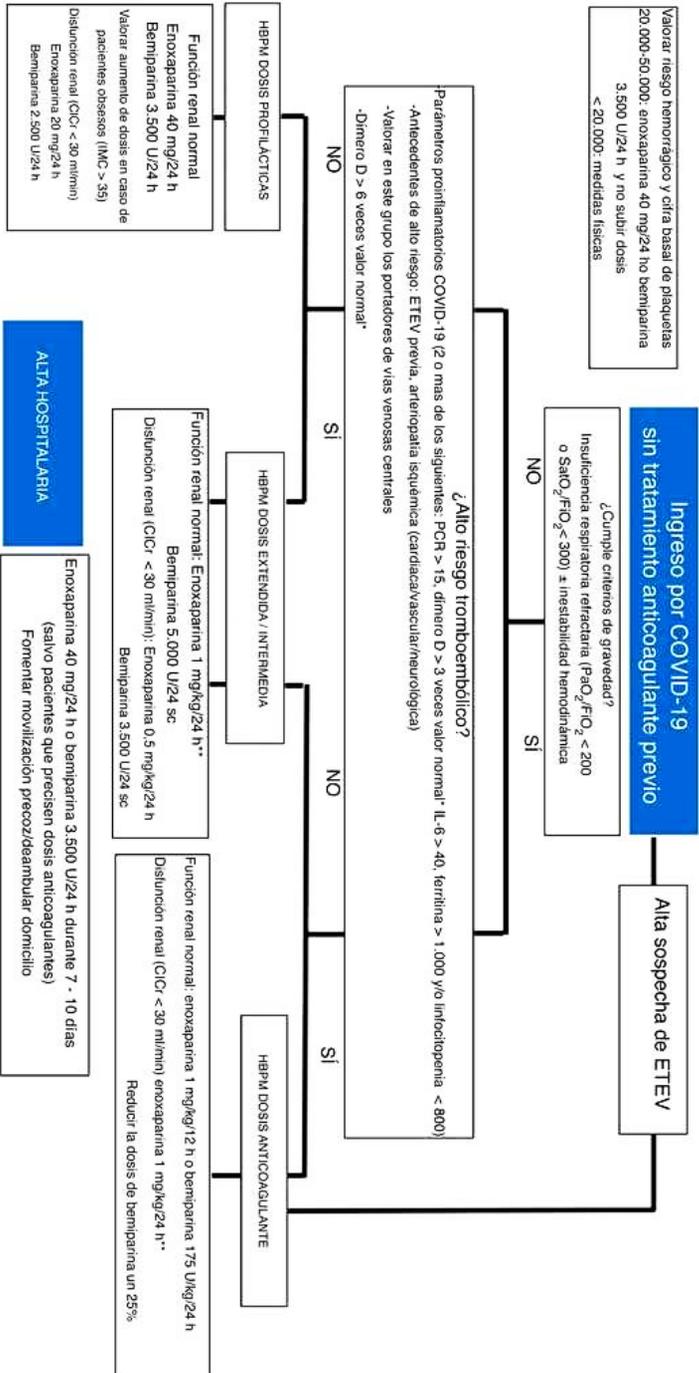
Clave: ETV, enfermedad tromboembólica venosa; EP, embolismo pulmonar; UCI, unidad de cuidados intensivos; SDRA, síndrome de distrés respiratorio del adulto. Modificado de Connor JM et al, ya citado (7).

Factores de alto riesgo tromboembólico en COVID-19:

- Dos o más parámetros proinflamatorios: PCR >15, Dímero-D al menos 3 veces el valor de referencia, IL-6 > 40, ferritina >1000 y/o linfopenia < 800/mm<sup>3</sup>.
- ETV previa.
- Patología isquémica arterial: cardíaca, vascular periférica, neurológica.
- Vías venosas centrales.
- Dímero D > 6 veces el valor normal de referencia.

El Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología ha propuesto un algoritmo en pacientes sin uso previo de antitrombóticos o anticoagulantes (ver Figura 1)<sup>14</sup>.

**Figura 1.** Pautas para tratamiento antitrombótico y anticoagulante. Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología.



El primer paso del algoritmo es prescribir HBPM a todos los pacientes que precisen ingreso hospitalario, con dosis ajustadas al peso para los pacientes con índice de masa corporal  $>35 \text{ Kg/m}^2$  y tras valorar el riesgo hemorrágico y la cifra basal de plaquetas. Asimismo, se debe evaluar el riesgo tromboembólico del paciente y la gravedad de la enfermedad por COVID-19, con lo que se pautará una dosis de HBPM intermedia/extendida o terapéutica; sin embargo, no hay evidencia al respecto. Se propone también monitorizar los parámetros proinflamatorios y hemostáticos cada 24-48 horas (dependiendo de la gravedad clínica del paciente), según los cuales se revalorará el riesgo del paciente y, por consiguiente, la dosis de HBPM. Cuando los pacientes estén en una situación de estabilidad que permita su alta hospitalaria, muchas veces pasarán también una importante fase de convalecencia en domicilio, que puede aumentar los eventos tromboembólicos y la mortalidad que esa inmovilización conlleva, por lo que se considera prudente prolongar el uso de la HBPM en dosis profilácticas durante 7-10 días tras el alta. Si se establece el diagnóstico de TEV, se debe administrar HBPM a dosis terapéuticas; hay casos en que se requerirá de tratamiento más prolongado, como los convalecientes de trombosis venosa profunda y embolismo profundo, o en pacientes de alto riesgo como obesos o personas incapaces de moverse por períodos prolongados.

Hay evidencia clara a la fecha sobre el mantenimiento de la terapia anticoagulante oral en pacientes COVID-19 que ya estaban en dicho tratamiento; se plantea que si el paciente está clínicamente estable y no se prescriben medicamentos con potencial interacción, el tratamiento puede continuar. Hay que considerar que puede ser muy complicado mantener el tratamiento con warfarina, en especial por el monitoreo de laboratorio requerido en sujetos no hospitalizados con movilidad restringida por cuarentena. A menudo se requerirá pasar a los pacientes a terapia con HBPM, cada caso deberá valorarse de forma individual.

La infección por SARS-CoV-2 está claramente vinculada con ETV, el tratamiento antitrombótico en pacientes COVID-19 es parte fundamental del manejo hospitalario y, quizás, también en grupos selectos de riesgo que podrían vigilarse en centros de cuidado o sus domicilios. La presencia de comorbilidades agrega complejidad al problema, por lo que un abordaje integral y personalizado deberá ser mandatorio en muchos casos, más allá de protocolos, susceptibles de ajustes y mejoras a medida que se acumula nueva evidencia.

## 2. COLCHICINA<sup>15</sup>.

La colchicina ejerce sus efectos antiinflamatorios a través de diversos mecanismos, incluyendo inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y de la liberación de IL-1 $\beta$  e IL-18, bloqueando la activación de la caspasa-1. Dos estudios han evaluado la eficacia de la colchicina en COVID-19:

- Ensayo etiqueta abierta con 55 pacientes recibiendo colchicina agregada al tratamiento estándar, con dosis de carga de 2 mg el primer día y seguida con dosis diarias de 1 mg diario por un máximo de 21 días; otros 50 pacientes sin colchicina funcionaron como grupo control. Deterioro clínico ocurrió en 1 paciente (1.8%) con colchicina y en 7 del grupo control (14%), basándose en una escala ordinal de 7 puntos (p: 0.02).

En un segundo estudio se registró una reducción significativa de mortalidad en 122 pacientes tratados con 1 mg diario de colchicina (más manejo estándar) en comparación con 140 pacientes de control (16.3% vs 37.1%; p: 0.001). No hubo alertas respecto a seguridad.

## 3. HIPOLIPEMIANTES.

Los hipolipemiantes no deben ser interrumpidos en pacientes con alto riesgo de COVID-19, pero debe haber cautela respecto a posibles interacciones medicamentosas en especial si hay anomalías de las pruebas de función hepática<sup>16</sup>.

### 3.1 Estatinas<sup>17</sup>.

Las estatinas interactúan con diversas rutas de señalización para ejercer sus efectos antiinflamatorios y vaso-protectores. También afectan de manera variable el contenido de colesterol de las membranas celulares e interfieren con ciertas enzimas de los coronavirus involucradas en la unión a los receptores de las células hospederas. De este modo, las estatinas podrían influenciar bloqueando la entrada a las células humanas. La regulación a la alza de la expresión de receptores para ECA-2 podría promover la entrada viral pero, a la vez, minimizar la noxa tisular a través de la producción de angiotensina 1-7.

El impacto neto de estos mecanismos en el riesgo infección y el desarrollo de la enfermedad es desconocido, aunque hay datos de estudios retrospectivos en que el uso de estatinas podría reducir el riesgo de enfermedad grave y acortar el tiempo de recuperación en COVID-19. Se requerirá de estudios prospectivos para comprobar los supuestos efectos.

### **3.2 Fibratos.**

Análisis de expresión génica en células bronquiales humanas cultivadas infectadas con SARS-CoV-2 y tejido pulmonar de pacientes con COVID-19, indicó un cambio marcado en metabolismo celular, con excesiva generación de lípidos intracelulares. En este cultivo celular, fenofibrato (en concentraciones que se puede lograr clínicamente) inhibió notablemente la replicación viral del SARS-CoV-2. También tiene efectos inmunomoduladores que pueden ser beneficiosos en el contexto de COVID-19. El objetivo del ensayo aleatorizado y controlado con placebo llamado “FEnofibRate como una intervención metabólica para COVID-19 (FERMIN)”<sup>18</sup> es evaluar el impacto clínico del fenofibrato (145 mg en dosis única diaria) durante 10 días, con ajuste de dosis en la enfermedad renal crónica, para mejorar los resultados clínicos en pacientes con COVID-19. Patrocinado por las Universidades de Pennsylvania y Arizona, tiene como objetivos buscar efectos sobre el número de días de vida, días fuera de la unidad de cuidados intensivos, tiempo sin ventilación mecánica/oxigenación por membrana extracorpórea o con el apoyo respiratorio máximo disponible en los 30 días posteriores a la aleatorización.

## **4. MODULADORES DE RENINA-ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA.**

El SARS-CoV-2 puede infectar las células huésped mediante la interacción con la enzima convertidora de angiotensina 2 unida a la membrana (ECA-2) en el epitelio respiratorio<sup>19</sup>. ECA-2 es parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y sus vías neurohormonales. El infarto miocárdico, la insuficiencia cardíaca y la

nefropatía crónica, así como el tratamiento con inhibidores de SRAA puede aumentar la expresión tisular de ECA-2 y su presentación en la superficie celular y por ello se ha sugerido que el tratamiento con inhibidores de la ECA (IECA's) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA's) podría aumentar el riesgo de COVID-19 después de la exposición al SARS-CoV-2.

El consenso actual es que los pacientes con COVID-19 a quienes se les ha prescrito inhibidores de enzima convertasa de angiotensina (IECA's) o bloqueadores de receptores de angiotensina II (BRA's) deben seguir tomando de manera regular su medicación. Si no es en el marco de un ensayo clínico, la NIH desaconseja la indicación de estos fármacos con fines de tratar la infección (recomendación nivel AIII); no hay certeza si estos fármacos tienen acción terapéutica, neutra o nociva en la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2<sup>20</sup>. The Heart Failure Society of America, and the American College of Cardiology comparten estas recomendaciones<sup>21</sup>.

## **5. MICRONUTRIENTES Y VITAMINAS.**

### **5.1 Vitamina C.**

El ácido ascórbico (vitamina C) es una vitamina hidrosoluble con acción antioxidante y capacidad de barrido para radicales libres. Tiene propiedades antiinflamatorias e influencia la inmunidad celular y la integridad vascular; por ello se ha propuesto su uso en pacientes con COVID-19. Según los NIH no hay datos suficientes para recomendar o contraindicar vitamina C en pacientes que no tienen enfermedad crítica, pues se supone que en estos casos el estrés oxidativo no está elevado. Hasta el 3 de noviembre 2020 no había estudios finalizados con vitamina C y COVID-19 y los datos de ensayos observacionales son dispersos y no concluyentes<sup>13</sup>.

### **5.2 Vitamina D.**

Estudios observacionales reportan asociaciones independientes entre niveles séricos de 25-hidroxi-vitamina D (25-OHD) y susceptibilidad a infecciones respiratorias agudas.

Se han reportado los siguientes efectos moduladores/reguladores por dos mecanismos:

- **Especies reactivas de oxígeno.** *In vitro*, vitamina D y succinato de vitamina E aplacan especies reactivas de oxígeno (ROS), previenen activación de una amplia serie de genes y la modificación de vías de enzimas citoplásmicas; la vitamina C atenúa la injuria por ROS en mitocondrias y protege, así, contra el daño mediado por oxidación.
- **Inhibición de FN-κβ.** Todos los ácidos trans-retinoicos han demostrado efecto antiinflamatorio significativo en modelos de adipocitos humanos, inhibiendo al factor de transcripción nuclear kappa-beta (FN-κβ) y la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. También *in vitro*, la 1-α-25 dihidroxi-vitamina D3 regula a la baja la unión del FN-κβ, con moderada represión transcripcional y disminución de síntesis de IL-2, IL-6, IL-7, IL-8 y COX-2.

#### **Evidencia publicada.**

- El estudio SENECA mostró una media de niveles de vitamina D de 26 nmol/L en España, 28 nmol/L en Italia y 45 nmol/L en países nórdicos, en población de edad avanzada<sup>22</sup>. En Italia hasta el 70 % de mujeres arriba de 70 años tienen niveles circulantes de menos de 30 nmol/L; estos son los países con mayor número de decesos por COVID-19; las personas de edad avanzada son el grupo de mayor riesgo de morbimortalidad.
- En una revisión sistemática y un metaanálisis de 25 estudios controlados aleatorizados<sup>23</sup> se concluye que la vitamina D protege contra todas las infecciones del tracto respiratorio. Respecto a COVID-19, el mismo grupo evaluó los datos promedio de valores de vitamina D descritos para países europeos y versus el número de casos totales y fatales por COVID-19 por millón de habitantes, al 8 de abril de 2020. Se observó una correlación negativa modesta entre niveles promedio de Vitamina D y número de casos totales y fatales) por COVID 19 por millón de habitantes:  $r=-0.4435$ ;  $p=0.05$ ,  $r=-0.4378$ ;  $p=0.05$ , respectivamente.
- En un estudio en formato de reporte preliminar, retrospectivo, de dos cohortes (activos y fallecidos) realizado en Indonesia con 780 casos de enfermedad confirmada por SARS-CoV-2 se valoraron edad, sexo, comorbilidad, niveles de vitamina D y mortalidad; cuando se ajustaron las variables citadas, el nivel de vitamina D estuvo fuertemente asociado con mortalidad por COVID-19<sup>24</sup> (ver Tabla 2).

Tabla 2

ESTATUS DE VITAMINA D Y MORTALIDAD POR COVID-19 SEGÚN EDAD, SEXO Y COMORBILIDADES.		
Estatus Vitamina D	Odds Ratio (OR)	Valor de p
Normal	-	-
Deficiente	7.63	<0.001
Insuficiente	10.12	<0.001

Ver información en el texto.

- Puede haber relación entre proteína C reactiva, riesgo de tormenta de citocinas y niveles bajos de vitamina D<sup>25</sup>.

Lo ya descrito vuelve racional el uso de micronutrientes como parte de las estrategias de multitratamiento contra la infección por SARS-CoV-2. Este abordaje podría tener efectos benéficos en ciertos grupos de población, sobre todo ancianos, y puede ser considerado para propósitos de prevención. Tomando ventaja de estas consideraciones y asumiendo efectos inmunopatogénicos, con el soporte de las observaciones epidemiológicas y clínicas, un posible abordaje para el efectivo manejo de COVID-19 sería dividir los pacientes de 2 grupos:

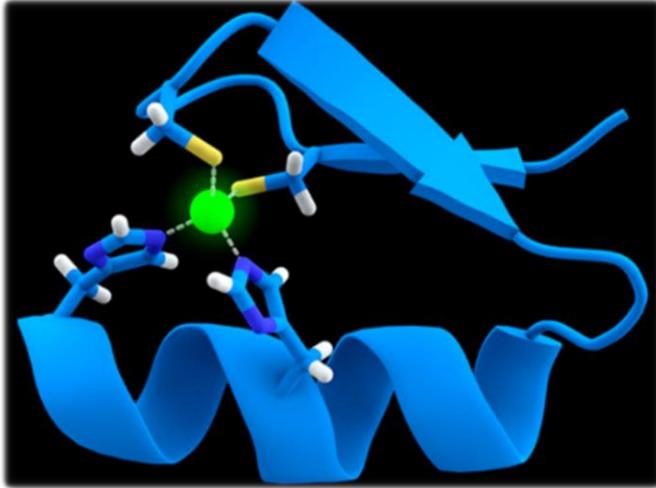
1. **Pacientes con infección aguda**, requiriendo tratamiento antiviral efectivo, inmunomoduladores y la administración de vitaminas hidrosolubles y liposolubles; y
2. **Población general sin infección aguda**: Incluyendo gente adulta mayor sana y jóvenes con enfermedades crónicas; podrían recibir dosis de vitaminas A, D, E y C (Ilie et al, ya citado). Debería obviarse la medición de niveles séricos de hidroxivitamina D<sub>3</sub> y suplementar con dosis de 800-1000 U al día si sospechamos deficiencia, o dosis de 400-800 U en la población general.

No hay estudios aleatorizados-controlados, se requiere de estudios bien diseñados para confirmar estas hipótesis: no existe suficiente evidencia que soporte la recomendación de vitamina D para reducir el riesgo de COVID-19<sup>26</sup>.

### 5.3 Zinc.

El zinc (Zn) es un oligoelemento ligado a numerosos procesos metabólicos; para lo que aquí interesa, se hará énfasis lo que sabe sobre su relación con la función del sistema inmunológico.

Al estudiar la estructura del SARS-CoV-2 por microscopía electrónica, en especial sus cadenas proteicas externas y no estructurales (*nsp* de la 1 a la 16), se evidencian los “dedos de zinc”<sup>27</sup> en los ensambles de las sub unidades de la posición *nsp10* (ver Figura 2).



**Figura 2.** El ion Zn (verde) está coordinado con dos residuos de aminoácidos de histidina y cisteína. *Licensed under the Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International, 3.0 Unported, 2.5 Generic, 2.0 Generic and 1.0 Generic license.*

El zinc estabiliza esta estructura para que pueda cumplir su papel en la transcripción y replicación del virus<sup>28</sup>. Esto parecería beneficioso para el virus, pues necesita zinc para su replicación intracelular; sin embargo, hay estudios *in vitro* en donde se ha bloqueado la replicación del SARS-CoV-2 elevando los niveles de  $Zn^{2+}$  intracelular, inhibiendo la actividad ARN polimerasa<sup>29</sup>. También la célula huésped requiere del metaloide para poder “decidir” de qué tipo de inmunidad echará mano: celular o humoral. Además, el zinc juega un papel fundamental en la apoptosis o “suicidio programado”, un mecanismo defensivo para destruir células que no pueden ser reparadas, uno de los resultados de invasión celular por parte del virus<sup>30</sup>.

En el ámbito clínico, el zinc se caracteriza por proteger el epitelio del tejido nervioso, lo cual puede resultar sumamente benéfico ante una infección viral que ha demostrado neurotropismo y cuyos efectos de mediano y largo plazo están aún por verse<sup>31-33</sup>. Hay también evidencia de protección del epitelio vascular<sup>34</sup> y respiratorio<sup>35</sup>, en especial en pacientes diabéticos y de edad avanzada<sup>36</sup>.

Hay poblaciones con anormal metabolismo del zinc, ingesta pobre o excreción aumentada, pero en cualesquiera de los casos podrían, teóricamente, estar en posición de riesgo ante la pandemia COVID-19; existen buenos estudios a favor (y ninguno serio en contra) de considerar la suplementación de zinc en este tipo de poblaciones para minimizar daño celular. “Sorprendentemente” las poblaciones ya reconocidas en riesgo de bajos niveles tisulares de zinc coinciden con poblaciones en mayor riesgo de complicaciones graves por COVID-19: adultos mayores, diabéticos, pacientes con cáncer, solo para citar algunos ejemplos.

**Hipótesis:** Si las poblaciones señaladas en estudios previos como potencialmente deficitarias de zinc a nivel tisular son coincidentes con las que presentan mayor riesgo de complicarse ante una infección por COVID-19, sufriendo daños tisulares similares a los descritos en deficiencias por zinc, ¿será beneficioso para estas poblaciones recibir suplementación con zinc profilácticamente antes de una eventual infección? Los efectos potenciales del Zn en la prevención “general” de las complicaciones por el COVID-19 se deben a su actividad antiinflamatoria, que ejerce principalmente por inhibición de la señalización del factor nuclear kappa-beta (NF-kB) y modulación de las funciones reguladoras de células T, que pueden limitar la tormenta de citocinas reportada en COVID-19. Concentrémonos en la prevención de dos de las complicaciones más relevantes de la infección por virus SARS-CoV-2: las de tipo respiratorio y las de tipo vascular.

### **Zinc y patología/complicaciones del sistema respiratorio.**

- En cuanto a las complicaciones respiratorias, niveles adecuados de Zn podrían reducir el riesgo de infecciones bacterianas sobreagregadas (especialmente por *Streptococcus pneumoniae*)<sup>37</sup>, mejorando el aclaramiento mucociliar y la función de barrera del epitelio respiratorio. No se debe olvidar el importante papel que juega este oligoelemento como coadyuvante en el control del estrés oxidativo que sufre el sistema respiratorio durante los procesos infecciosos, muy probablemente como elemento estructural de la superóxido dismutasa (SOD)<sup>38</sup>.
- Estudios sobre administración de Zn (junto con selenio) en niños con neumonía grave han demostrado acelerar la recuperación del cuadro neumónico; también hay estudios que han demostrado beneficios en fibrosis quística, dolencia con inflamación respiratoria severa<sup>39</sup>.

- Existe evidencia de relación estrecha entre déficit plasmático de Zn y daño pulmonar causado por ventilación mecánica<sup>40,41</sup>.

### **Zinc y patología/complicaciones del sistema vascular.**

Entre la evidencia recopilada de la epidemia de SARS-Covid-1 del 2003<sup>42</sup> se reportó hallazgos *postmortem* de tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda e incluso infartos subendocárdicos. En COVID-19 el daño endotelial, aún no del todo comprendido, se presume secundario a proliferación y daño celular directo del virus, estrés oxidativo, liberación de radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ERO), así como apoptosis. El Zn, con su capacidad inmunomoduladora, reductora de la proliferación viral y quizá, sobre todo, su capacidad de actuar sobre el estrés oxidativo podría contribuir a estabilizar el endotelio vascular<sup>43</sup>.

## **7. ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES (AINE's).**

No hay certeza sobre los efectos terapéuticos de dosis usuales de AINE's en infecciones respiratorias como COVID-19. Estos medicamentos están asociados a efectos adversos cardiovasculares, renales y gastrointestinales y pueden causar asma en algunos pacientes con hipersensibilidad. Son importantes en el alivio sintomático en COVID-19, pero su empleo (aún en ciclos cortos) podría ser dañino. En una revisión sistemática de Vaja et al<sup>44</sup> sobre uso de AINE's en infecciones respiratorias inferiores en adultos, la evidencia existente sobre mortalidad, complicaciones pleuropulmonares y tasas de necesidad de ventilación mecánica o falla orgánica es de extremadamente pobre calidad y muy baja certeza, sin que se haya estudiado adecuadamente la tasa de complicaciones cardiovasculares y renales. No se puede recomendar, por tanto, el uso sistemático de AINE's en COVID-19, sin que haya, sin embargo, contraindicación absoluta para su uso.

## **REFERENCIAS.**

1. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. Clin Chem Lab Med. 2020. Available at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32172226>.

2. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32201335>.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>.
4. 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(5):1094-1099. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220112>.
5. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320517>.
6. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020:[Preprint]. Available at: [https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/863\\_author\\_proof.pdf](https://www.esicm.org/wp-content/uploads/2020/04/863_author_proof.pdf).
7. Connors JM, and Levy JH. (2020), Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*, 18: 1559-1561. <https://doi.org/10.1111/jth.14849>
8. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, Rech R, Colombo R, Antinori S, Corbellino M, Galli M, Catena E, Tosoni A, Gianatti A, Nebuloni M. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Oct;20(10):1135-1140. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32526193; PMCID: PMC7279758.
9. Middeldorp, S, Coppens, M, van Haaps, TF, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1995– 2002. <https://doi.org/10.1111/jth.14888>
10. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32291094>
11. Tavazzi G, Cividari L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med*. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32322918>.
12. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of COVID-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32302078>.
13. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy/>
14. Vivasa D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, Cosín-Sales J, Gámez JM, Consuegra L, Ferreiro JL, Marín F. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Revista Española de Cardiología* Vol. 73. Núm. 9, páginas 749-757 (Septiembre 2020).}
15. Cantini F, Goletti D, Petrone L, Najafi Fard S, Niccoli L, Foti R. Immune Therapy, or Antiviral Therapy, or Both for COVID-19: A Systematic Review. *Drugs*. 2020 Oct 17:1–18. doi: 10.1007/s40265-020-01421-w. Epub ahead of print. PMID: 33068263; PMCID: PMC7568461.

16. Iqbal Z, Ho JH, Adam S, France M, Syed A, Neely D, Rees A, Khatib R, Cegla J, Byrne C, Qureshi N, Capps N, Ferns G, Payne J, Schofield J, Nicholson K, Datta D, Pottle A, Halcox J, Krentz A, Durrington P, Soran H; Heart UK's Medical Scientific and Research Committee. Managing hyperlipidaemia in patients with COVID-19 and during its pandemic: An expert panel position statement from HEART UK. *Atherosclerosis*. 2020 Nov;313:126-136. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.09.008. Epub 2020 Sep 15. PMID: 33045618; PMCID: PMC7490256.
17. Minz MM, Bansal M, Kasliwal RR. Statins and SARS-CoV-2 disease: Current concepts and possible benefits. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Oct 23;14(6):2063-2067. doi: 10.1016/j.dsx.2020.10.021. Epub ahead of print. PMID: 33120281; PMCID: PMC7582042.
18. <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT04517396>
19. Li W et al, *Nature* 2003; 426:450-454.
20. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/concomitant-medications/>
21. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. 2020. Available at: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
22. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:302-310.1016/j.regg.2010.06.005
23. Ilie et al, <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40520-020-01570-8.pdf>
24. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3585561](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3585561)
25. Daneshkha A et al). <https://europepmc.org/article/ppr/ppr149846>
26. McCall B., <https://www.medscape.com/viewarticle/930660>
27. Freijoso E, Cires M. Revisión sobre el Zinc. Consulta terapéutica-CDF. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2000.
28. Su D, Lou Z, Sun F, Zhai Y, Yang H, Zhang, R et al. (2006). Dodecamer structure of severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein nsp10. *J. Virol*, 80, 7902-7908.
29. Te Velthuis A, Van den Worm S, Sims A, Baric R, Snijder E, Van Hemert M (2010). Zn<sup>2+</sup> Inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA Polymerase Activity InVitro and Zinc Ionophores Block the Replication of These Viruses in Cell Culture. *PLoS Pathog*, 6(11).
30. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis*. 2000 Sep;182 Suppl 1:S62-8.
31. Li, Y., Bai, W., & Hashikawa, T. (2020). The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may be at least partially responsible for the respiratory failure of COVID-19 patients. *J. Med. Virol.*, 1–4.
32. Mannan-Baig, A., Khaleeq, A., Ali, U., & Syeda, H. (13 de 03 de 2020). Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci*, 11(7), 995-998.
33. Mao, L., Wang, M., Chen, S., He, Q., Chang, J., Hong, C., Hu, B. (24 de 02 de 2020). Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *The Lancet Neurology* pre-print.
34. Arentz, M., Yim, E., Klaff, L., Lokhandwala, S., Riedo, F., Chong, M., & Lee, M. (19 de Marzo de 2020). Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA-online*.
35. Netland, J., Meyerholz, D. K., Moore, S., Cassell, M., & Perlman, S. (2008). Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *Journal of Virology*, 82(15),7264-7275.

36. Mahía Vilas M, Lima Santana B, Álvarez Domínguez A, Ramos Morales LE, Pérez Pérez L, Díaz Batista A. Efecto del sulfato de cinc sobre la inmunidad celular en diabéticos. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc [serie en Internet]*. 2001 [citado 24 oct 2010]; 2(2):91-6.
37. Wadhwa N, Chandran A, Aneja S, Lodha R, Kabra SK, Chaturvedi MK, Sodhi J, Fitzwater SP, Chandra J, Rath B, Kainth US, Saini S, Black RE, Santosham M, Bhatnagar S (2013) Efficacy of zinc given as an adjunct in the treatment of severe and very severe pneumonia in hospitalized children 2–24 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 97(6):1387-1394.
38. Mac Donald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr*. 2000 May;130(5S Suppl):1500S-8S.
39. Wood LG, Fitzgerald DA, Lee AK, Garg ML (2003) Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *Am J Clin Nutr* 77(1):150-9.
40. Boudreault F, Pinilla- Vera M, Englert JA, Kho AT, Isabelle C, Arciniegas AJ, Barragan- Bradford D, Quintana C, Amador- Munoz D, Guan J, et al; MICU Registry: Zinc deficiency primes the lung for ventilator-induced injury. *JCI Insight* 2: e86507, 2017.
41. Anatoly V. Skalny Lothar Rink Olga P. Ajsuvakova Michael Aschner Viktor A. Gritsenko Svetlana I. Alekseenko Andrey A. Svistunov Demetrios Petrakis Demetrios A. Spandidos Jan Aaseth Aristidis Tsatsakis Alexey A. Tinkov; Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review); April 14, 2020.
42. Chong PY, Chui P, Ling AE, et al. Analysis of deaths during the severe acute respiratory syndrome (SARS) epidemic in Singapore: challenges in determining a SARS diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(2):195-204.
43. Ceballos G, Ramírez I, Calzada-Mendoza C, Olivares-Corichi I. Disfunción Endotelial y Estrés Oxidativo. *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 14, No. 4 Octubre-Diciembre 2006 pp. 233-236.
44. Vaja R, Chan JSK, Ferreira P, Harky A, Rogers LJ, Gashaw HH, Kirkby NS, Mitchell JA. The COVID-19 ibuprofen controversy: A systematic review of NSAIDs in adult acute lower respiratory tract infections. *Br J Clin Pharmacol*. 2020 Aug 17. doi: 10.1111/bcp.14514. Epub ahead of print. PMID: 3280505.



Hugo Villarroel-Ábrego.

## 1. ESTRATEGIAS VALORATIVAS DE SEVERIDAD.

Un 5% de pacientes diagnosticados con COVID-19 cae en estado crítico con insuficiencia respiratoria aguda, shock, complicaciones tromboembólicas y disfunción multiorgánica por respuesta hiperinflamatoria. La tasa de mortalidad entre los pacientes con COVID-19 severo que requieren hospitalización se ha reportado entre 6.6-13.9%; la tasa de mortalidad en pacientes en estado crítico fluctúa entre 26-78%<sup>1</sup>.

Es crucial la temprana identificación de pacientes con COVID-19 que sean propensos a desarrollar enfermedad crítica, porque los recursos disponibles (camas hospitalarias, fármacos y disponibilidad de ventiladores mecánicos) son limitados y deben canalizarse de manera eficiente, para optimizar las probabilidades de sobrevida. De amplio uso en las unidades de cuidados críticos, el score SOFA (*Sequential Organ Failure Assesment*) se calcula en base a parámetros de laboratorio y clínicos<sup>2</sup>:

- Presión parcial arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y concentración de oxígeno en aire inspirado (FiO<sub>2</sub>); la condición de estar en ventilación mecánica o presión continua positiva en vías aéreas (CPAP).
- Conteo de plaquetas.
- Puntaje de la escala de coma de Glasgow.
- Bilirrubina y creatinina séricas.
- Presión arterial media, con uso o no uso de inotrópicos.

Un puntaje SOFA elevado en pacientes mayores de 65 años con valores de dímero-D >1 µg/ml ha sido asociado a mal pronóstico en pacientes con COVID-19, según se ha publicado en Lancet<sup>3</sup>.

Una versión más abreviada, el *Quick SOFA* (qSOFA)<sup>4</sup>, se usa en pacientes adultos que no están en Cuidados Intensivos, solo valora estado de conciencia (Glasgow <15), frecuencia respiratoria (≥22/min) y presión

arterial sistólica ( $\leq 100$  mmHg): dos variables positivas indican aumento de riesgo de mortalidad. No se ha demostrado que basar decisiones en qSOFA reduzca eventos.

En mayo 2020, Liang W. et al publicaron en *JAMA Internal Medicine* la validación de un score (COVID-GRAM) de riesgo clínico basado en una cohorte retrospectiva de 1,590 pacientes de 575 hospitales en China, reclutados desde el principio de la pandemia hasta el 31.01.2020<sup>5</sup>; el score estima la posibilidad de desarrollar enfermedad crítica, definida como un objetivo combinado de necesidad de hospitalización en Unidad de Cuidados Intensivos, necesidad de ventilación mecánica o muerte. El llamado COVID-GRAM estudió un total de 72 variables y ha sido validado por 4 cohortes adicionales de 710 pacientes, con una precisión de 0.85-0.91 (promedio 0.88). La edad promedio era 48.2 años, 57.3% eran de sexos masculino. En el paciente hospitalizado describieron 10 variables predictoras de enfermedad crítica, todas con significación estadística independiente:

- **Edad:** *Risk ratio* (RR) 1.03; solo comienza a elevarse el riesgo con edades de 56 años o más, si todas las demás variables son normales y no hay ninguna comorbilidad.
- **Inconsciencia:** RR 4.71.
- **Hemoptisis:** RR 4.53.
- **Disnea:** RR 1.88.
- **Número de comorbilidades:** RR 1.60; consideraron enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, diabetes, enfermedad cardiovascular, enfermedad cerebrovascular, hepatitis B, enfermedad renal crónica e inmunodeficiencia. Se graduaron los riesgos según el paciente presentara de 0 a 5 comorbilidades.
- **Historia de cáncer:** RR 4.07
- **Anomalías de estudios de imágenes del tórax:** RR 3.39.
- **Coefficiente neutrófilos/linfocitos:** RR 1.06, el valor de corte ha sido establecido en  $\geq 3.13$  (rango normal de 1-3), especialmente relevante en sujetos mayores de 50 años.
- **Deshidrogenasa láctica (LDH):** RR 1.002.
- **Bilirrubina directa:** RR 1.15.

La información puede digitarse directamente en una calculadora online (o en una aplicación) para hacer el cálculo automático de la probabilidad de COVID-19 con condición eventualmente crítica (ver Figura 1).



### Calculation Tool For Predicting Critical-ill COVID-19 At Admission

Please answer the questions below to calculate.

1. X ray abnormality (甲片异常)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	7. Cancer history (肿瘤病史)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes
2. Age (年龄)	<input type="text"/>	8. Neutrophil/Lymphocytes (NLR) (中性粒细胞/淋巴细胞) 0-80	<input type="text"/>
3. Hemoptysis (咯血)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	9. Lactate dehydrogenase (乳酸脱氢酶) 0-1500 U/L	<input type="text"/>
4. Dyspnea (气促)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	10. Direct Bilirubin (直接胆红素) 0-24 umol/L	<input type="text"/>
5. Unconsciousness (意识丧失)	<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Yes	Total point (总分):	<input type="text"/>
6. Number of comorbidities (合并症数量)	<input type="text" value="0"/>	Probability (概率):	<input type="text"/>
		Risk group (危险分层):	<input type="text"/>

**Figure 1.** Score COVID-GRAM. Grupo de bajo riesgo 0.7%, grupo de riesgo medio: 7.3%, grupo de alto riesgo: 59.3%. <http://118.126.104.170/>

Los miembros del Task Force COVID-19 SV hemos realizado un análisis FODA del score COVID-GRAM:

**a. Fortalezas.**

- Alta precisión diagnóstica, con validación confirmada.
- Permite canalizar recursos hospitalarios con más eficiencia, concentrando más atención en sujetos con riesgo alto de entrar en condición crítica.

**b. Oportunidades.**

- Este score tiene la enorme ventaja de no exigir de estudios de alto costo para la predicción de una evolución al estado crítico.
- Si se emplea tomografía se gana en sensibilidad, pero se aumentan los costos.

**c. Debilidades.**

- La población estudiada es relativamente pequeña.
- Pensamos que a pesar de su precisión diagnóstica, factores como raza e índice de masa corporal no han sido considerados; en un estudio brasileño estos factores resultaron poderosos predictores<sup>6</sup>.
- Se trata de una población asiática con probablemente nula presencia de hispanos y los mismos autores reconocen que la herramienta debe validarse fuera de China.

**d. Amenazas:** Ninguna de consideración.

Por su parte, Nasiri et al proporciona en la Tabla 1 los resultados de su metaanálisis sobre las complicaciones graves de COVID-19<sup>7</sup>.

**Tabla 1**

<b>Complicaciones en COVID-19 (n=5,057)</b>		
<b>Síntoma</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Rango (%)</b>
RNAemia	14.0	(6.7–29.0)
Síndrome de distrés respiratorio adulto	13.0	(4.8–30.0)
Lesión cardíaca aguda	12.4	(6.2–23.2)
Lesión renal aguda	5.5	(1.3–20.8)
Insuficiencia hepática	13.3	(3.2–41.0)
Estado de choque	4.0	(1.6–12.0)
Hospitalización	94.6	(73.8–99.1)
Muerte	6.6	(2.8–15.0)
Modificado de: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385184/7">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385184/7</a>		

Villarroel et al han detectado las siguientes complicaciones en su serie de 170 pacientes (en proceso):

- Neumonía: 25.9% (44/170);
- Lesión cardíaca aguda/miocarditis/pericarditis/infarto miocárdico: 2.94% (5/170);
- Muerte: 3.53% (6/170).

## **2. TABLAS SINÓPTICAS SOBRE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN EL PACIENTE CRÍTICO: INDICACIONES Y NIVEL DE EVIDENCIA.**

En las Tablas 1 y 2 se explica la valoración de las recomendaciones vigentes sobre farmacoterapia, según su potencia e impacto (guías de la NIH<sup>8</sup>).

**Tabla 1**

<b>ESQUEMA DE VALORACIÓN DE RECOMENDACIONES</b>	
<b>Fuerza de recomendación</b>	<b>Calidad de evidencia de recomendación</b>
<b>A: FUERTE</b>	Uno o más estudios aleatorizados con eventos clínicos y/u objetivos de laboratorio validados.
<b>B: MODERADA</b>	Uno o más estudios bien diseñados, no aleatorizados, o estudios observacionales de cohorte.
<b>C: OPCIONAL</b>	Opinión de expertos.

Tabla 2

VALORACIÓN DE RECOMENDACIONES FARMACOLÓGICAS EN COVID-19: PACIENTE CRÍTICO		
Poblaciones e indicaciones especiales		
Población Intervención farmacológica	Recomendación	Evidencia
Síndrome inflamatorio pediátrico multisistémico	Datos insuficientes	-
Paciente adulto en estado crítico: Para soporte		
Población Intervención farmacológica	Recomendación	Evidencia
Norepinefrina	Soporte hemodinámico	<b>AII</b>
Dopamina (vs norepinefrina)	<b>No se recomienda</b>	<b>AI</b>
Epinefrina (asociada a norepinefrina)	Soporte hemodinámico (opcional)	<b>CII</b>
Vasopresina $\leq 0.03$ U/min p/alcanzar metas PAM	Soporte hemodinámico	<b>BII</b>
Vasopresina $\leq 0.03$ U/min p/ $\downarrow$ dosis norepinefrina	Soporte hemodinámico	<b>CII</b>
Dobutamina para "protección renal"	<b>No se recomienda</b>	<b>BII</b>
Dobutamina: Disfunción ventricular + $\downarrow$ perfusión sin respuesta a fluidoterapia y vasopresores	Soporte hemodinámico	<b>BII</b>
Antibióticos de amplio espectro (uso empírico en ausencia de otra indicación específica)	Datos insuficientes	-
Cristaloides balanceados (vs no balanceados)	Reanimación de choque	<b>BII</b>
Albúmina (uso inicial en reanimación de choque)	<b>No se recomienda</b>	<b>BI</b>
Hidroxietyl almidones (reanimación de choque)	<b>No se recomienda</b>	<b>AI</b>
Corticosteroides para reversión de choque (vs no esteroides)	Usar dosis bajas	<b>BII</b>
Paciente adulto en estado crítico: Para síndrome hiperinflamatorio ("tormenta citokinas")		
Población Intervención farmacológica	Recomendación	Evidencia
Dexametasona (sin hipoxemia)	<b>No se recomienda</b>	<b>AI</b>
Dexametasona (pacientes intubados en ventilación mecánica)	6 mg IV qd por 10 días	<b>AI</b>
Dexametasona (pacientes hospitalizado que requiere oxígeno)		<b>BI</b>
Otros corticosteroides (si no hay dexametasona disponible)	Uso alternativo	<b>AIII</b>
Inmunomoduladores tipo inhibidores IL-6 (sarilumab, siltuximab, tocilizumab)	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	<b>BI</b>

<b>VALORACIÓN DE RECOMENDACIONES FARMACOLÓGICAS EN COVID-19: PACIENTE CRÍTICO (CONTINUACIÓN)</b>		
<b>Paciente adulto en estado crítico: Para síndrome hiperinflamatorio ("tormenta citokinas")</b>		
<b>Población Intervención farmacológica</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Evidencia</b>
<b>Inmunomoduladores tipo inhibidores IL-1</b> (anakinra)	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	-
<b>Interferón</b> (alfa y beta)	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	<b>AIII</b>
<b>Inhibidores janus-kinasa (JAK)</b> (baricitinib)	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	AIII
<b>Plasma pacientes convalcientes</b>	<b>Datos insuficientes</b>	<b>AIII</b>
<b>Inmunoglobulina anti SARS-CoV-2</b>	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	<b>AIII</b>
<b>Células madre mesenquimatosas</b>	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	<b>AII</b>
<b>Inmunoglobulina no específica para SARS-CoV-2</b>	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	<b>AIII</b>
<b>Paciente adulto en estado crítico: Antivirales</b>		
<b>Población Intervención farmacológica</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Evidencia</b>
<b>Remdesivir</b> (paciente hospitalizado)	Hipoxemia o necesidad O2, x 5d	<b>AI</b>
	Cánula alto flujo Ventilación no invasiva Ventilación mecánica/ECMO	-
<b>Remdesivir</b> (leve a moderado)	<b>Datos insuficientes</b>	-
<b>Remdesivir</b> (no respuesta a tratamiento de 5 días)	<b>Opinión algunos expertos</b>	<b>CIII</b>
<b>Poblaciones e indicaciones especiales</b>		
<b>Población Intervención farmacológica</b>	<b>Recomendación</b>	<b>Evidencia</b>
<b>Hidroxicloroquina/cloroquina</b>	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	<b>AI</b>
<b>Hidroxicloroquina/cloroquina + azitromicina</b>	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	<b>AI</b>
<b>Cloroquina</b> (dosis 600 mg c/12 h por 10 d)	<b>No se recomienda</b>	<b>AI</b>
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	<b>No se recomienda</b>	<b>AI</b>
<b>Otros inhibidores proteasas</b>	<b>No se recomienda</b>	<b>AIII</b>
<b>Ivermectina</b>	<b>No se recomienda</b> (excepto en ensayo clínico)	<b>AIII</b>

### 3. EFECTOS ADVERSOS, INTERACCIONES Y RIESGOS.

Es práctica común hacer combinaciones múltiples de fármacos en pacientes con compromiso multisistémico, a menudo con diferentes grados de falla orgánica. Esto lleva a dos problemas:

- Aumento del riesgo de interacciones potencialmente peligrosas;
- Efecto aditivo (o aún multiplicativo) de los efectos adversos compartidos por varios fármacos usados simultáneamente en un mismo paciente.

Estos efectos se resumirán en el Cuadro Sinóptico I.

#### Observaciones:

- En el cuadro no se detallan las alergias, como rash y erupciones o lesiones cutáneas, o las reacciones en el sitio de inyección.
- Se enfatizan efectos típicos, cuadros cénicos y datos de efectos tóxicos.
- Se citan los efectos más comunes y los más peligrosos, no se pretende cubrir en esta sinopsis todos los efectos adversos descritos.
- No se incluye a los antibióticos empleados en las sobreinfecciones bacterianas de COVID-19.
- Tampoco se incluyen medicamentos ya descartados para tratamiento de COVID-19: lopinavir/ritonavir, cloroquina, hidroxicloroquina.

Se ha estado insistiendo en el uso de vitaminas y oligoelementos para la prevención y/o tratamiento de COVID-19, pero sin bases científicas sólidas. Si se incluyen estos preparados en una especie de combo de tratamiento que incluye analgésicos o antiinflamatorios e ivermectina no se detectan interacciones, aunque sí podría cuestionarse la eficacia. Por otra parte hay una tendencia a infravalorar los efectos adversos de las vitaminas C y D:

- **Vitamina C:** agravamiento de la litiasis renal (cuando se trata de cálculos de oxalato, puede causar nefropatía), hemólisis (deficiencia de G6PD), rubefacción, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea (dosis altas). Se recomienda mucha precaución en menores de dos años y en adultos mayores, antecedentes de reducción de la función renal o litiasis.

- **Vitamina D:** Astenia, hipercalcemia, hipercalciuria, nefrotoxicidad (elevación de creatinina, osteodistrofia renal), elevación de creatinina, hiperfosfatemia, anorexia, náuseas, vómitos, anemia, poliuria. Se debe tener mucha precaución en pacientes con litiasis enfermedad cardiovascular, leucemia, linfoma y sarcoidosis (que por lo general ya tienen hipercalcemia).
- **Zinc:** Cefalea, náuseas, vómitos, hiporexia, dolor abdominal, gastritis, diarrea, diaforesis, elevación de enzimas pancreáticas; con dosis elevadas (por automedicación, por ejemplo), se han descrito leucopenia, anemia y úlceras gastrointestinales.

Las interacciones en el tratamiento farmacológico de COVID-19 generan, principalmente, los siguientes problemas:

- Aumento del riesgo de sangrado, especialmente gastrointestinal: Cualquier combinación de aspirina, AINE's no selectivos, heparinas, anticoagulantes orales y glucocorticoides sistémicos potencia notablemente el sangrado, en especial si hay disfunción hepática y/o trombocitopenia o deficiencia de vitamina K.
- Aumento de riesgo de disfunción renal: Las combinaciones citadas para riesgo de sangrado también son potencialmente lesivas para el parénquima renal, en especial en edad avanzada, si se asocian dosis muy elevadas de vitaminas C y D, nefropatía de base, o si se presentan hipotensión/hipovolemia.
- Aumento del riesgo de descompensación cardiovascular. Ibuprofén antagoniza los efectos cardioprotectores de aspirina, todos los AINE's no selectivos aumentan el riesgo de eventos cardíacos en adultos mayores o pacientes con múltiples factores de riesgo coronario o que ya sufrieron infarto o ictus. Los esteroides asociados a AINE's pueden precipitar hipertensión arterial con o sin falla cardíaca congestiva.

## Cuadro sinóptico I: Efectos adversos moderados/graves

Cuadro diseñado por Dr. Hugo Villarroel A.

Medicamentos empleados en tratamiento de COVID-19							
REFERENCIAS: Medscape, Epocrates (actualizaciones a 16.08.2020)							
Fármaco/ Terapia	Órganos o sistemas afectados						
							Otros
<b>Acetaminofén</b>	Desorientación Mareo	-	Náusea Hemorragia	Hepatitis aguda Falla hepática aguda	Necrosis tubular Nefritis crónica	Anemia Leucopenia Trombocitopenia Pancitopenia	Angioedema Neumonitis
<b>Aspirina</b>	Hemorragia SNC Confusión Tinnitus (salicilismo)	Retención sodio Resistencia diuréticos Falla cardíaca	Náuseas/vómitos Dolor abdominal Úlceras Perforación Hemorragia	Toxicidad	Nefritis ↓ Función renal	Anemia Trombastenia Hemólisis Pancitopenia	Angioedema Broncoespasmo Edema pulmonar Hipercalcemia/Gota Equimosis Síndrome de Reye
<b>AINE's No selectivos (ibuprofén)</b>	Ictus isquémico Hemorragia SNC Cefalea Mareos Tinnitus	Retención sodio Retención hídrica Resistencia diuréticos Falla cardíaca Hipertensión Arritmias Infarto miocárdio Tromboembolismo	Náuseas/vómitos Dolor abdominal Úlceras Perforación Hemorragia	↑TGO/TGP Toxicidad	Nefritis Necrosis papilar ↓ Función renal	Anemia Trombastenia Hemólisis Pancitopenia	Angioedema Broncoespasmo Hipercalcemia
<b>Esteroides (dexametasona)</b>	Cefalea Disforia Convulsiones Pseudotumor Psicosis Neuropatía Vértigo	Arritmias Hipertensión Retención sodio Retención hídrica Hipertensión Falla cardíaca Tromboembolismo	Náusea/vómitos Esofagitis Úlceras Perforación Hemorragia	↑TGO/TGP Hepatitis	Hematuria	Inmunosupresión Leucocitosis	Hiperglicemia Alcalosis Hipokalemia Glaucoma/cataratas Miopatía Pancreatitis Micosis Síndrome Cushing Insuficiencia SR Osteonecrosis
<b>Heparinas (enoxaparina)</b>	Hemorragia SNC	-	Náuseas Diarrea Hemorragia	↑TGO/TGP Hepatitis Colestasis	Hematuria	Anemia Trombocitopenia HIT Trombocitosis	Fiebre Hipercalcemia Equimosis Osteoporosis
<b>NOAC's (no warfarina)</b>	Mareo Hemorragia SNC	-	Dolor abdominal Hemorragia	Hepatitis Colestasis	Hematuria	Agranulocitosis Eosinofilia Trombocitopenia	Hematomas Dorsalgia Prurito
<b>Ivermectina*</b>	Cefalea Soneolencia Mareo/vértigo Temblor Visión borrosa Convulsiones	Hipotensión Taquicardia	Náuseas/vómitos Diarrea Dolor abdominal	↑TGO/TGP Hepatitis	-	Neutropenia Eosinofilia	Exacerbación asma Mialgia Edemas
<b>Nitazoxanida</b>	Cefalea Mareo	-	Náuseas/vómitos Diarrea Flatulencia Dolor abdominal	↑TGO/TGP	Cromaturia	-	Cefalea
<b>Remdesivir</b>	¿?	¿?	Náusea Estreñimiento	↑TGO/TGP Hiperbilirrubinemia	¿?	¿?	Fiebre Hiperglicemia
<b>Avifavir</b>	¿?	Dolor torácico	Náusea/vómitos Diarrea	↑TGO/TGP	¿?	¿?	
<b>Tocilizumab</b>	Cefalea Mareo (Desmelinización?)	Hipertensión Hiperlipidemia	Úlceras orales Gastritis Dolor abdominal	↑TGO/TGP Hepatitis Falla hepática aguda Falla hepática tardía	-	Neutropenia Trombocitopenia	↑ Infecciones Reactivación TB ↑ Cáncer piel** Cefalea Fiebre Nasofaringitis Pancreatitis
<b>Interferón</b>	Ictus Cefalea Confusión Depresión/Psicosis Mareos Retinopatía Neuropatía	Arritmia Hipertensión Infarto miocárdio Pericarditis	Náusea/vómitos Diarrea Dolor abdominal Hemorragia	Colestasis	Insuficiencia renal Síndrome nefrótico	Anemia Mielosupresión	Angioedema Fiebre Escalofríos Artralgia/mialgia Hipotiroidismo Hipertiroidismo Diabetes Pancreatitis Neuropatía
<b>Gamma globulina</b>	Cefalea Ansiedad	Taquicardia Hipotensión	Náusea	-	-	-	Fiebre Escalofríos Dínea Artralgias/mialgias
<b>Anakina</b>	Cefalea	↑ Colesterol	Náusea/vómitos Diarrea	↑TGO/TGP Hepatitis	↓ Función renal	Inmunosupresión Neutropenia Trombocitopenia	↑ Infecciones Riesgo cáncer Cefalea Fiebre Nasofaringitis Artralgia
<b>Plasma convaleciente</b>	-	Sobrecarga volemia	-	-	-	-	Neuropatía aguda Infecciones

CLAVE. SNC: Sistema nervioso central; AINE's: antiinflamatorios no esteroideos; SR: Suprarrenal; HIT: Trombocitopenia inducida por heparina; NOAC's: nuevos anticoagulantes orales; \*: Datos de ivermectina relacionados con el uso en helmintiasis crónica, especialmente oncocercosis y filariasis; TB: Tuberculosis; \*\*: Cánceres de piel no melanomas.

Las interacciones serán resumidas por separado en este mismo artículo, en el Cuadro Sinóptico II.

## Cuadro sinóptico II: Interacciones farmacológicas

Cuadro diseñado por Dr. Hugo Villarroel A.

MEDICAMENTOS EMPLEADOS EN TRATAMIENTO DE COVID-19									
REFERENCIAS: EPOCRATES (ACTUALIZACIONES A 16.08.2020)									
Fármaco	Acetaminofén	Aspirina (>325 mg/d)	AINE's (Ibuprofén)	Esteroides (dexametasona)	Heparinas (enoxaparina)	NOAC's (no warfina)	Ivermectina	Nitazoxanida	Tocilizumab* Remdesivir**
Acetaminofén		↑ Riesgo nefropatía	↑ Riesgo nefropatía						¿?
Aspirina			↑ Sangrado Perforación GI	↑ Sangrado Perforación GI Hipertensión Falla cardíaca	↑ Sangrado	↑ Sangrado			¿?
AINE's (Ibuprofén)						↑ Sangrado			¿?
Esteroides (dexametasona)									¿?
Heparinas (enoxaparina)									¿?
NOAC's (no warfina)						↑ Sangrado			¿?
Ivermectina									¿?
Nitazoxanida									¿?
*Tocilizumab									
**Remdesivir									
CLAVE COLOR	Evitar	Alto riesgo	Precaución	No interacciones					
<b>Interacciones en protocolos múltiples</b>									
Protocolo I.D.E.A.: Ivermectina + dexametasona + enoxaparina + aspirina (dosis <325 mg qd)									
Protocolo Ministerio de Salud de El Salvador (atención primaria) : Ivermectina + acetaminofén + aspirina (100 mg) + Vitamina C + Vitamina D + zinc									
Protocolo Ministerio de Salud de El Salvador (alta hospitalaria) : NOAC (edoxaban) + Vitamina C + Vitamina D + zinc									
Aspirina + dexametasona + enoxaparina + tocilizumab									
Dexametasona + enoxaparina + tocilizumab + remdesivir									

Clave: AINE's: antiinflamatorios no esteroideos; NOAC's: nuevos anticoagulantes orales

\* Tocilizumab: El tratamiento con inmunomoduladores puede revertir el efecto depresor de las enfermedades inflamatorias crónicas sobre la síntesis de enzimas; esto puede afectar los niveles séricos de los medicamentos.

\*\* Remdesivir: Remdesivir es sustrato para CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4, OATP1B1 y P-gp in vitro; no hay estudios clínicos disponibles de interacción con drogas.

## REFERENCIAS.

1. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):640. Published 2020 Aug 31. doi:10.1186/s12879-020-05371-2.
2. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-710. doi:10.1007/BF01709751.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):762–774. doi:10.1001/jama.2016.0288.
5. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020;180(8):1081-1089. doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
6. Baqui P, Bica I, Marra V, Ercole A, van der Schaar M. Ethnic and regional variations in hospital mortality from COVID-19 in Brazil: a cross-sectional observational study. *Lancet Glob Health.* 2020;8(8):e1018-e1026. doi:10.1016/S2214-109X(20)30285-0.
7. Nasiri MJ, Haddadi S, Tahvildari A, Farsi Y, Arbabi M, Hasanzadeh S, Jamshidi P, Murthi M and Mirsaedi M (2020) COVID-19 Clinical Characteristics, and Sex-Specific Risk of Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Med.* 7:459. doi: 10.3389/fmed.2020.00459.
8. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>



Hugo Villarroel-Ábrego.

## 1. GENERALIDADES.

Más de un 25% de pacientes con COVID-19 precisan soporte ventilatorio invasivo o no invasivo<sup>1</sup>. Escasas son las publicaciones relacionadas con la eficacia del soporte ventilatorio no invasivo en estos casos, y más escasas aun las que analicen los resultados ajustados a los distintos tipos de terapias, duración del tratamiento o momento de inicio.

En caso de insuficiencia respiratoria hipoxémica (saturación de oxígeno [SatO<sub>2</sub>] < 94%, presión parcial de O<sub>2</sub> arterial [PaO<sub>2</sub>] < 80 mmHg) en pacientes con COVID-19, debe tenerse en cuenta que muchas de las consideraciones usuales para otras condiciones respiratorias con clínica en apariencia similar no resultan efectivas. Hay que resaltar que las neumonías por COVID-19 no resuelven con rapidez, las estancias hospitalarias son prolongadas (en el orden de semanas) y que la baja tasa de movilidad de pacientes en unidades de cuidado intensivo (UCI) lleva a fácil sobresaturación de los servicios, con la consecuente escasez de camas, ventiladores mecánicos y personal capacitado para manejo de cuidados críticos.

El soporte para pacientes hipoxémicos se clasifica en dos grandes categorías<sup>2</sup>:

- **Soporte no invasivo:** cualquier intervención que no incluya intubación endotraqueal con ventilación mecánica;
- **Soporte invasivo:** ventilación mecánica con intubación endotraqueal.

La decisión acerca del tipo de soporte necesario demanda:

- Individualizar cada caso, considerando el tiempo de evolución, es decir la fase de la lesión pulmonar; comprender los mecanismos de

hipoxemia y la fisiopatología: el fenotipo de lesión pulmonar es crucial al respecto;

- Valorar cuidadosamente frecuencia respiratoria, estado mental, gasometría, trabajo respiratorio, tirajes, uso de músculos accesorios de la respiración, balanceo toraco-abdominal;
- Inventariar recursos materiales disponibles, incluyendo camas, monitores y demás equipos;
- Valorar las condiciones de seguridad para los pacientes y el personal de salud, para reducir al máximo las posibilidades de contagio: esto incluye las reservas de equipos de protección personal (EPP);
- El nivel de entrenamiento y experiencia del personal médico y paramédico;
- Capacidad de supervisión del personal a cargo;
- Consideraciones éticas, en especial en caso de que las instituciones sean incapaces de brindar el necesario soporte a todos los pacientes.

La condición pulmonar no se deteriora exclusivamente por las lesiones inducidas por el virus y la respuesta inmune del hospedero. La hipoxemia sostenida da origen a un círculo vicioso de eventos que se ha dado en llamar “lesión autoinducida”, muy notable en casos de COVID-19. Como es de esperar, las respuestas a la hipoxemia incluyen un aumento de la frecuencia respiratoria y del esfuerzo o trabajo para ventilar, lo cual repercute mecánicamente sobre el tejido pulmonar, aumentando el estrés y el strain a nivel tisular<sup>1</sup>. Las oscilaciones de la presión intrapleurales podrían ser un desencadenante que lleve a los pacientes desde un fenotipo L (ver Sección II, Capítulo 5, para la descripción de los fenotipos de lesión pulmonar en COVID-19) hasta fenotipo H. Importante que debido a los efectos del SARS-CoV-2 sobre el sistema nervioso central, el esfuerzo respiratorio no siempre es percibido como incómodo por el paciente, que está hipoxémico pero no reporta disnea (“hipoxemia feliz”) y podría deteriorarse significativamente si los clínicos no están atentos al patrón respiratorio y a los signos de aumento del *drive* respiratorio. Por otra parte, si la respiración es laboriosa y el paciente recibe cualquier tipo de soporte ventilatorio con presión positiva, se puede promover que, por aumento de la permeabilidad capilar, haya edema y lesión pulmonares; esto constituye otro tipo de lesión pulmonar autoinducida. Estos pacientes tienen un elevado drive: taquipnea, volúmenes tidal elevados y, cuando

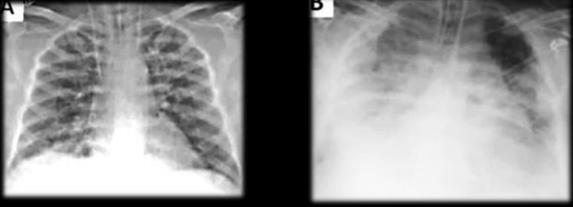
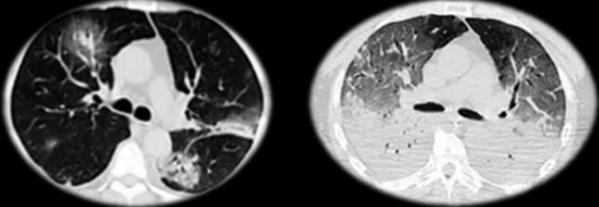
hay un catéter venoso central en posición, es evidente que hay grandes oscilaciones de la presión venosa central (PVC).

Según la clínica y el fenotipo (incluyendo la valoración radiológica) se definen varias modalidades de presentación según su perfil evolutivo:

- Insuficiencia respiratoria hipóxica hiperaguda;
- Insuficiencia respiratoria con evolución “indolente”;
- Insuficiencia respiratoria con comportamiento bifásico, en particular cuando se sobreagrega la lesión autoinducida;
- Insuficiencia respiratoria tardía.

La Tabla 1 compara los dos fenotipos de neumonía COVID-19.

**Tabla 1**

<b>Comparación de fenotipos en neumonía COVID-19</b>		
<b>Variable</b>	<b>Fenotipo L</b>	<b>Fenotipo H</b>
<b>Compliance</b>	Normal/↓	↑
<b>Elastancia</b>	↓	↑
<b>Relación V/Q</b>	↓	↑
<b>Volumen de gas</b>	↓	↓↓↓
<b>Reclutabilidad (respuesta a PEEP/prono)</b>	↓	↑↑
<b>Peso pulmonar</b>	↑	↑↑↑
<b>Radiología</b>		
<b>Tomografía</b>		

La Tabla 2 resume las características de las modalidades de oxigenación no invasiva.

**Tabla 2**

<b>MODALIDADES BÁSICAS NO INVASIVAS DE ENTREGA DE OXÍGENO</b>			
<b>Modalidad entrega</b>	<b>Cánula nasal</b>	<b>Venturi</b>	<b>Máscara reservorio</b>
<b>FiO<sub>2</sub></b>	28-45%	24-60%	90%
<b>Flujo operativo</b>	1-6 L/min	5-10 L/min	>10 L/min
<b>Aerosolización</b>	1 L/min: 66 cm 5 L/min: 100 cm	40%: 33 cm	12 L/min: <10 cm

## **2. ESTRATEGIAS DE SOPORTE VENTILATORIO NO INVASIVAS.**

### **2.1 Oxigenoterapia.**

La entrega de oxígeno dependerá no solo de la fracción inspirada (FiO<sub>2</sub>) indicada, sino de las condiciones ventilatorias del paciente, su volumen tidal, volumen minuto y pico flujo inspiratorio. Estará indicada, aunque no haya disnea ni esfuerzo respiratorio excesivo, si hay hipoxemia.

Todas las estrategias de oxigenación con cánula nasal o mascarilla son capaces de generar aerosoles, un inconveniente a tomar en cuenta para el personal de salud. La selección de cánulas o mascarillas dependerá de los recursos disponibles, pero deben recordarse las ventajas y limitaciones de cada método.

### **2.2 Manejo de hipoxemia aguda significativa.**

La persistencia de hipoxemia a pesar de la oxigenoterapia obliga a valorar métodos de administración con alto flujo o con asistencia de presión. Para valorar la severidad de la hipoxemia se puede recurrir a la información de la Tabla 3 (NHLBI)<sup>2</sup>:

**Tabla 3**

<b>Clasificación de la severidad de la hipoxemia</b>		
<b>Grados</b>	<b>Índice PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	<b>Índice SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>
<b>Normal</b>	>300	>315
<b>Hipoxemia</b>	<300	<315
<b>Lesión pulmonar aguda</b>	300-200	315-236
<b>SDRA</b>	<200	<236

Si la relación  $PaO_2/FiO_2$  es menor de 200 la hipoxemia es severa y, en especial si hay taquipnea y uso de músculos accesorios de la respiración, se justifica un ensayo o reto con alguna de las siguientes alternativas, capaces de entregar  $FiO_2$  cercanas al 100%:

- Cánula nasal de alto flujo (CNAF);
- Presión positiva continua en vías aéreas (CPAP);
- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

Estos retos pueden durar 30-60 minutos, bajo monitoreo de saturación y gasométrico, el objetivo es evitar la intubación endotraqueal.

### **2.2.1 Cánula nasal de alto flujo.**

- Las CNAF requiere menos mantenimiento que la ventilación mecánica invasiva o no invasiva y puede proporcionar  $FiO_2$  cercana al 100% pero, además, puede dar soporte con presión positiva al final de la espiración (PEEP), en un rango hasta 5  $cmH_2O$ , dependiendo de la tasa de flujo y de cuán ajustada este la cánula a nariz del paciente; estas presiones generan reclutamiento alveolar y reducen, por tanto, los desbalances ventilación-perfusión.
- Otra ventaja es que genera espacio muerto anatómico, reduciendo así el trabajo respiratorio, y el lavado del  $CO_2$  del espacio muerto anatómico podría colaborar con disminuir la  $PaCO_2$ .
- Este tipo de soporte no invasivo es reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento de pacientes con COVID-19, para la preoxigenación antes de la intubación o para el apoyo ventilatorio no invasivo con un seguimiento estrecho del deterioro clínico en pacientes seleccionados con insuficiencia respiratoria hipoxémica.
- Se debe iniciar con altos flujos (30-40 L/min) La distancia alcanzada por los aerosoles es de  $17.2 \pm 3$  cm a pesar de flujos tan altos como 60 L/min, siempre cuando la posición de la cánula sea óptima.

### **2.2.2 CPAP.**

La presión positiva continua es de utilidad en COVID-19 hipoxémico porque, aunque no aporta soporte inspiratorio, puede reducir los *shunts*. Se pueden emplear *helmets* (menor riesgo de dispersión) o máscaras oronasales convencionales sin puertos exhalatorios y filtros HEPA (filtros de alta eficiencia de filtrado de partículas). Comenzar con

PEEP/EPAP (presión positiva espiratoria) entre 10-14 cmH<sub>2</sub>O con FiO<sub>2</sub> de 60% y monitorizar cercanamente.

### **2.2.3. Ventilación mecánica no invasiva (VMNI).**

- Está indicada en pacientes sin indicación inminente de intubación orotraqueal, o sin disponibilidad para ofrecerle un tratamiento invasivo.
- El paciente deberá estar consciente y hemodinámicamente estable, libre de falla multiorgánica y será monitorizado en unidades de cuidados intermedios o intensivos.
- La VMNI con máscara tipo *Total Face*, con circuito simple ventilado con una IPAP a 10 cmH<sub>2</sub>O/EPAP 5 cmH<sub>2</sub>O genera dispersión de aerosoles hasta 60 cm. Cuando la IPAP se incrementa a 18 cmH<sub>2</sub>O se alcanza una dispersión de 81 cm.
- Es ideal realizar VMNI con equipos que permitan conexión a circuito doble rama, circuitos cerrados sin puertos exhalatorios y máscaras con codo azul (tipo *Total Face*), idealmente la interfaz sería tipo *helmet*. Se debe titular la presión de soporte (PS) valorando el volumen tidal para evitar sobredistensión pulmonar y lesión inducida por ventilación mecánica. (Objetivo de tidal exhalado: <9 ml/kg). No emplear valores superiores a 5 cmH<sub>2</sub>O de PS como norma general. Solo los equipos de flujo continuo con doble tubuladura son capaces de proporcionar FiO<sub>2</sub>>80%. El factor limitante para la terapia con CPAP y VMNI es el confort y capacidad de tolerancia del paciente.
- La persistencia de altos volúmenes corrientes en un paciente con VMNI también podría producir injuria pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI × VMNI).

Todas estas modalidades de soporte no invasivo pueden ser realizadas con el paciente en posición prono. Algunos pacientes en el periodo muy temprano de COVID-19 desarrollan atelectasias, generando un círculo vicioso de mayores zonas de colapso, mayor hipoxemia y mayor trabajo muscular. Desde el inicio, se puede prevenir que estos pacientes entren es círculo vicioso colocándoles rápidamente algún tipo de soporte no invasivo en posición prono.

Debe procederse a la intubación orotraqueal en el caso de que se presenten predictores de falla del soporte no invasivo):

- Deterioro de la saturación;

- Uso continuo de músculos accesorios;
- Volumen tidal espirado mayor a 9,5 ml/kg, (podría generar VILI en el caso de uso de VMNI);
- Deterioro de sensorio.

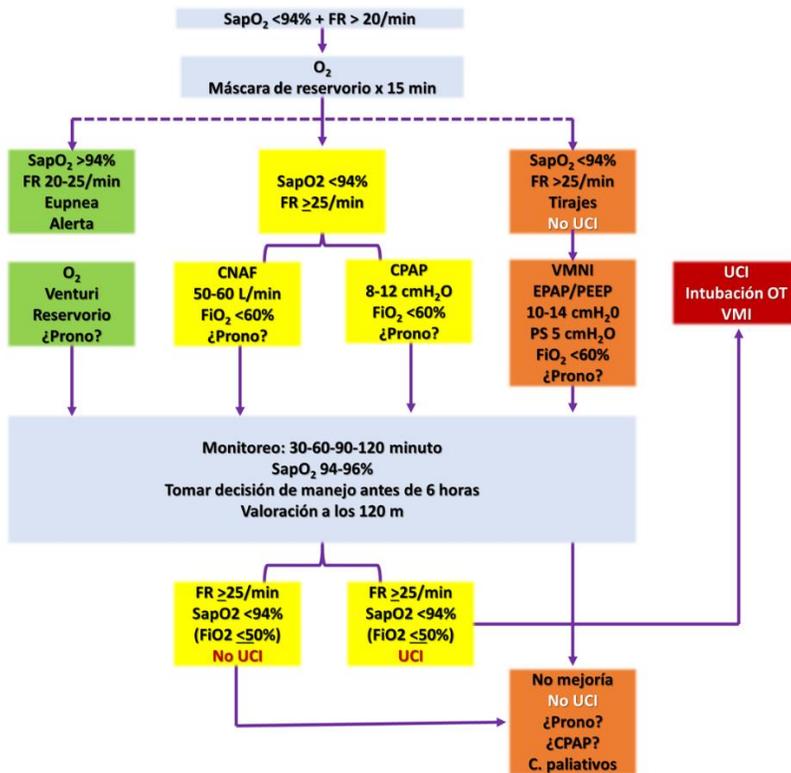
En estos casos se requerirá de estrategias ventilatorias invasivas.

### **3. ESTRATEGIAS INVASIVAS DE SOPORTE VENTILATORIO.**

Muchas de las decisiones a tomar si se inicia ventilación mecánica invasiva dependen del fenotipo de la lesión pulmonar. En el fenotipo L (una vez más, se sugiere consultar la Sección II, Capítulo 5, para la descripción de los fenotipos de lesión pulmonar en COVID-19) hay vasoconstricción hipóxica y shunts elevados; en estos casos deberían usarse valores bajos de PEEP porque hay buen volumen aéreo pulmonar, de modo que debería prestarse especial atención a la perfusión. La PEEP alta y la pronación solo parecen mejorar la oxigenación de modo aparente o transitorio, pero sin capacidad de reclutamiento, tan solo modificando la perfusión aparente o transitoriamente, pero en realidad no reclutan, simplemente cambian perfusión pulmonar. Es importante elegir la PEEP más baja posible, un tidal no estrictamente limitado y una frecuencia respiratoria no mayor de 20/min. La PEEP alta compromete el retorno venoso a cámaras derechas y se requiere de ajustes de precarga.

En el fenotipo H el comportamiento semeja más al del distrés clásico. Muchos de estos pacientes tuvieron excesivo trabajo respiratorio por varios días (lesión autoinducida), a menudo con CPAP o VMNI sostenidas por tiempo excesivo (VILI), sufriendo de lesión autoinducida. Estos pacientes se benefician con pronación y PEEP ligeramente más elevado, siempre con cercana vigilancia de saturación de SpO<sub>2</sub> y/o PaCO<sub>2</sub>. Una PaCO<sub>2</sub> por encima de 50 mmHg, indica hipoventilación severa por una estrategia de ventilación mecánica, pero podría suceder también en casos de atelectasias por reabsorción.

El proceso que lleva de la evaluación inicial a la toma de decisiones definitivas de manejo ventilatorio se muestra en forma de algoritmo en la Figura 1.



**Figura 1.** Algoritmo de manejo del paciente con neumonía hipóxica. Abreviaturas detalladas en el texto.

Deben evitarse las técnicas que generan riesgo de aerosolización durante la presión positiva, como las desconexiones del circuito o el uso de broncodilatadores en nebulización. Se desaconseja el uso de humidificación activa porque predispone a la aerosolización de partículas. Para la humidificación es recomendado el uso de HMEF (intercambiador y filtro de calor y humedad).

Es importante aclarar que una decisión a considerar con extremo cuidado es la necesidad de traqueostomía. Es controversial definir el momento apropiado: El paciente debería estar estable y, según algunos autores, debería disponerse ya de estudios moleculares negativos y no antes de 14 días de ventilación invasiva. Factores como las comorbilidades y pronóstico después de traqueostomía no han sido valorados a satisfacción<sup>3</sup>. Quizá el mayor problema a considerar sea el

elevado riesgo de generación de aerosoles que conlleva el procedimiento.

Los procedimientos de destete para pacientes que responden favorablemente a la terapia no invasiva dependen de una evidente reducción del trabajo respiratorio con persistencia de una  $SaO_2 >92\%$ . Después de 48 horas de estabilidad se puede considerar la reducción progresiva de oxígeno y, eventualmente el retiro del CPAP para las comidas. Eventualmente se ordenarán períodos de desconexión y se indicará oxigenoterapia convencional cuando la  $FiO_2$  sea  $<40\%$  sin hipoxemia. Se ha planteado como primordial el papel de la fisioterapia y de la rehabilitación pulmonar (ver Sección V, Capítulo 26) para acelerar la mejoría clínica y el proceso del alta, con menos secuelas, en especial de aquellos que han requerido de ventilación mecánica<sup>4</sup>.

## REFERENCIAS.

1. Vega ML, Siroti C, Montiel G, Toledo A, Franceschini C, Martínez-Fraga A, Vargas-Ramírez L, Carrillo JL, Torres-Fraga M. Recomendaciones para el Manejo No Invasivo e Invasivo de la Insuficiencia Respiratoria Hipoxémica de Novo COVID-19. *Revista Americana de Medicina Respiratoria. Suplemento especial COVID-19:68-96 ISSN 1852-236X.*
2. Ramírez Prieto MT, Moreno-Zabaleta R, García Romero de Tejada JA. Neumonía COVID-19. ¿Qué aporta el soporte ventilatorio? Revisión de una cohorte de pacientes atendidos en un hospital de segundo nivel [COVID-19 Neumonía. What Does Ventilatory Support Offer? Review of a Cohort of Patients Treated in a Second Level Hospital] [published online ahead of print, 2020 Sep 11]. *Open Respiratory Archives.* 2020;doi:10.1016/j.opresp.2020.07.004
3. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Calvo-Henríquez C, et al. Systematic review of international guidelines for tracheostomy in COVID-19 patients. *Oral Oncol.* 2020;108:104844. doi:10.1016/j.oraloncology.2020.104844.
4. Battaglini D, Robba C, Caiffa S, et al. Chest physiotherapy: An important adjuvant in critically ill mechanically ventilated patients with COVID-19. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;282:103529. doi:10.1016/j.resp.2020.103529.



**Elizabeth Hirschhaut-Schor.**  
**Carmen Julia Delgado-Mosquera.**

## **1. INTRODUCCIÓN.**

La pandemia de la COVID-19 ha causado grandes estragos en la humanidad, pero para la ecografía pulmonar (ECO-P) ha servido de catapulta, resumiendo en algunos meses el esfuerzo de 30 años del Dr. Lichtenstein. Diferentes especialidades médicas y quirúrgicas, incluyendo cardiólogos, neumólogos, intensivistas, anestesiólogos, radiólogos, ecografistas y médicos de atención primaria, general y comunitaria entre otros, se han visto en la necesidad de aprender rápidamente esta técnica para optimizar el abordaje de pacientes con COVID-19. Hemos aprendido en estos meses que la enfermedad es multisistémica, altamente contagiosa y que afecta primordialmente al pulmón; su diagnóstico se basa en aspectos clínicos, de laboratorio e imagenológicos. Los estudios de imágenes incluyen 3 técnicas: la radiografía de tórax (RxT), la tomografía de tórax de alta resolución (TACAR) y la ECO-P, que ha surgido como técnica emergente<sup>1</sup>. Se discutirá en este capítulo la evidencia científica para la utilización de la ECO-P en COVID-19, los aspectos técnicos y de bioseguridad, los patrones ecográficos presentes y las aplicaciones de la técnica en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de esta enfermedad.

## **2. EVIDENCIA CIENTÍFICA.**

La técnica imagenológica más usada durante esta pandemia es probablemente La RxT, sobre todo en Latinoamérica; es la que aparece en la mayor parte de los algoritmos diagnósticos. La imagen radiológica se caracteriza por opacidades tenues bilaterales en 75% de los pacientes<sup>2</sup>, parcheadas, confluentes o en forma de bandas, o

consolidaciones de distribución periférica y predominantes hacia las zonas medias e inferiores, hallazgos que deben ser correlacionados con la clínica del paciente<sup>3</sup>. Estas alteraciones aparecen en forma tardía en la enfermedad, en la fase temprana la RxT podría ser normal<sup>4</sup>. Su sensibilidad se estima alrededor de 59%, de tal manera que más del 40% de los pacientes con COVID-19 tienen una RxT no diagnóstica. Además, es una técnica poco específica, cuyos hallazgos pueden corresponder a una variedad de patologías pleuropulmonares.

La TACAR es el estudio radiológico más detallado del pulmón. Entre los patrones tomográficos característicos para COVID-19 podemos destacar:

- Opacidades en vidrio esmerilado: atenuación del pulmón que permite visualizar la arquitectura pulmonar subyacente.
- Engrosamiento septal.
- *Crazy paving*: engrosamiento de los septos inter e intralobulillares sobre un fondo de vidrio esmerilado.
- Consolidaciones: atenuaciones del pulmón que no permiten visualizar la arquitectura pulmonar subyacente.
- Distribución característica: periférica, multifocal, bilateral, heterogénea, ápico-basal de predominio posteroinferior<sup>5</sup>.

La presencia de derrame pleural, linfadenopatías o ausencia de opacidades en vidrio esmerilado es inusual. Los hallazgos tomográficos suelen ser evidentes a partir del 3er. día de aparición de los síntomas. Adicionalmente, la TACAR tiene una serie de ventajas:

- “Patrón oro” para alteraciones pleuropulmonares.
- Alta sensibilidad, que se estima alrededor de 94-96% de los pacientes hospitalizados que presentan anormalidades tomográficas, aunque con una especificidad de 38%, ya que los hallazgos tomográficos pueden corresponder a diferentes patologías pleuropulmonares.
- Sirve como método de cribado, habiéndose usado en China como técnica diagnóstica cuando hubo déficit de la prueba molecular de laboratorio Reacción de Cadena de Polimerasa (PCR)
- Es útil en pacientes con PCR negativo<sup>6</sup>.

Estos métodos radiológicos tienen, sin embargo, una serie de desventajas, en el contexto de COVID-19:

- Requieren traslado a las salas radiológicas: esto aumenta la exposición del personal al contagio, contaminación de las áreas de tránsito y de la Unidad de Radiología, que requiere limpieza adecuada posterior a la retirada del paciente.
- Exposición a radiación ionizante.
- La TACAR es costosa y de accesibilidad reducida en países con recursos limitados.
- Son estudios poco específicos.
- Consumen tiempo, generando un retardo en el diagnóstico.
- Pueden dar resultados negativos en las fases tempranas.
- Generan congestión en las Salas de Radiología.
- Su uso se encuentra limitado en poblaciones especiales (niños y embarazadas).

Adicionalmente, los consensos de diferentes sociedades de radiología como la Sociedad Americana de Radiología, Sociedad de Radiología Torácica, Sociedad de Radiología de Norteamérica, Sociedad Fleischner y el Consenso Internacional Pediátrico para COVID-19 sobre Imagen Torácica, debido a la alta transmisibilidad recomiendan: *“No utilizar la TACAR como método diagnóstico inicial para COVID-19”*<sup>7,8,9,10,11,12</sup>.

Algunas de estas sociedades, inclusive, limitan el uso de la RxT en COVID-19 como método diagnóstico inicial<sup>11</sup>.

Ante este panorama surgen las siguientes interrogantes:

- ¿Cuál es la correlación de la ECO-P con las otras técnicas radiológicas en COVID-19?
- ¿Será la ECO-P la técnica de elección en COVID-19?

La utilización de la ECO-P se encuentra justificada desde la publicación del Consenso Internacional de Expertos en Ecografía Pulmonar del 2012 liderado por los doctores Volpicelli y Lichtenstein, que validan esta técnica para evaluación pulmonar como complementaria a la RxT y TACAR<sup>13</sup>, basándose en las investigaciones pioneras del Dr. Lichtenstein en las cuales se señala la superioridad de la ECO-P con respecto a la RxT y la auscultación y a los estudios comparativos entre ecografía de

pulmón y TACAR, que equiparan los dos métodos para las diferentes patologías pleuropulmonares<sup>14,15,16</sup>. Surge entonces la ECO-P como técnica emergente, dada la distribución periférica de COVID-19 que la hace apta al ojo ecográfico, la alta sensibilidad del método y una serie de ventajas en el contexto de COVID-19:

- Ser realizada a la cabecera del paciente, lo que favorece un rápido abordaje diagnóstico y terapéutico;
- Estudios de corta duración (no deben sobrepasar los 10 minutos), para reducir el tiempo de exposición;
- El operador y el tratante son la misma persona, limitando la exposición a otros miembros del equipo de salud;
- Los hallazgos ecográficos son precoces, lo que determina su utilidad en las fases tempranas de la enfermedad;
- Útil en el *triage* domiciliario, minimizando el contagio en áreas hospitalarias;
- Acceso remoto a través de la tele-robótica.

Además de sus evidentes ventajas prácticas, la ECO-P tiene una serie de ventajas técnicas:

- No invasiva;
- No genera radiación ionizante;
- Es económica;
- Amplia disponibilidad;
- Se puede realizar en cualquier paciente y en cualquier ambiente;
- Repetible y reproducible (con fines de monitoreo);
- Curva de aprendizaje corta;
- Útil en poblaciones especiales (niños y embarazadas);
- Variabilidad inter e intraobservador menor del 5%;
- Sólida base científica.<sup>17,18</sup>

En PubMed había más de 4,000 publicaciones sobre el tema a noviembre del 2020. Estas publicaciones se pueden agrupar en 5 categorías: generales, comparativas, asociadas al uso en pandemias, publicaciones de los maestros de la técnica y de las sociedades científicas.

- **Evidencia en pandemias.**

COVID-19 no es la primera pandemia en la que se utiliza la ECO-P, también se ha descrito en las pandemias de Influenza A H1N1 (2009) y H7N9 (2014)<sup>19,20,21</sup>.

- **Publicaciones generales.**

En este renglón se han agrupado la mayor parte de las publicaciones sobre ECO-P y COVID-19, que abarcan cartas al editor, reporte de casos, experiencias personales o de centros hospitalarios, revisiones, recomendaciones, opiniones y propuestas diversas. Las publicaciones iniciales se presentaron como cartas al editor y experiencias personales con pocos casos, pero en la medida que avanza la pandemia las publicaciones se hicieron más robustas, con presentaciones de experiencias hospitalarias de un centro o varios centros y un mayor número de casos<sup>22,23,24,25</sup>. Dentro de estas publicaciones algunas sugieren que la Ecografía Pulmonar reemplace al estetoscopio, la RxT y la TACAR<sup>26,27</sup>. Otro grupo recomienda la utilización de la EP en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con COVID-19 en diferentes escenarios clínicos<sup>28,29,30</sup>.

- **Estudios comparativos.**

Se han equiparado ECO-P y TACAR,<sup>31,32,33,34</sup>. En la publicación del Grupo Chino de Ultrasonido Crítico se determina que para cada patrón tomográfico hay un patrón ecográfico y que la ECO-P suministra información precoz en la enfermedad, demostrando su utilidad en la fase temprana<sup>35</sup>.

- **Publicaciones de los maestros de la ECO-P.**

Gargani, Soldati, Lichtenstein y Volpicelli reportan la utilidad de la técnica con sus experiencias<sup>36,37,38,39</sup>. Volpicelli describe los diferentes patrones ecográficos en COVID-19 y reporta un nuevo signo ecográfico característico en COVID-19, el “*light beam*” o “*haz de luz*”.

- **Publicaciones de las Sociedades Científicas.**

Se refiere a consensos, recomendaciones, infografías y videos sobre la utilidad de la ECO-P en COVID-19. Las sociedades científicas latinoamericanas como SISIAC (Sociedad de Imágenes de la Sociedad Interamericana de Cardiología) publicó en abril del 2020 un video

educativo “Guía Rápida de Ecografía Pulmonar en COVID-19” la y SAC (Sociedad Argentina de Cardiología) una guía de ECO-P en COVID-19 para el cardiólogo<sup>40,41</sup>. Sociedades europeas han publicado recomendaciones, como (SEPAR Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), SEMG (Sociedad Española de Medicina General), SERAM (Sociedad Española de Radiología Médica)<sup>42,43</sup>. Las sociedades británicas como ICS (Sociedad de Medicina Crítica) y SAM (Sociedad de Medicina de Emergencia) presentaron una infografía para utilización de ECO-P en COVID-19, en triage y en pacientes COVID-19 con comorbilidades asociadas<sup>44,45</sup>. Las sociedades asiáticas como la China, bajo la supervisión del Instituto de Salud de China, publicaron un consenso recomendando la utilización de la ECO-P en COVID-19<sup>46</sup>.

La información hasta el momento publicada permite responder afirmativamente las dos interrogantes iniciales, **SÍ** hay correlación entre el ECO-P y los otros métodos diagnósticos de imagen en COVID-19, y **SÍ** pudiera ser el método de elección.

### **3. ASPECTOS TÉCNICOS.**

Se discutirán los aspectos relativos a quién debe hacer el estudio, cuál cual modalidad de imagen utilizar y los *presets* del equipo, cuál debe ser la posición del paciente, cuál transductor usar y cómo orientarlo, así como qué modelo torácico emplear para la descripción de los hallazgos ecográficos<sup>47</sup>.

- **¿Cuál transductor?**

Esta técnica utiliza una gran gama de transductores, los más utilizados son el convexo y el sectorial (por el cardiólogo). El transductor lineal es útil para detallar la línea pleural y en población pediátrica, pero su limitación estriba en la poca penetración de la onda ultrasónica. Lichtenstein propone el transductor microconvexo como transductor universal por su utilidad en la realización de ECO-P, cardíaca y vascular. Sin embargo, de escoger un transductor, el cardiólogo puede utilizar el sectorial o cardiológico, que proporciona una imagen ecográfica adecuada, aunque con poca resolución de las estructuras superficiales del tórax. En COVID-19 se debe escoger un solo transductor y retirar del

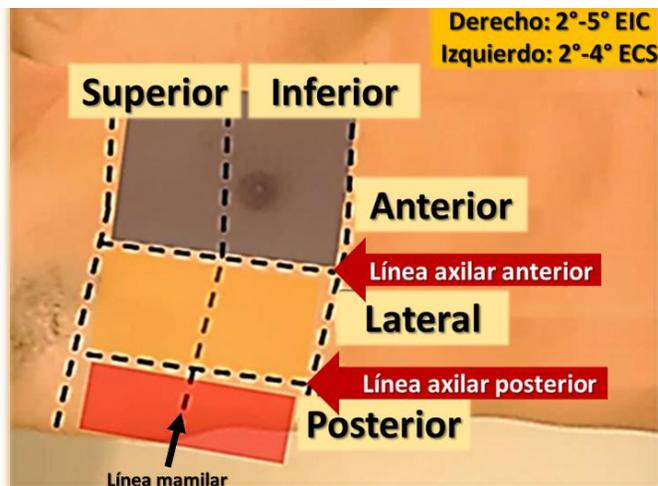
carro de transporte los demás transductores y accesorios que no serán utilizados para evitar la contaminación de estos.

- **¿Cuál es la modalidad de imagen?**

El Modo B es el más prevalente, le siguen el modo M y el Doppler-color; ocasionalmente se utiliza el Doppler de Amplitud y Espectral. En COVID-19 se procurará utilizar una sola modalidad, el Modo-B, para evitar obtener imágenes innecesarias que prolonguen el tiempo del estudio.

- **¿Qué modelo torácico se utiliza?**

El tórax se divide en regiones o puntos precisos donde se coloca el transductor para la descripción de los hallazgos ecográficos. Se disponen de varios modelos, que van desde 4 a 14 regiones, o desde 3 hasta 72 puntos de exploración. El modelo más práctico es el de 12 regiones, 6 por cada hemitórax. Utilizando como referencia las líneas axilares anterior y posterior se divide cada hemitórax en regiones anteriores, laterales y posteriores; adicionalmente, con la línea mamilar y subescapular se dividen estas en superiores e inferiores (Figura 1). La exploración en COVID-19 debe extenderse desde la línea paraesternal hasta la paravertebral, con énfasis en las regiones posteroinferiores, en las cuales se ha descrito los hallazgos ecográficos iniciales.



**Figura 1. Ubicación por Regiones: Modelo de 6 Regiones.** Cada hemitórax se divide en 3 regiones: anterior, lateral y posterior, utilizando los espacios intercostales y las líneas axilares anterior y posterior como referencia. Adicionalmente cada región se divide en superior e inferior utilizando la línea mamilar.

### 3.4 ¿Qué orientación debe tener el transductor?

El transductor inicialmente se coloca en sentido longitudinal, paralelo al eje axial del cuerpo, con la muesca de orientación hacia la cabeza, perpendicular a las costillas y a la línea pleural. De esta manera se logran ubicar las referencias anatómicas que se deben reconocer en la imagen. Adicionalmente se debe tener en cuenta la marca de orientación de la pantalla, que al igual que en los estudios cardiológicos, se mantiene convencionalmente del lado derecho, para realizar la evaluación cardiopulmonar con la mínima manipulación del equipo. Con este abordaje las estructuras tienen la siguiente orientación: las superficiales se visualizan en la parte superior de la pantalla y las craneales hacia la derecha. Una vez ubicadas las estructuras anatómicas referenciales se puede girar el transductor en sentido horario para obtener una vista oblicua o transversal, en la cual las estructuras tienen la siguiente orientación: las superficiales en la parte superior de la pantalla y las más a la izquierda del lado derecho de la pantalla (Figura 2).



**Figura 2.** Ubicación de estructuras según orientación del transductor en la pantalla del equipo de ecografía.

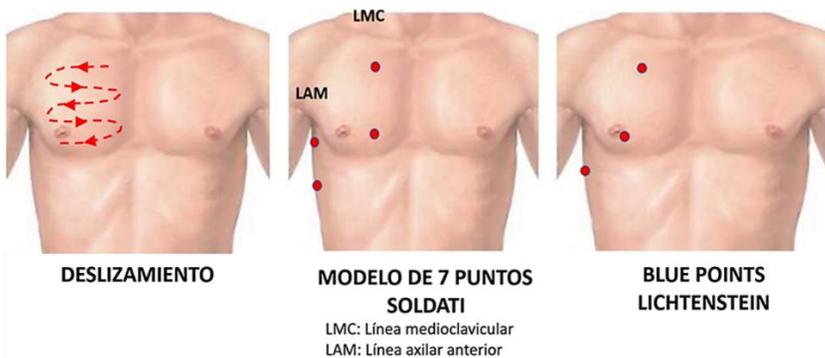
### 3.5 ¿Como realizar la exploración?

Se dispone de 2 opciones:

- Técnica de puntos precisos, ubicados de acuerdo con el protocolo escogido
- Técnica de deslizamiento por los espacios intercostales

Se prefiere este último método para no obviar ninguna área del tórax, que en COVID-19 las lesiones tienen una distribución parcheada. Con la

técnica del deslizamiento se inicia la exploración en la región ínfero posterior y se asciende hasta los vértices. Le sigue la región inferolateral hasta la axila. Las regiones anteriores se evalúan en el lado derecho desde el segundo hasta el quinto espacio intercostal y, en el lado izquierdo, desde el segundo hasta el cuarto espacio intercostal (Figura 3). En COVID-19 todas las regiones se exploran con el operador ubicado en la parte posterior del paciente.



**Figura 3.** Exploración del tórax por técnica del deslizamiento o puntos precisos en los espacios intercostales.

### 3.6 ¿Posición del paciente?

El estudio se puede realizar con el paciente en posición erecta, decúbito o sedestación. La espalda del paciente debe estar orientada hacia el equipo y el operador para minimizar la exposición. Se prefiere la posición de sedestación si la estabilidad del paciente lo permite y se flexiona el brazo ipsilateral al hemitórax a explorar, colocando la mano en la región occipital o colocando por delante del paciente una mesa de apoyo para los miembros superiores. Esta maniobra amplía los espacios intercostales y libera la región axilar para facilitar su exploración (Figura 4). En caso de utilizar la posición en decúbito dorsal, por inestabilidad del paciente, imposibilidad para la movilización o preferencia del operador, se exploran las regiones anterolaterales y la zona externa de la región posterior, extendiendo el brazo ipsilateral hacia el lado contrario. En caso de que el paciente se encuentre en posición prona las áreas de exploración se limitaran a las regiones posteriores y laterales (Figura 5).



**Figura 4.** Posición del paciente para exploración en sedestación.



**Figura 5.** Exploración del tórax por técnica del deslizamiento en región posterior, lateral y anterior.

### 3.7 ¿Preset a utilizar?

Se usará el *preset* de pulmón si lo dispone el equipo. De no disponerse, puede utilizarse el *preset* de abdomen o cardíaco, tomando en cuenta los siguientes aspectos:

- Ubicación del foco: a 2 cm, o correspondiente a la línea pleural;
- Ganancia: entre 50 y 70 db (decibeles);
- Eliminación de filtros y armónicas;
- Profundidad: entre 8 a 12 cm, aproximadamente

### 3.8 ¿Quién debe realizar ecografía pulmonar?

En COVID-19 este estudio debe realizarlo el sanitario que lo necesite. Ya muchas especialidades médicas y quirúrgicas como cardiología, neumología, anestesiología, emergenciológica, medicina crítica, medicina interna, pediatría, radiología, ecografía, cirugía de tórax y cirugía general han incorporado esta técnica como parte de su arsenal diagnóstico. En esta pandemia los médicos de atención de primera línea como médicos comunitarios, de familia, generales han tenido que

aprender esta técnica para optimizar el abordaje de los pacientes y la han incorporado a su práctica diaria, que quedará más allá de la pandemia.

#### **4. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.**

En relación con los aspectos de bioseguridad, para realizar ECO-P se debe mantener protección a tres niveles:

- PERSONAL SANITARIO;
- EQUIPO;
- PACIENTES: Estos deberán portar mascarillas durante todo momento.

##### **4.1 Personal Sanitario.**

En pandemia todos los pacientes deben ser considerados COVID-19 sospechosos. Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos:

- No realizar ECO-P durante procedimientos que genere aerosoles
- Estudio enfocado, de corta duración, programado
- Un solo operador
- No realizar actividades académicas en el área de estudio
- Uso del equipo especial de protección para microgotas que incluye: gorro, máscara FFP2 o N95, máscara facial, bata impermeable de manga larga, protector ocular hermético, guantes desechables (uno o dos pares de acuerdo con las indicaciones de cada sociedad). Este equipo puede usarse en las áreas de emergencia, unidades de ecografía o áreas de consulta. En áreas de terapia intensiva, quirófano y cuidados intermedios respiratorios debe ser reemplazado por un equipo de protección de aerosoles, que incluye adicionalmente uniforme quirúrgico, bata quirúrgica impermeable cerrada, botas dobles, guantes dobles y mascarilla quirúrgica adicional<sup>48,49</sup>.

##### **4.2 Protección del equipo.**

- Asignar un equipo al área COVID-19, de ser posible;
- Equipos de bolsillo, inalámbricos, fáciles de proteger;
- Protección con cubiertas plásticas o *film* plásticos;

- Gel individual o en inyectoras prellenadas;
- Uso de viricidas entre pacientes;
- Uso de desinfectantes para el transductor de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.

## 5. IMAGEN ECOGRÁFICA.

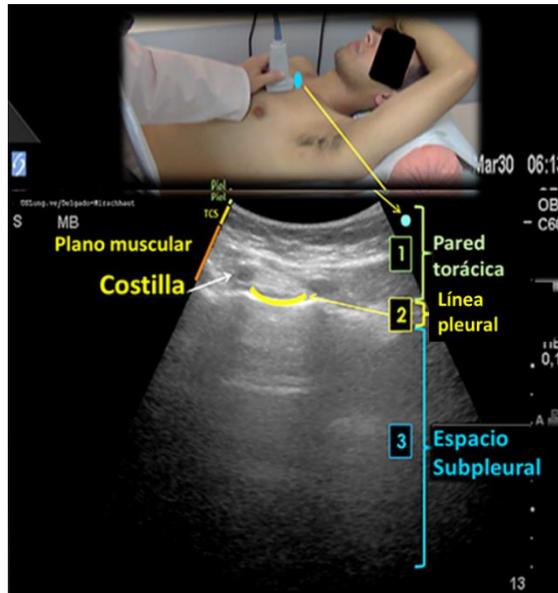
Al colocar el transductor en las regiones superiores o anteriores del tórax se obtiene una imagen en la cual hay que reconocer 3 áreas:

- **Estructuras superficiales del tórax:** Piel, tejido celular subcutáneo, plano muscular. En el plano muscular se ubican las costillas, referencia anatómica en la imagen, que se visualizan como una línea hiperecogénica que deja sombra acústica posterior. Trazando una línea por el reborde costal, entre 0.5 a 1 cm. en profundidad se distingue la línea pleural (Figura 6).
- **Línea Pleural:** es la primera línea hiperecogénica continua después del plano de las costillas, es lisa, delgada (no debe medir más de 2 mm), y dinámica porque está formada por la pleura parietal fija y la pleura visceral. Esta última realiza desplazamientos craneocaudales con la respiración y le dan a la línea pleural un aspecto chispeante o abrigantado que la diferencia de las otras líneas horizontales de la imagen, denominado *Signo del deslizamiento*. La presencia de este signo indica que las pleuras contactan, que el paciente respira o ventila y que no hay obstáculos entre las pleuras que impidan el desplazamiento entre sí.

Es importante identificar la línea pleural con seguridad y para ello se describen dos signos que facilitan la ubicación anatómica de esta:

- **Signo del Murciélago:** usando el transductor convexo, se forma con la unión de los rebordes costales con la línea pleural, que dibuja la silueta de un murciélago (Figura 7, panel izquierdo).
- **Signo del Avestruz:** usando un transductor lineal, las costillas remedan los ojos de un avestruz y la línea pleural el pico (Figura 7, derecha).

- Espacio subpleural: inmediatamente subyacente a la línea pleural, enmarcado entre los bordes de las sombras acústicas de las costillas. Dependiendo de la composición de esta área, si predomina el aire, que es lo habitual, se verán artefactos, si predomina el líquido como en un pulmón enfermo, se verán imágenes reales.



**Figura 6.** Imagen Ecográfica obtenida con transductor convexo perpendicular al arco costal: Obsérvense las primeras 3 áreas a identificar: 1: Pared torácica, 2: Línea Pleural, 3: Espacio subpleural.



**Figura 7.** Ubicación anatómica de la línea pleural. Izquierda: Signo del murciélago (transductor convexo). Derecha: Signo del avestruz (transductor lineal).

En COVID-19 se deben reconocer 3 patrones ecográficos, a describir en las siguientes subsecciones.

### 5.1 Patrón de Pulmón Aireado/Seco o Patrón A.

Este es el que se visualiza en un pulmón normal con composición de 99% de aire en el espacio subpleural, visualizándose artefactos<sup>50</sup>. Se identifica por:

- Deslizamiento pleural
- Presencia de líneas A.

Las líneas A son artefactos horizontales que se forman por reverberación de la línea pleural. Cuando se insona la pared torácica y las ondas ultrasónicas interactúan con la interfase línea pleural-aire, se reflejan en su totalidad, rebotan contra el transductor y determinan la formación de este artefacto. Las líneas A se caracterizan por ser paralelas a la línea pleural, se desvanecen en la profundidad y son equidistantes, se repiten en el espacio subpleural manteniendo la misma distancia que hay entre la piel y la línea pleural (Figura 8).



Figura 8. Líneas A (flechas amarillas grandes).

La presencia de este patrón en un paciente con COVID-19 sin insuficiencia respiratoria indica:

- Que no hay afectación intersticial.
- Es un criterio para observación domiciliaria.
- Es un criterio de mejoría en pacientes convalecientes.

Si el paciente presenta insuficiencia respiratoria hay que plantear como diagnósticos adicionales enfermedades con atrapamiento de aire como asma en crisis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) descompensado o tromboembolismo pulmonar sin infarto.

## 5.2 Patrón de Pulmón Húmedo, Síndrome Intersticial o Patrón B.

En este patrón predomina el aire, por lo que se visualizaran artefactos, pero hay algo más de líquido que en el anterior y el artefacto será diferente. Presenta 95% de aire y 5% de líquido. Se tipifica por la presencia de Líneas B (ver Figura 9).

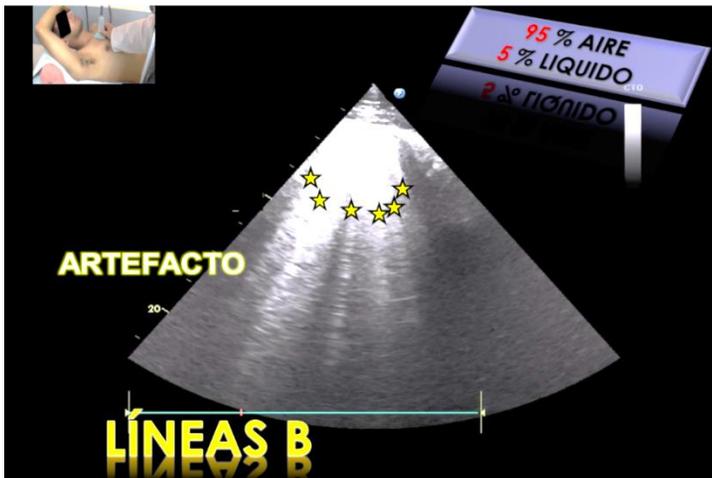


Figura 9. Líneas B (estrellas).

Cuando se insona la pared torácica y la onda ultrasónica interactúa con la interfase línea pleural, el líquido contenido en el espacio intersticial y el aire alveolar que lo rodea, penetra un poco más allá de la línea pleural, y al rebotar contra el aire alveolar se producen una serie de

reflexiones en el espacio intersticial, que determinan otro artefacto de reverberación, las líneas B, que presentan 6 características:

- Son artefactos verticales;
- Se inician en la línea pleural;
- Llegan hasta el final de la pantalla sin desvanecerse;
- Dan aspecto de “rayos láser”;
- Ocultan las líneas A;
- Son dinámicas, porque se mueven con el deslizamiento (Figura 9).

### **Diagnóstico del síndrome intersticial.**

Este concepto ecográfico fue acuñado por el Dr. Lichtenstein en 1997. Para definir al síndrome intersticial se requieren 3 requisitos:

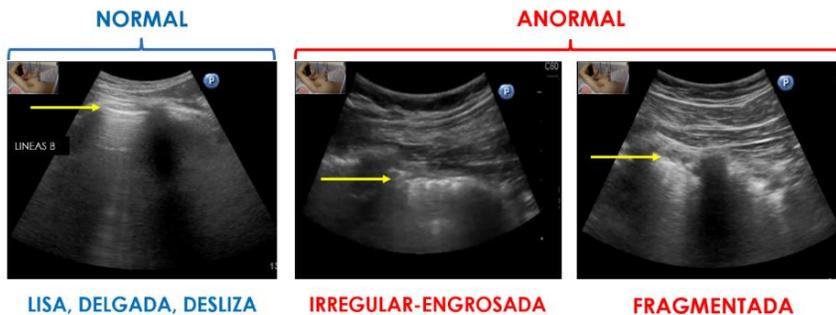
- Tres o más líneas B;
- En un mismo espacio intercostal y
- Valoradas con un abordaje longitudinal.

Una vez diagnosticado el síndrome intersticial debe caracterizarse y cuantificarse.

### **Caracterización del síndrome intersticial.**

Se basa en cuatro parámetros:

- Número de zonas afectadas:
  - Difuso: Afectación de 2 zonas en un hemitórax.
  - Focal: Afectación de 1 zona en un hemitórax.
- Hemitórax afectados:
  - Bilateral
  - Unilateral
- Distribución:
  - Homogéneo: el mismo patrón ecográfico en todas las áreas afectadas
  - Heterogéneo: diferentes patrones en una misma región o en regiones diferentes
- Aspecto de la línea Pleural (ver Figura 10):
  - Normal: lisa, delgada, desliza;
  - Anormal: engrosada, irregular o fragmentada (con interrupciones), sin deslizamiento.



**Figura 10.** Caracterización de la línea pleural.

La caracterización permite orientar el diagnóstico etiológico del síndrome intersticial. Si se observa un patrón difuso, bilateral, heterogéneo, con línea pleural irregular, apunta hacia el patrón de distrés respiratorio agudo (SDRA) o a COVID-19. Si se observa un patrón difuso, bilateral, homogéneo, con línea pleural lisa, orienta hacia el patrón de la insuficiencia cardíaca.

### **Cuantificación del síndrome intersticial.**

El Síndrome Intersticial se debe cuantificar. Las líneas B tienen una correlación directa con la cantidad de líquido presente, de tal manera que a mayor número de líneas B, mayor cantidad de líquido y mayor severidad. La cuantificación es cualitativa: síndrome leve, moderado o severo. Hay varios parámetros para cuantificar las líneas B, que tienen que ver con:

- El número de líneas B presentes en un espacio intercostal;
- La densidad que ocupan en el espacio subpleural;
- La separación de las líneas B en la línea pleural.

Aunque no hay ningún consenso acerca de cuál parámetro usar, se prefiere por su sencillez la separación de las líneas B en la línea pleural, de tal manera que se cuantifica en:

- **LEVE:** Líneas B separadas, que se encuentran alejadas entre sí. Se correlacionan con edema intersticial.
- **MODERADO:** Líneas B juntas, cercanas entre sí.

- **SEVERO:** Líneas B confluentes, tan cercanas que no se pueden diferenciar. También se incluye en este grupo un signo característico de COVID-19 descrito por Volpicelli, el ya citado denominado *light beam* o *haz de luz*, que es la presencia de un área de líneas B confluentes que aparecen y desaparecen en la imagen con la respiración. Las formas moderadas y severas se correlacionan con edema intersticio-alveolar (Figura 11).



**Figura 11.** Cuantificación del Síndrome Intersticial. A mayor cantidad y confluencia de líneas B mayor afectación intersticial, menor aireación, mayor cantidad de líquido.

La publicación de Zieleskiewickz señala la utilidad del ECO-P en la estratificación de la severidad en el síndrome intersticial por COVID-19<sup>51</sup>; la presencia de este patrón en COVID-19 indica:

- Neumonitis por SARS-CoV-2;
- Afectación intersticial o intersticio-alveolar (fenotipo L de Gattinoni<sup>52</sup>);
- Estratifica la severidad de la afectación;
- Detecta afectación precoz (subclínica);
- Pudiera tener valor pronóstico;
- Es un criterio imagenológico para definir el destino del paciente;
- Se correlaciona con las opacidades en vidrio esmerilado de la TACAR.

Este patrón no es exclusivo de COVID-19. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con edema cardiogénico, distrés respiratorio agudo y enfermedad intersticial pulmonar.

### **5.3 Patrón de Consolidación o Patrón C.**

Hay predominio de líquido (95%), se verán imágenes reales, tipificadas ecográficamente por el *signo del tejido*, limitadas de en profundidad por un borde difuso e irregular de la fragmentación, con imágenes hiperecogénicas puntiformes y lineales; en su interior habrá broncograma aéreo.

Cuando se insona la pared torácica y la onda ultrasónica interactúa con la interfase línea pleural-líquido, se transmite la onda, reflejando una imagen real del parénquima pulmonar, con densidad ecográfica similar a un órgano sólido, denominado “signo del tejido”. La consolidación en COVID-19 se presenta como:

- Microconsolidados subpleurales: áreas hipoeoicas subyacentes a la línea pleural
- Consolidación segmentaria o no translobar: ocupa un segmento del lóbulo pulmonar
- Consolidación translobar: ocupa un lóbulo pulmonar, que actúa como ventana acústica para la visualización del mediastino

La presencia de este patrón en pacientes con COVID-19 indica:

- Neumonía por SARS-CoV-2;
- Afectación alveolar (fenotipo H de Gattinoni);
- Mas severidad ecográfica;
- Pudiera indicar peor pronóstico;
- Criterio imagenológico para el destino del paciente a áreas de mayor cuidado;
- Se correlaciona con la consolidación tomográfica.

En la consolidación de ubicación subpleural, de aspecto triangular, con base en la línea pleural, de más de 5 mm y sin vascularización al

Doppler-color debe hacerse el diagnóstico diferencial con infarto pulmonar (Figura 12). Una vez identificados los patrones característicos de COVID-19, se debe evaluar la severidad de la enfermedad, tomando en cuenta la distribución y extensión de los patrones ecográficos.

La severidad evoluciona por patrones con progresiva pérdida de la aireación pulmonar, pasando del patrón de pulmón aireado a intersticial y luego a consolidación. Cada patrón a su vez también progresa en severidad, el patrón intersticial de líneas B separadas a confluentes y el patrón de consolidación de microconsolidados subpleurales a consolidación translobar. En cuanto a la distribución y extensión de estos patrones, de focal y unilateral pasan a multifocal y bilateral y la línea pleural de lisa a fragmentada.

Los hallazgos ecográficos suelen iniciarse en la región posteroinferior, de tal manera que las formas leves presentan líneas B separadas, microconsolidados subpleurales y una distribución focal y unilateral, a predominio de las regiones posteroinferiores, mientras que las formas más severas presentan líneas B confluentes, consolidación translobar, distribución multifocal bilateral y línea pleural fragmentada (Figura 13).



**Figura 12.** Patrón de consolidación: Signo del tejido, fragmentación y broncograma aéreo.

SEVERIDAD POR PATRONES					
AIREADO SECO	SINDROME INTERSTICIAL	PATRÓN CONSOLIDACION	DERRAME PLEURAL	DISTRIBUCION DEL PATRON	LINEA PLEURAL
LINEAS A	LINEAS B <sub>1</sub> SEPARADAS	MICRO CONSOLIDADOS	AUSENTE	FOCAL SEGMENTARIA	LISA
	LINEAS B <sub>2</sub> AGRUPADAS	CONSOLIDADO SEGMENTARIO		UNILATERAL POSTEROINFERIOR	GRUESA
	LINEAS B CONFLUENTES VARIANTE BROUQLEAU	CONSOLIDADO TRANSLOBAR	PRESENTE	DIFUSA MULTILOBAR	IRREGULAR
				BILATERAL	FRAGMENTADA

**Figura 13.** Estratificación ecográfica de la severidad de la afectación en COVID-19.

## 6. APLICACIONES.

La ECO-P se aplica para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con COVID-19 en diversas situaciones clínicas que van desde el *triage*, la hospitalización hasta los cuidados críticos. Su impacto en el pronóstico no ha sido definido, y aún faltan estudios que permitan esclarecer las incertidumbres que plantea una nueva enfermedad con una nueva herramienta diagnóstica.

En el *triage* la ECO-P permite:

- Diagnóstico rápido
- Estratificar la severidad
- Destino del paciente, hacia su domicilio u hospitalización
- Descartar otras comorbilidades
- *Triage* domiciliario
- Despistaje en la evaluación preoperatoria

La ECO-P en el *triage* domiciliario es útil para pacientes con movilización limitada, para iniciar la cuarentena en forma inmediata y disminuir la exposición en las áreas hospitalarias. También se ha aplicado en el preoperatorio de cirugías electivas para evitar incorporar a un paciente con COVID-19 al plan quirúrgico. Se presenta el algoritmo de SISIAE elaborado por el Grupo de Trabajo de Ecografía Pulmonar para *triage* de pacientes con COVID-19 sospechoso o confirmado (Figura 14). Utiliza dos parámetros de evaluación, la pulsioximetría y la ECO-P.

Se inicia este protocolo con la medición de la saturación de oxígeno basal, que de ser anormal (menor de 94%) resulta un signo de alarma. Si es mayor de 93% se evalúa la saturación de oxígeno en ejercicio, que puede ser una marcha estática sin desplazamiento del paciente. Si la saturación de oxígeno se mantiene por encima de 93%, el ECO-P orientara el diagnóstico, el grado de severidad y el destino del paciente. Si la saturación de oxígeno con ejercicio disminuye 4 puntos con respecto al valor basal, es un signo de alarma que indica que hay hipoxemia oculta y la ECO-P confirmará el diagnóstico, estratificará la severidad y el destino del paciente.

En la hospitalización, el ECO-P determina:

- Seguimiento del paciente;
- Respuesta al tratamiento;
- Evaluación de terapias experimentales;
- Orienta el destino del paciente en el área de hospitalización, hacia una sala o habitación destinada a tal fin, al área de cuidados intermedios respiratorios o al área de terapia intensiva.

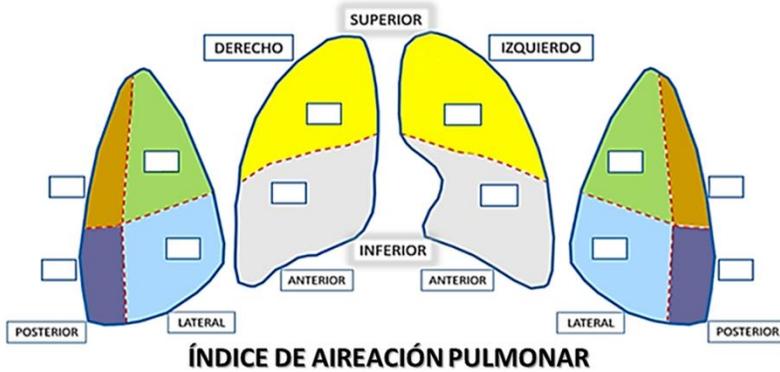
En las áreas de terapia intensiva permite:

- Seguimiento del paciente
- Participa en todas las fases de la ventilación mecánica:
  - Intubación endotraqueal: la presencia de deslizamiento pleural bilateral descarta intubación selectiva;
  - Ajuste de los parámetros ventilatorios;
  - Resultados de las maniobras de reclutamiento pulmonar: permite visualizar la modificación del patrón ecográfico pulmonar en tiempo real con las maniobras de reclutamiento;
  - Evalúa la respuesta a la posición prona: A las 3 horas de iniciada esta maniobra se observan cambios favorables (o no favorables) en los patrones pulmonares;
  - Identifica complicaciones como la neumonía asociada a la ventilación mecánica;
  - Interviene en la discontinuación a través de la evaluación de parámetros diafragmáticos e índices de desreclutamiento durante la prueba de respiración espontánea.

El informe de los hallazgos se puede realizar con un formato de reporte, por medio del Índice de Aireación, en el cual se asigna a cada región una numeración, dependiendo del patrón dominante, y la sumatoria de las 12 regiones del tórax proporcionan una puntuación que orienta acerca de la severidad de la enfermedad y permite, adicionalmente, hacer el seguimiento de una manera más objetiva (Figura 15)<sup>53</sup>.



## FORMATO DE REPORTE ECOGRAFÍA PULMONAR ENFOCADA



<b>Líneas A</b>	<b>0 Puntos</b>
<b>Líneas B separadas</b>	<b>1 Punto</b>
<b>Líneas B juntas/confluentes</b>	<b>2 Puntos</b>
<b>Consolidación</b>	<b>3 Puntos</b>

**Normal: 0 Puntos; Leve: 1-5 puntos; Moderado: 6-15 puntos; Severo: >15 puntos**

**Figura 15.** Formato de reporte de Ecografía Pulmonar para el cálculo del Índice de Aireación Pulmonar.

El cardiólogo debe realizar la técnica, interpretar de manera precisa las imágenes y aplicar la información en su práctica clínica.

La Sociedad Americana de Ecocardiografía realiza las siguientes declaraciones acerca de la ecografía en la pandemia del COVID-19:

- Los pacientes deben ser evaluados con el POCUS (*point of care*) o ecografía al pie de cama, de corazón, pulmón y vascular<sup>54</sup>.
- El ultrasonido cardíaco debe ser enfocado, con ventanas y vistas limitadas y debe realizarse a todo paciente con enfermedad cardiovascular previa, deterioro de su situación clínica durante la hospitalización, para el seguimiento, en lugar del estetoscopio o si presenta alteraciones cardiovasculares asociadas a COVID-19.
- El ultrasonido pulmonar debe realizarse en el triage y seguimiento del paciente.

- El ultrasonido vascular debe realizarse como guía de procedimientos, determinación del estado de la volemia y detección de trombosis venosa profunda.
- Si la información suministrada por el POCUS es suficiente no se requerirán estudios adicionales

Esta declaración trae implícita la utilización del POCUS como método de elección en COVID-19, la necesidad de hacer un abordaje multiorgánico del paciente, evitar la exposición del personal y ampliar el horizonte ecográfico del cardiólogo. Adicionalmente, Agrícola señaló que la patología cardiovascular previa en pacientes hospitalizados por COVID-19 alcanzaba un 40%, que la presencia de comorbilidad cardiovascular aumentaba la severidad de la enfermedad y que la presencia de injuria miocárdica se presentaba en 20% de los pacientes, por lo que parece razonable plantear la realización de una técnica combinada de ecografía cardiopulmonar enfocada<sup>55</sup>. Finalmente, los Dres. Soliman y Miglioranza plantean la realización del ultrasonido pulmonar y cardíaco a los pacientes con COVID-19, teniendo como objetivos realizar el triage diagnóstico del paciente, estratificar el riesgo, hacer el seguimiento, la respuesta al tratamiento y evaluar descompensaciones cardiorrespiratorias agudas<sup>56</sup>.

Concluimos, que la ecografía pulmonar es el método de elección en tiempos de COVID-19 y que aunado al POCUS cardíaco proporciona una información más completa. Se propone como mensaje final la realización simultánea del ultrasonido pulmonar y cardíaco a todos los pacientes con COVID-19 sospechosos o confirmados que requieran hospitalización cuando sea solicitado cualquiera de los dos estudios, esto permitirá disponer de una información más amplia de los dos órganos más afectados en esta enfermedad, como son el pulmón y el corazón, al ingreso y en el seguimiento del paciente.

## **REFERENCIAS.**

1. Handbook of COVID-19. Prevention and Treatment. Zhejiang University School of Medicine. 2020.
2. Radiological findings of 2019 NCoV Pneumonia. PMH experience. Feb 2020

3. Smith D, Grenier J, Batte C, Spieler B. A Characteristic Chest Radiographic Pattern in the Setting of COVID-19 Pandemic. *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020
4. Manual Práctico. Diagnóstico por Imágenes. CMC. HUC. 2020
5. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad Z, Zhang N et al. Chest CT findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to duration of infection. Feb 20 2020.  
<https://doi.org/10.1148/radiol2020200463>
6. BMJ Best Practice. 2020ACR recommendations for the use of chest radiography and computed
7. ACR recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection|American College of Radiology. In.; 2020A
8. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, Schluger NW, Volpi A, Yim JJ, Martin IBK et al: The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Chest* 2020.
9. [Simpson S](#), Key F, [Abbara S](#), [Bhalla S](#), [Chung J](#), [Chung M](#), et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020: 2(2)
10. Society of Thoracic Radiology/American Society of Emergency Radiology COVID-19 Position Statement, March 11, 2020International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting and Imaging Study Recommendations
11. Foust A, Phillips G, Chu W, Daltro P, Das K, Garcia-Peña P et al. International Expert Consensus Statement on Chest Imaging in Pediatric COVID-19 Patient Management: Imaging Findings, Imaging Study Reporting and Imaging Study Recommendations. *Radiology: Cardiothoracic Imaging*. 2020: 2(2)
12. Canadian Society of Thoracic Radiology and the Canadian Association of Radiologists' Statement on COVID -19. 2020
13. Volpicelli G, Elbarbary M, Blavais M, Lichtenstein D, Mathis G, Kirkpatrick A et al. International evidence-based recommendations for point of care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38: 577-91.
14. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Roubly J. Comparative Diagnostic Performances of Auscultation, Chest Radiography and Lung Ultrasonography in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Anesthesiology* 2004; 100:9-15.
15. Lichtenstein D, Lascols N, Mezière N, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004;30(2):276-281
16. Lichtenstein D, Mézière G, Biderman P, Gepner A, Barre O The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1.997;156(5):1640-6
17. Dietrich C, Mathis G, Blavais M, Volpicelli G, Seibel A, Atkinson N et al. Lung artifacts and their use. *Med Ultrason* 2016;18 (4):488-99
18. Hirschhaut E, Delgado CJ, Monter G, Nardi T, Migioranza M. Ecografía pulmonar: un nuevo abordaje para el cardiólogo. *RETIC* 2018 (1); 2: 1-7

19. Tsung J, Kessler D, Shah V. Prospective application of clinician-performed lung ultrasonography during the 2009 H1N1 Influenza A pandemic: distinguishing viral from bacterial pneumonia. *Crit Ultras J* 2012;4:16
20. Tsai N, Ngai C, Mok K, Tsung J. Lung ultrasound imaging in Avian Influenza A (H7N9) respiratory failure. *Crit Ultras J* 2014;6:6
21. Zhang Y, Li J, Yang J, Zhan Y, Chen J. Lung ultrasonography for the diagnosis of 11 patients with acute respiratory distress syndrome due to bird flu H7N9 infection. *Virology J* 2015;12:176
22. Cameron P. Clarifying the role of lung ultrasonography in COVID-19 respiratory disease. *CMAJ* 2020;192(16):E436
23. Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Ramos P et al. Can Lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology* 2020
24. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti D. Is the a role for lung ultrasound during the COVID-19 pandemic? *JUM* 2020;39(7):1459-62
25. Buonsenso D, Piano A, Raffaelli F, Bonadia N, Donati G, Franceschi N. Point of care lung ultrasound finding in novel coronavirus disease-19 pneumoniae: a case report and potential applications during COVID-19 outbreak. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(5):2776-80
26. Ostrewalder J. COVID-19 More Lung Pocus and sparing use of Stethoscope, Chest X-Ray and Lung CT. *Praxis* 2020;109(8):583-91
27. Buonsenso D, Pata D, Chiaretti A. COVID-19 outbreak: less stethoscope, more ultrasound. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):e27
28. Huang Y, Wang S, Liu Y, Zhang Y, Zheng C, Zheng Y et al. A preliminary study on ultrasonic manifestations of peripulmonary lesions of non-critical novel coronavirus pneumonia (COVID-19). DOI: 10.21203/rs.2.24369/v1
29. Vertrugno L, Bove T, Orso D, Barbariol F, Bassi F, Boero E. Our Italian experience using lung ultrasound for identification, grading and serial follow-up of severity of lung involvement for management of patients with COVID-19. *Echocardiography* 2020;37(4):625-627. doi: 10.1111/echo.14664.
30. Lu W, Zhang S, Chen B, Chen J, Xian J, Lin Y et al. A clinical study of noninvasive assessment of lung lesions in patients with Coronavirus Disease-19 (COVID-19) by bedside ultrasound. *Ultraschall Med* 2020 doi:10.1055/a-1154-8795
31. Yang Y, Huang Y, Gao F, Yuan L, Wang Z. Lung Ultrasonography versus chest CT in COVID-19 pneumonia: a two centered comparison study from China. *Intensive Care Med* 2020;46, 1761–1761-63.
32. Fiala M.J. Ultrasound in COVID-19: a timeline of ultrasound findings in relation to CT. *Clin Radiol.* 2020 doi: 10.1016/j.crad.2020.04.003
33. Ottaviani S, Franc M, Ebstein E, Demaria L, Lheure C, Debray M. Lung ultrasonography in patients with COVID-19: comparison with CT. *Clin Radiol* 2020;75(11):e1-877.e6
34. Tung-Chen Y, Martí M, Díez-Tascón A, Alonso R, Agudo S, Parra M et al. Correlation between Chest Computed Tomography and Lung Ultrasonography in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ultrasound Med Biol* 2020;46(11):2918-26
35. Peng Q, Wang X, Zhang U and CCUSG. Findings of lung ultrasonography of novel coronavirus pneumonia during the 2019-2020 epidemic. *Intensive Care Med* 2020;46: 849–850

36. Volpicelli G, Gargani L. Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J* 2020;12:22
37. Volpicelli G, Lamorte A, Villen T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med* 2020;46:1445-48
38. Why, when and how to use lung ultrasound during the COVID-19 pandemic: enthusiasm and caution. Gargani L, Soliman H, Corradi F, Pastore M, Cameli M. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging* 2020; 21(9):941-48. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa163>
39. Soldati G, Smargiassi A, Inchigolo R, Buonsenso D, Perrone T, Briganti D. Proposal for international standardization for use of lung ultrasound for patients with COVID-19. *J ULTRASOUND MED* 2020;9999:1-7
40. SISIAC. Guía Rápida de Ecografía Pulmonar en COVID-19. Hirschhaut E, Delgado CJ. Grupo de Trabajo de Ecografía Pulmonar 2020. Video.
41. Sociedad Argentina de Cardiología. Ecografía Pulmonar para cardiólogos: Su utilidad en COVID-19. Merlo P, Tamagnone F. 2020.
42. Recomendaciones de consenso SEPAR-AEER sobre la utilidad de la ecografía torácica en el manejo del paciente con sospecha o infección confirmada con covid-19. Perez J, Flandes J, Cases E, Cordovilla R. *Archivos de Bronconeumología* 2020. DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.arbres.2020.03.019>
43. SERAM Sociedad Española de Radiología Médica. Presentación sobre la infección COVID-19. Actualización 2020 web.
44. Intensive Care Society. The role of ultrasound for patients with suspected or proven COVID19. 2020. FAMUS, FUSIC, SAM, ICS
45. Intensive Care Society and Society of Acute Medicine. Infographic fo Lung Ultrasound in COVID-19.2020
46. Faqin L, Wang J, Yu X, Yang A, Liu J, Qian L et al. Chinese Expert Consensus on Critical Care Ultrasound Applications at COVID-19 pandemic. *Advanced Ultrasound in Diagnosis and Therapy* 2020; 4 (2): 27-42.
47. Congreso AVUM 2020. Conferencia de Ecografía Pulmonar y Cardiovascular en COVID-19. Hirschhaut E. WEB.
48. Sociedad Española de Imagen Cardíaca SEIC. Documento sobre el Uso de la Ecocardiografía en Pacientes con COVID-19 2020. García Fernández M, Cabrera MC, Azcárate P.
49. SISIAC. Traducción de la Posición de la ASE Sobre la Protección de los Pacientes y de los Prestadores de Servicios de Ecocardiografía Durante el Brote de Coronavirus del 2019.
50. Hirschhaut E, Delgado CJ, Cortez MG. Ecografía Pulmonar en Cardiología: Una ventana para el edema pulmonar. *Revista Argentina de Cardiología* 2019; 87(6): 485-90
51. Zieleskiewicz L, Markarian T, Lopez A, Taguet C, Mohammedi N, Boucekine M et al. Comparative study of lung ultrasound and chest computed tomography scan in the assessment of severity of confirmed COVID-19 pneumonia. *Intensive Care Med* 2020; 29: -7.
52. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020;46(6):1099-1102

53. Manivel V, Lesnewsky A, Shamin S, Carbonatto G, Govindan T. CLUE: COVID-19 Lung Ultrasound in Emergency Department. *Emergency Medicine Australasia* (2020) 32, 694–696
54. Johri A, Galen B, Kirkpatrick J, Lanspa M, Mulvagh S, Thamman R. ASE Statement of point-of-care ultrasound during the 2019 Novel coronavirus pandemic. *JASE* 2020;33(6) DOI: 10.1016/j.echo.2020.04.017
55. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, Ingallina G, Palumbo D, Palmisano A et al. Heart and Lung Multimodality imaging in COVID-19. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2020 Jun, 13 (8) 1792–1808
56. Soliman H, Miglioranza M. COVID-19 Front Line - Why Focused Lung and Cardiovascular ultrasound. *JACC Case Rep* ; 2020 Oct 12.

**SECCIÓN V**  
**COVID-19: ESCENARIOS ESPECIALES**

COVID-19 Task Force  
El Salvador

Facebook: @COVID19taskForceSV  
Twitter: @COVID19SV1  
LinkedIn: Task Force COVID-19 SV



**Hugo Villarroel-Ábrego.**

**Panel colaborador:**

**Leana Quintanilla de Sánchez.**

**Ricardo Leal.**

**Raquel Lara de Granados.**

## **1. GENERALIDADES.**

El COVID-19 fue predominantemente más prevalente entre adultos mayores de 15 años en las primeras etapas del brote y la proporción de casos confirmados entre niños fue relativamente menor; sin embargo, debido a la creciente propagación mundial del SARS-CoV-2 tenemos nuevos desafíos para la prevención y el control de la epidemia de COVID-19 entre los niños<sup>1</sup>:

- En los más pequeños no se pueden emplear medidas de prevención como barbijos o mascarillas;
- La clínica de los niños es inespecífica;
- Hay, a menudo, deficiente comunicación entre médico-paciente y familiares, por lo que resulta un desafío desarrollar medidas para proteger a esta población, al igual que al personal de salud que manejan casos pediátricos;
- Los niños con comorbilidades son potencialmente vulnerables a la infección por SARS-CoV-2.

Debido a las estrategias de testeo se desconoce la verdadera incidencia de COVID-19 en niños y adolescentes. Las medidas de soporte en forma adecuada y oportuna como así también el manejo de las complicaciones son las intervenciones con mayor impacto en la morbimortalidad de niños y niñas y adolescentes con COVID-19<sup>2,3</sup>.

Los datos sobre la patogénesis y severidad de la infección por SARS-CoV-2 en niños son limitados. Grandes estudios epidemiológicos sugieren que las manifestaciones agudas de enfermedad son sustancialmente menos severas que en los adultos, aunque

eventualmente se requiere de Cuidados Intensivos, en caso del síndrome de inflamación sistémica, pero en proporciones muchísimo menores a las de los mayores de edad<sup>2,3</sup>.

Se sigue debatiendo sobre la potencial transmisión vertical del SARS-CoV-2, los datos se limitan a pequeñas series de casos con resultados conflictivos.

## 2. COMPORTAMIENTO CLÍNICO.

El primer estudio sobre clínica, epidemiología y mecanismos de contagio de COVID-19 en pediatría está firmado por Dong et al; el estudio retrospectivo incluyó 2,143 niños, de los cuales solo uno murió, con apenas 5.9% de casos graves o críticos<sup>4</sup>.

Se especula que los niños son menos sensibles a SARS CoV-2 porque la capacidad de unión del receptor ECA-2 en niños puede ser menor que en los adultos; otra alternativa es que los niños a menudo experimentan infecciones respiratorias y pueden tener niveles más altos de anticuerpos contra virus que los adultos. Además, el sistema inmunitario de los niños todavía se está desarrollando y puede responder a los patógenos de manera diferente a los adultos<sup>1</sup>. Sin embargo, los resultados del estudio de Down Yo et al<sup>1</sup> encontraron una mayor proporción de casos graves a menor edad, sugiriendo que los niños pequeños, especialmente los lactantes, son más vulnerables a la infección SARS CoV-2: 10.6% en menores de 1 año; 7.3% de 1 a 5 años; 4.2% de 6 a 10 años; 4.1% de 11 a 15 años y 3.0% para los 15 años.

Una de las revisiones más recientes es la de Bailey et al<sup>5</sup>, quien evaluó 135,794 individuos menores de 25 años, de los que el test RT-PCR resultó positivo en el 4% (n=5,374). De los casos confirmados 359 (6.68%) requirió hospitalización; 99 ameritaron manejo en UCI (0.018%) y 33 requirieron ventilación mecánica (0.006%), hubo 8 fallecidos (0.0015%).

Muchos niños, al cursar asintomáticos, pueden infectar a sus padres, cuidadores y adultos mayores, en especial porque no se les coloca mascarilla antes de los dos años; es de interés que el virus puede eliminarse por vía fecal hasta 2 semanas después de la infección activa,

por lo que la atención a lactantes es de riesgo importante de contagio, al menos en teoría<sup>1</sup>.

Cuando hay síntomas, los más frecuentemente reportados son fiebre y tos, pero se han descrito, además, los siguientes<sup>6</sup>:

- Escalofríos;
- Cefalea, fatiga, hiporexia y mialgias; en menores de un año, especialmente, se pierde el apetito y el interés por alimentarse;
- Congestión nasal y/o rinorrea;
- Hiposmia/anosmia y/o disgeusia;
- Dolor de garganta;
- Dificultad para respirar;
- Náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal;

Es crucial identificar a los pacientes pediátricos de alto riesgo de complicaciones en caso de infección por SARS-CoV-2, para ello es apropiado consultar la Tabla 1.

**Tabla 1**

<b>PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ALTO RIESGO EN CASO DE COVID-19<sup>2</sup></b>	
<b>Inmunosupresión</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inmunodeficiencias primarias</li> <li>• Trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos</li> <li>• Pacientes hemato-oncológicos en quimioterapia</li> <li>• Uso de inmunosupresores, biológicos o modificadores de enfermedad</li> <li>• Diálisis</li> <li>• Niños con infección VIH con mal control y disminución de CD4 o inversión CD4/CD8</li> </ul>
<b>Cardiópatas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopatías congénitas cianóticas y acianóticas</li> <li>• Cardiopatías adquiridas, miocardiopatías</li> <li>• Pericarditis</li> <li>• Arritmias graves, hemodinámicamente significativas</li> <li>• Cardiopatía con hipertensión pulmonar</li> <li>• Postoperatorio o post intervencionismo cardiaco, trasplante o en espera de trasplante</li> </ul>
<b>Enfermedades neuromusculares</b>	
<b>Patología respiratoria crónica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrosis quística</li> <li>• Displasia broncopulmonar</li> <li>• Oxigenoterapia domiciliaria</li> <li>• Patología respiratoria crónica, traqueotomía, ventilación mecánica domiciliaria; se excluye asma (considerar asma grave).</li> </ul>
<b>Falciformismo homocigótico</b>	
<b>Diabetes tipo 1 no controlada</b>	
<b>Pretérmino, &lt;6 meses y peso &lt;1,500 g</b>	

Sobre la importancia de la obesidad y factores de tipo racial en el riesgo, poco se sabe al momento, muchos datos se han extrapolado de evidencia relativa a otros virus respiratorios y en poblaciones inmunocomprometidas. Parece razonable pensar que la prematuridad, el bajo peso y ciertas condiciones cardiopulmonares ponen a los pequeños pacientes en una posición desventajosa<sup>2</sup>.

Se han definido criterios para COVID severo-crítico en pacientes pediátricos, niños y adolescentes<sup>2</sup>:

- Infección grave de vía aérea inferior: tos, dificultad respiratoria + taquipnea (en respiraciones/min):
  - Edad < 2 meses,  $\geq 60$ ;
  - Edad 2–11 meses,  $\geq 50$ ;
  - Edad 1-5 años,  $\geq 40$

La saturación de oxígeno puede ser < 92 % y pueden o no tener fiebre.

- **Infección grave**, que requiere ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) por compromiso pulmonar, extrapulmonar o deterioro progresivo. Otras manifestaciones asociadas a cuadros graves y extrapulmonares son:
  - Trastornos de la coagulación (tiempo prolongado de protrombina y elevación del dímero-D);
  - Daño miocárdico (aumento de enzimas miocárdicas, cambios del ST-T en el electrocardiograma, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca);
  - Disfunción gastrointestinal, elevación de enzimas hepáticas y/o rhabdomiólisis.
  - A nivel respiratorio puede presentarse un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA): inicio nuevo o empeoramiento del cuadro en los 10 días previos. En la radiografía de tórax, la tomografía computada o la ecografía se observan nuevos infiltrados compatibles con afectación aguda del parénquima pulmonar.
- **Sepsis**: definida como infección sospechada o comprobada y  $\geq 2$  criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), de los cuales uno debe ser la temperatura anormal o el recuento leucocitario anormal. El abordaje terapéutico es similar al cuadro anterior.

- **Shock séptico:** se considera ante el desarrollo de inestabilidad hemodinámica que se caracteriza por cualquier hipotensión (PAS < percentil 5 o >2 desviaciones estándar (DE) por debajo de lo normal o 2-3 de los siguientes:
  - Estado mental alterado;
  - Taquicardia o bradicardia (FC < 90/min o > 160/min en lactantes y FC <70/min o >150/min en niños);
  - Llenado capilar lento (>2 segundos) o vasodilatación caliente con pulsos conservados,
  - Taquipnea;
  - Piel moteada o erupción petequeal o purpúrica;
  - Lactato aumentado, oliguria, hipertermia o hipotermia.

Se requerirá manejo en la unidad de terapia intensiva con un adecuado sostén hemodinámico y la utilización de inotrópicos.

### 3. RECOMENDACIONES GENERALES EN TERAPÉUTICA<sup>1,2</sup>:

- En pediatría a la fecha, no se recomienda el uso de profilaxis antiviral pre o post exposición a COVID-19 dado que no se dispone de evidencia que avale su uso.
- No hay hasta la fecha una evidencia que permita emitir una recomendación a favor o en contra del uso de tratamiento inmunomodulador en niños, niñas o adolescentes con COVID-19 excepto en el contexto de ensayos clínicos.
- Respecto al uso de corticosteroides, solo considerarlos en casos de distrés respiratorio, síntomas tóxicos, shock, síndrome hemofagocítico:
  - Metilprednisolona: 1mg/kg/día, máximo 3-5 días.
  - Dexametasona: dosis pediátrica sugerida es 0.6 mg/kg/
- Dado que la indicación de antivirales se considera fuera de prospecto (off-label), se requerirá la autorización por parte del paciente o del familiar responsable legal por medio de un consentimiento informado.

### 4. SÍNDROME INFLAMATORIO SISTÉMICO PEDIÁTRICO.

Durante la pandemia COVID-19 se han hecho varios reportes de niños con un cuadro clínico atípico y grave que ha recibido, a la fecha, varios

nombres: “shock hiperinflamatorio”, “síndrome similar a (-like) Kawasaki” y “síndrome de shock de Enfermedad de Kawasaki”; la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo ha nombrado como “Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico” (SIMP)<sup>7</sup>. Estos casos se presentan en niños, con fiebre elevada, conjuntivitis no exudativa y rash (Figura 1).



**Figura 1.** Lesiones mucocutáneas en paciente pediátrico COVID-19 positivo con síndrome Kawasaki-like. Paciente masculino, preescolar, COVID-19 positivo (confirmado por RT-PCR) con fiebre y floridas manifestaciones mucocutáneas. Ambos padres resultaron también positivos a COVID-19. Panel A: Conjuntivitis no purulenta bilateral. Panel B: Rash cutáneo en tronco. Panel C: Eritema palmar.

Se han descrito alteraciones cutáneas de manos y pies, elevaciones de ferritina, dímero-D, proBNP, troponinas, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina; hay a menudo neutrofilia, hiponatremia y elevación de transaminasas. Es frecuente el deterioro hemodinámico, con requerimiento de inotrópicos y la necesidad de manejo en Cuidados Intensivos; se han descrito neumonía, diarrea, signos meníngeos, disfunción ventricular izquierda, arritmia, aneurismas coronarios,

eventos cerebrovasculares y fatalidades, entre otras manifestaciones<sup>1-3,5,6</sup>. Es un cuadro de deterioro multiorgánico que demanda atención multidisciplinaria. London<sup>8</sup> reporta 8 casos pediátricos en abril, en Londres, todos graves, su casuística y la de otros autores se resume en la Tabla 2.

**Tabla 2**

<b>CONSOLIDADO DE REPORTES DE CASOS DE SÍNDROME SIMILAR A KAWASAKI (FEBRERO-MAYO 2020)</b>						
<b>Fuente</b>	<b>n</b>	<b>F/M</b>	<b>Rango edad (años)</b>	<b>COVID-19 Pos/Neg/Sosp</b>	<b>M</b>	<b>Observaciones</b>
<b>London<sup>7</sup></b>	<b>8</b>	<b>3/5</b>	<b>4-14</b>	<b>3/1/4</b>	<b>1/10</b>	Casos sospechosos: contactos (+) Afrocaribeños Aneurismas: 1
<b>Verdoni<sup>9</sup></b>	<b>10</b>	<b>3/7</b>	<b>2.9-16</b>	<b>8/2</b>	<b>0</b>	Casos típicos KD: 5 Cardiopatía: 6/10 Sínd. shock: 6/10 SAM: 5/10 Aneurismas: 3 Uso esteroides: 8/10 Pobre respuesta a inmunoglobulina
<b>Belhadjer<sup>11</sup></b>	<b>35</b>	<b>17/18</b>	<b>2-16</b>	<b>31/2/-</b>	<b>0</b>	Caída FEVI: 35/38 Inotrópicos: 80% ECMO: 28% Ectasia coronaria: 17% No aneurismas
<b>Clave:</b> F, femenino; M, masculino, Pos, positivo; Neg, negativo; Sosp, sospechoso; KD, Kawasaki Disease; SAM: Síndrome de activación de macrófagos. FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; ECMO: Oxigenación extracorpórea por membrana.						

En la enfermedad de Kawasaki se ha descrito un síndrome de shock (KDSS), definido como disfunción circulatoria y síndrome de activación de macrófagos (SAM), por los criterios de la *Paediatric Rheumatology International Trials Organization*; recuerda un síndrome de linfocitosis hemofagocítica secundaria, muy posiblemente, a una enfermedad infecciosa. Otros coronavirus ya han sido propuestos como presuntos implicados en la patogénesis de la enfermedad de Kawasaki, pero estos reportes, algunos de hasta hace 20 años, no han sido justipreciados<sup>9</sup>. Es de hacer notar que en Bérgamo, Italia, el grupo de Verdoni reporta una incidencia de 10 casos por mes desde el inicio de la pandemia versus una experiencia pre-pandemia (desde 2015) de apenas 0.3% mensual, un incremento de 30 veces (ver Tabla 1 y referencia 9).

La OMS ha desarrollado una definición preliminar de casos<sup>6</sup> que se resume en la Tabla 3.

**Tabla 3**

<b>SÍNDROME INFLAMATORIO SISTÉMICO PEDIÁTRICO: DEFINICIÓN PRELIMINAR DE CASOS<sup>6</sup></b>
<b>Niños y adolescentes de 0 a 19 años, con fiebre mayor de 3 días, Y dos de los siguientes criterios:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rash</i> o conjuntivitis bilateral no purulenta, o signos mucocutáneos inflamatorios (boca, manos y pies);</li> <li>• Hipotensión o shock;</li> <li>• Datos de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluyendo hallazgos ecocardiográficos o elevación de troponina/NT-proBNP);</li> <li>• Problemas gastrointestinales agudos (diarrea, vómito, dolor abdominal);</li> <li>• Evidencia de coagulopatías (TP, TPT, dímero-D elevado)</li> </ul>
<b>Y</b>
Marcadores inflamatorios elevados, como ERS, PCR y procalcitonina.
<b>Y</b>
Ninguna otra causa obvia de inflamación, incluyendo sepsis bacteriana, síndrome de shock por estreptococo y/o estafilococo.
<b>Y</b>
Evidencia de COVID-19 (RT-PCR, test de antígenos o serología positiva), o contacto probable con pacientes con COVID-19.

Kabeerdoss<sup>10</sup> y colegas proponen diferencias sustanciales entre 4 diagnósticos que muestran importante traslape clínico: el ya citado síndrome multisistémico, la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico y la COVID-19 severa (infantil y en adultos). Todos son síndromes febriles con una alta incidencia de lesiones cutáneas

- A mayor edad mayor probabilidad de COVID-19 severo, el shock tóxico predomina arriba de los diez años, Kawasaki es casi exclusiva de menores de 5 años; el SIMP se concentra en el rango de 8-10 años.
- Kawasaki predomina en asiáticos, SIMP tiene preferencia por raza negra e hispánicos.
- El SIMP es el más asociado a miocarditis e inestabilidad hemodinámica (altísima incidencia) y típicamente hay dolor abdominal y otros síntomas gastrointestinales; los marcadores de tormenta de citocinas están en rango muy elevado; parece haber

linfopenia en la mayoría de los cuadros de los cuatro escenarios clínicos.

- En Kawasaki no es común el daño multiorgánico, a diferencia de SIMP y shock tóxico.

Como se desprende de los criterios arriba descritos, si se detecta un caso sospechoso se deben hacerse esfuerzos para evaluar variedad de agentes infecciosos: bacterias, enterovirus, Epstein-Barr virus y otros virus respiratorios.

Los pacientes han recibido tratamiento con inmunoglobulina (IG, 2 g/Kg/d) y aspirina (50-80 mg/Kg/d), con eficacia variable, reportándose pobre respuesta a la IG<sup>2</sup>; a menudo se ha requerido de esteroides e inotrópicos; excepcionalmente se ha requerido de circulación por membrana extracorpórea. Como el compromiso miocárdico consiste principalmente en edema y aturdimiento hay altas expectativas de reversibilidad, lo cual explica, a juicio de los revisores, la baja mortalidad.

**Conclusiones.** Se esperan más brotes de un síndrome Kawasaki-like durante la pandemia y podrían presentar variantes atípicas, diferentes al fenotipo considerado “clásico”. La condición es potencialmente seria y requiere manejo rápido y muy agresivo. Debe hacerse investigación extensa acerca de los potenciales desencadenantes virales y las respuestas inmunes que son capaces de generar.

## REFERENCIAS.

1. [https://www.researchgate.net/profile/Giuseppe\\_Esteban\\_Grandy\\_Aranda/publication/343841062\\_Articulos\\_de\\_Revision\\_Covid19\\_una\\_mirada\\_desde\\_la\\_pediatria/links/5f446278299bf13404efaae9/Articulos-de-Revision-Covid-19-una-mirada-desde-la-pediatria.pdf?origin=publication\\_detail](https://www.researchgate.net/profile/Giuseppe_Esteban_Grandy_Aranda/publication/343841062_Articulos_de_Revision_Covid19_una_mirada_desde_la_pediatria/links/5f446278299bf13404efaae9/Articulos-de-Revision-Covid-19-una-mirada-desde-la-pediatria.pdf?origin=publication_detail)
2. <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/SuplCOVIDa07.pdf>
3. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/children/>
4. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020. <https://doi:10.1542/peds.2020-0702>. <https://pediatrics.aappublications.org/content/>
5. Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho PEF, Christakis DA, Eckrich D, Kitzmiller M, Lin SM, Magnusen BC, Newland J, Pajor NM, Ranade D, Rao S, Sofela O, Zahner J, Bruno C, Forrest CB. Assessment of 135 794 Pediatric Patients Tested for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Across the United

- States. JAMA Pediatr. 2020 Nov 23. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.5052. Epub ahead of print. PMID: 33226415.
6. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/daily-life-coping/children/symptoms.html>
  7. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Multisystem\\_Syndrome\\_Children-2020.1-spa.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332191/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Multisystem_Syndrome_Children-2020.1-spa.pdf)
  8. Evelia London, *Children's Hospital Pediatric UCI London Children's Hospital, London, UK*. Published online May 6, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31094-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31094-1)
  9. Verdoni L et al. Lancet 2020 May 13 2020.[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31103-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31103-X)
  10. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management [published online ahead of print, 2020 Nov 21]. Rheumatol Int. 2020;1-14. doi:10.1007/s00296-020-04749-4.
  11. Belhadjer Z et al. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360>



**Hugo Villarroel-Ábrego.**  
**Myrna Artiga.**  
**Claudia Morena Artiga de Vivas.**  
**Roberto Peña Chang.**  
**Francisco Reyes Perdomo.**

## **1. GENERALIDADES.**

La enfermedad por el coronavirus-19 (COVID-19) ha sido descrita como un síndrome respiratorio agudo severo por el patógeno emergente SARS-CoV-2, un virus ARN. Es una emergencia de salud pública a nivel mundial y nacional y el 11 de marzo 2020 fue declarada pandemia por la OMS. Lo anterior es preocupante porque, aunque la respuesta inmunitaria innata en el embarazo esta aumentada para dar una respuesta inmediata y adecuada frente a patógenos, la inmunidad adquirida mediada por las células disminuye. A su vez el sistema inmunológico interactúa con otras dimensiones de la biología materna, la genética, factores metabólicos y ambientales. Como consecuencia, los cuidados y practicas obstétricas han sido inevitablemente impactadas. Los protocolos en las unidades de atención de parto deben optimizar la seguridad de sus pacientes y sus prestadores de salud para reducir al máximo el riesgo de contagio y, por otra parte, deben estandarizarse los protocolos para casos sospechosos y positivos de COVID-19. Hay dos objetivos prioritarios:

- Minimizar la estancia de la paciente en el hospital;
- Minimizar la exposición del personal de salud a pacientes potencialmente infectadas.

En esta revisión se proveen sugerencias para alcanzar esos objetivos, las cuales en ningún momento deben afectar el resultado materno o perinatal sino prevenir contagios; se basan en criterios de expertos y en revisión de la literatura disponible.

## 2. EVIDENCIA DISPONIBLE.

Los estudios concernientes a COVID-19 y embarazo son limitados, consisten en reportes de casos y estudios pequeños de cohorte. En ausencia de estudios de gran casuística es importante tomar decisiones basadas en criterio clínico y en los pocos datos disponibles. Hay reportes en los cuales se describe asociación entre embarazo COVID-19 positivo y ruptura prematura de membranas (RPM), parto pretérmino, anomalías de frecuencia cardiaca fetal intraparto (taquicardia) y parto por cesárea.

Históricamente, las infecciones respiratorias en embarazadas incrementan el riesgo de morbilidad severa y mortalidad, en comparación con mujeres de grupos etarios similares no embarazadas. Esto se ha descrito en la epidemia de influenza de 1918, la epidemia asiática de influenza de 1957-1958 y, más recientemente, en las pandemias de H1N1 del 2009 y SARS del 2003. En todas estas epidemias la tasa de letalidad fue mayor, así como la frecuencia de ingreso a unidades de cuidados intensivos.

En relación con COVID-19, la escasa evidencia no sugiere que la mujer embarazada tenga un riesgo incrementado de infección o de morbilidad severa (por ejemplo, necesidad de atención en Cuidados Intensivos), comparado con el de no embarazadas en la población general: entre el 80 y 86% presentan enfermedad leve, el 10% reportan una enfermedad más sintomática que requiere oxígeno y solo un 4 a 5% requiere de Cuidados Críticos; se ha pensado que esto podría deberse a que pertenecen a un grupo etario juvenil, en el que se han descrito casos menos severos. Sin embargo, el embarazo asociado a comorbilidades sí podría asociarse a enfermedad severa, como ya se ha demostrado en otros grupos de pacientes.

A la fecha no se ha demostrado transmisión vertical (vía placentaria o por la leche materna), ni se ha aislado en el líquido amniótico, ni en la sangre del bebé, ni en la leche materna. Zeng et al reportaron 3 neonatos de una cohorte de 33 pacientes embarazadas COVID-19 positivas, que podrían haber sido infectados in útero. Este estudio se basaba en recuento de IgM elevada, tomada de sangre fetal luego del parto; sin embargo, ningún infante dio positivo a la prueba de RT-PCR, por lo cual no hubo evidencia que soporte dicha transmisión. Un segundo estudio de 6 madres COVID-19 positivas arrojó las mismas

conclusiones. Otros estudios no han demostrado, tampoco, la transmisión vertical del virus.

La prudencia y la cautela se imponen, a pesar de estos alentadores datos iniciales. Hay que recalcar que, hasta ahora, en las mujeres analizadas en los trabajos de investigación casi no había enfermedad preexistente y eran jóvenes, con promedio de edad entre 30-32 años. Por otra parte, en otras infecciones respiratorias en embarazadas por coronavirus como SARS-CoV-1 o del MERS, el riesgo para la salud materna era alto. En SARS, se asociaba con un 27 a 30% de mortalidad materna. En el caso de la influenza, las probabilidades de que una mujer embarazada tenga neumonía como complicación de una gripe, es mucho mayor que en la no embarazada.

La mayoría de los casos de embarazadas positivas a COVID-19 se infectaron durante el tercer trimestre, no hay aun estudios en embarazos con infección en el primer o segundo trimestre, tampoco en embarazadas añosas: no sabemos cómo van a responder clínicamente estos subgrupos. Lo que parece claro es que si hay compromiso respiratorio severo la oxigenación del bebé se ve comprometida, por lo que el riesgo de la infección por COVID-19 está relacionado con el deterioro de bienestar fetal in útero y no por efecto directo del virus.

A continuación, una propuesta fruto del trabajo en equipo de un grupo multidisciplinario: ginecobstetras, anestesiólogo e internista del Task Force COVID-19 El Salvador. Esta propuesta colegiada se basa en la mejor y más reciente evidencia disponible. Es de hacer notar que COVID-19 es una zoonosis que apenas recientemente ha tomado como reservorio al ser humano, por lo que los conceptos aquí vertidos podrán modificarse de modo sustancial en la medida que más y más información fidedigna pueda acumularse, a un ritmo que parece, a estas alturas, difícil de sostener. Se aportan experiencias y datos nuevos con intenciones de guiar la práctica, inspirados en los recursos locales.

### **3. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE COVID-19 EN EMBARAZO.**

El manejo inicial está basado en la calidad y severidad de la sintomatología, para identificar a pacientes embarazadas de riesgo moderado o alto, definir el nivel de la estrategia de valoración, los requerimientos de laboratorio para diagnóstico y pronóstico y definir

pautas terapéuticas de choque. Para ello se propone el algoritmo de la Figura 1.

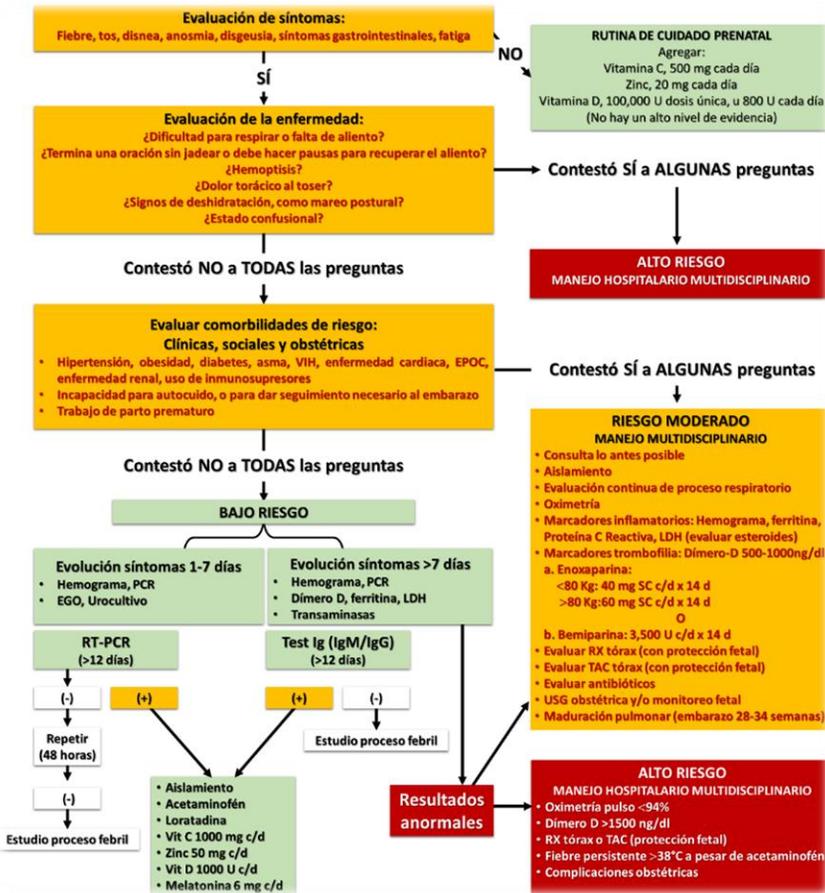
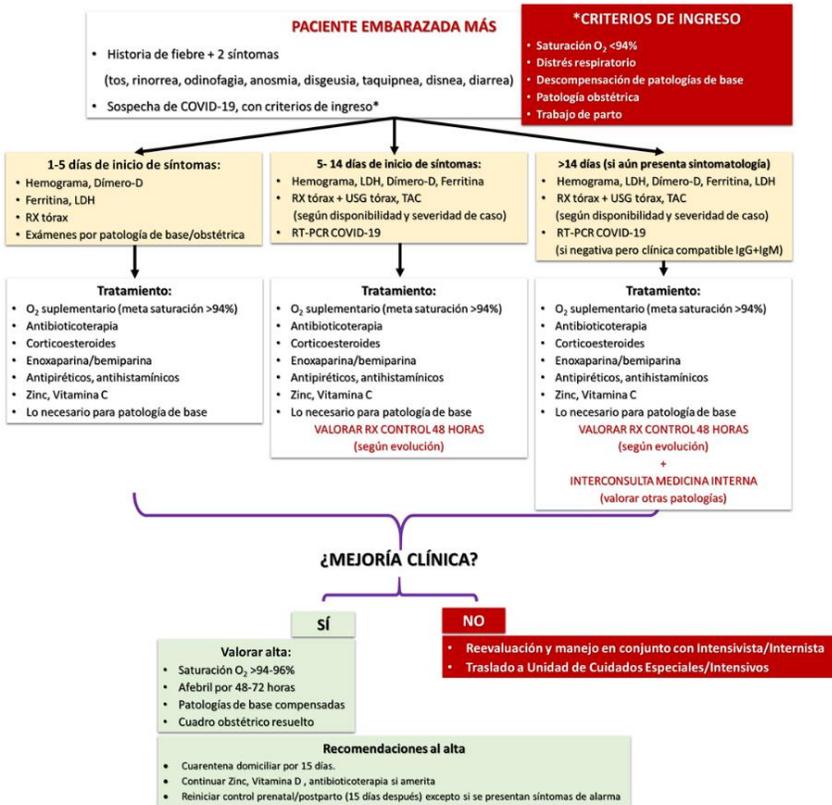


Figura 1. Algoritmo de manejo de COVID-19 en embarazo. Ver explicación en el texto.

Cada visita deberá incluir un interrogatorio específico sobre síntomas sugestivos de COVID-19; si hay posible enfermedad se debe proceder al aislamiento de la paciente y, si se sospecha compromiso pulmonar (disnea, dolor torácico, hemoptisis, desaturación de oxígeno), el caso debe ser tratado como de muy alto riesgo, ameritando hospitalización. El Task Force propone un árbol de decisiones para la paciente con perspectivas de manejo hospitalario, según tipo de síntomas, valores de potencial alarma y tiempo de evolución; se consideran pautas para

alta y manejo post hospitalización. Los detalles específicos están planteados en la Figura 2.



**Figura 2.** Algoritmo de manejo de COVID-19 en embarazo con criterios de hospitalización. Ver explicación en el texto.

**Perlas terapéuticas:**

- Si se trata de COVID-19 no complicado el manejo será sintomático, si acaso se requiere de algún fármaco.
- Se desaconseja el uso de cualquier fármaco antiviral.
- Si hay fiebre persistente o síntomas nuevos de alarma, linfopenia o elevaciones significativas de ferritina o dímero D, el caso deberá ser tipificado como grave y manejado como tal en el hospital.
- Respecto a presencia de comorbilidades, en su ausencia la vigilancia ambulatoria incluye algunos exámenes de laboratorio. Si hay comorbilidades el riesgo podría estar elevado (obesidad,

diabetes, hipertensión, para citar algunos ejemplos) y la agresividad del monitoreo y anejo deberán ajustarse a las circunstancias.

- Las complicaciones obstétricas como amenaza de parto prematuro o la ruptura prematura de membranas deben ser tratadas de inmediato.
- Debe prestarse atención a la condición económica y social: madres solteras y de escasos recursos económicos, pacientes con enfermedad mental o déficit intelectual, pacientes que viven solas, son ejemplos de vulnerabilidad que deberán considerarse concienzudamente.

#### **4. RECOMENDACIONES PARA ANALGESIA/ANESTESIA EN PACIENTES EMBARAZADAS SOSPECHOSAS O POSITIVAS A COVID-19.**

##### **4.1 Manejo de la paciente en trabajo de parto.**

- Antes de usar sulfato de magnesio en preeclampsia, considerar estado pulmonar.
- Limitar frecuencia y duración de las visitas y exámenes cervicales durante el trabajo de parto.
- Procurar que la segunda fase del trabajo de parto sea corta.
- No debe enfatizarse el pujo excesivo de la madre en la sala de parto.
- El pinzamiento del cordón umbilical no debe demorarse, por lo menos no hacerlo hasta que se tenga más datos confirmatorios sobre la existencia o ausencia de transmisión vertical, como sugieren los pocos estudios disponibles.
- Evitar hidratación intravenosa agresiva, puede predisponer a congestión pulmonar.
- No se recomienda la oxigenoterapia de rutina: numerosos estudios han demostrado que las máscaras de oxígeno (Venturi) pueden causar aerosolización de las secreciones respiratorias, incrementando el riesgo de transmisión viral.
- Notificar la admisión de paciente con COVID-19 positiva o sospechosa a todos los miembros del equipo multidisciplinario: médicos obstetra y anestesiólogo, enfermera a cargo, equipo auxiliar de quirófano y equipo de neonatología.

- Las pacientes en trabajo de parto COVID-19 positiva o sospechosas deben ser informadas de los posibles retrasos en la atención que pueden ocurrir debido a la necesidad de colocación de elementos de protección personal (EPP). El trabajo de parto debe ser atendido en la sala más cercana disponible al quirófano obstétrico, preferentemente con presión negativa. Si no se dispone de salas de partos con aislamiento o no es posible la atención en salas de parto, considerar llevar trabajo y atención de parto en el quirófano.
- Permitir un solo acompañante para el trabajo de parto, preferentemente el padre; debe ser tratado como infectado y pedirle que use una mascarilla quirúrgica estándar y se lave las manos frecuentemente. Si está sintomático, el acompañante debe permanecer aislado y no podrá asistir al parto. El acompañante debe mantenerse en la habitación en todo momento.
- La paciente debe usar una mascarilla quirúrgica estándar en todo momento.
- Minimizar la cantidad de personal que transita hacia y fuera de la habitación.
- El personal se debe colocar los EPP en otra habitación. Si es posible se debe asignar una enfermera principal que deberá usar EPP apropiado en la habitación y debe mantenerse en ella en todo momento.
- Asignar una enfermera secundaria que asista a la principal desde afuera de la habitación/ quirófano para que la principal no deje su posición; ambas enfermeras deben intercambiar de rol cada 2 horas.
- Monitorización electrónica fetal continua, especialmente posterior a la anestesia neuroaxial.
- Si baja la saturación arterial de oxígeno de la paciente se deberá administrar oxígeno para mantener la saturación en un valor >94%. Informar al equipo de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y al anesthesiólogo/proveedor de anestesia si la oxigenación no puede llevarse a >94% a pesar de la oxigenoterapia.

#### **4.2 Analgesia de trabajo de parto.**

- La analgesia epidural y espinal no están contraindicadas en pacientes con COVID-19.
- No se recomienda la realización de exámenes de laboratorio previo a la instalación de la analgesia neuroaxial, a menos que la paciente

presente clínica sugerente de alguna alteración que los amerite o se encuentre bajo terapia con heparina de bajo peso molecular.

- Se debe ofrecer una técnica neuroaxial precoz y que permita la valoración de efectividad, para reducir el riesgo de anestesia general en caso de emergencia obstétrica.
- Siempre que sea posible, se debe asignar al proveedor de anestesia más experimentado para los procedimientos. Durante la punción neuroaxial se recomienda usar EPP que incluya protección ocular y doble guante.
- Si se encuentra disponible mantener la analgesia de trabajo de parto con métodos automatizados: bombas de infusión o PCEA (analgesia epidural controlada por la paciente), para reducir el tránsito del personal anestésico en la habitación de la paciente.
- Cuando la analgesia epidural esté contraindicada, se debe ofrecer una PCA endovenosa con remifentanilo o fentanilo.

#### **4.3 Traslado a quirófano.**

- En todos los casos que requieran quirófano, los miembros del equipo quirúrgico (obstetras, anesthesiólogos/anestelistas, enfermeras, auxiliares, neonatólogos) deben usar EPP completo antes de que la paciente sea trasladada.
- La paciente debe ser trasladada por 2 personas “limpias”: la enfermera secundaria (con EPP limpio) y otro trabajador de la salud. Este equipo debe ser asignado al inicio de cada turno. Se deben despejar los pasillos de personas, para evitar contagio.

#### **4.4 En el quirófano.**

- Elegir un quirófano (idealmente con presión negativa) y máquina de anestesia exclusiva para casos sospechosos o confirmados de COVID-19, durante toda la duración de la pandemia. Este quirófano debe estar clausurado y usarse tan solo para casos de COVID-19. Los EPP deben ser colocados previo ingreso al quirófano.
- Mantener el carro de anestesia fuera de quirófano y solo introducir las drogas e insumos necesarios para cada caso, para ello se recomienda la previa preparación de “kits” para anestesia neuroaxial o general.

- Anestesia epidural o espinal según sea necesario, siempre con los EPP y técnica estéril.
- Evitar anestesia general a menos que sea absolutamente necesaria, pero también considerar dentro de los planes para manejo de técnicas regionales fallidas.
- Si se va a realizar anestesia general, si es posible, todo el personal involucrado en el manejo de la vía aérea debe colocarse mascarilla N95 y protección ocular. Se debe mantener el menor personal posible durante la intubación traqueal, el personal no involucrado en la intubación debería estar fuera del quirófano. Preoxigenación con filtro HME en el extremo de la paciente.
- Si es posible usar aspiración con circuito cerrado.
- Se deben realizar todos los esfuerzos para asegurar el éxito en el primer intento de intubación (utilizar videolaringoscopio si está disponible y se tiene experiencia adecuada en su uso, disponer de conductor o *bougie*, posición en rampa) y evitar proporcionar ventilación con bolsa-máscara. Para ello es fundamental realizar preoxigenación adecuada procurando lograr un sello facial con la máscara, sin fugas. Se debe realizar una intubación traqueal de secuencia rápida. Se recomienda sobreponer un plástico transparente o caja acrílica sobre la cabeza de la paciente para evitar la aerosolización de partículas.
- Para la extubación traqueal aplicar todas las medidas para minimizar la tos y la aspiración de secreciones. Se recomienda sobreponer un plástico transparente o caja acrílica sobre la cabeza de la paciente para evitar aerosolización de partículas. Minimizar el personal en el quirófano y todo personal directamente involucrado debe estar con mascarilla N95.
- Administrar antieméticos para prevenir vómitos postoperatorios. Sin embargo, debido a los riesgos potenciales de los esteroides en el contexto de la infección temprana por SARS-CoV-2, considerar evitar el uso de dexametasona para la profilaxis de náuseas y vómitos postoperatorios en pacientes con COVID-19, preferir otros antieméticos.
- El uso de morfina intratecal no está contraindicado en pacientes con COVID-19.
- Monitoreo postoperatorio se hará en el quirófano y, posteriormente, se trasladará a la paciente y su acompañante a su habitación (con aislamiento de gotitas y contacto), ambos con mascarilla quirúrgica; el personal de traslado deberá tener el EPP

adecuado. Si la paciente presenta algún signo de gravedad, se debe trasladar a una unidad de cuidado intermedio.

#### **4.5 Manejo postparto.**

- Pueden indicarse antiinflamatorios no esteroidales en el postparto, sin cambio de esquemas de rutina: A la fecha no hay evidencia que certifique que empeoren el curso de la enfermedad.
- La prostanglandina 15 metil-F2 alfa (uterotónico para hemorragia postparto) debe evitarse en pacientes sospechosas o positivas: puede incrementar las resistencias vasculares pulmonares.
- Considerar tromboprofilaxis si se sospecha COVID 19 o en pacientes positivas, durante la labor de parto y atención de parto, especialmente si hay hipoxia; tienen riesgo de trombosis: La gestación misma, la limitada movilización, el estado post parto, así como la infección viral *per se*. La presentación clínica de un embolismo puede confundirse con el distrés respiratorio asociado con COVID-19 severa.

#### **5. LACTANCIA DURANTE PANDEMIA COVID-19: OPINIÓN BREVE.**

El Centro de Control de Enfermedades (Atlanta, USA) ha generado información sobre el manejo de embarazo y la lactancia en tiempos COVID-19 y se concluye que hay excepciones raras en los que la lactancia no está recomendada. Elementos clave:

- Si la lactancia debe ser implementada, cómo y cuándo empezar o continuarla debe ser decidido por la madre, en coordinación con el personal de salud a cargo.
- La principal preocupación no es si el virus puede o no ser transmitido a través de la leche materna, recae en la posibilidad que una madre infectada puede transmitir el virus a través de gotitas de *flugge* (“*flush*”), durante la lactancia. Por tanto, una madre lactante con COVID-19, o con síntomas sospechosos, debe de tomar todas las precauciones posibles para evitar contagiar al infante, incluidas la higiene del seno y manos y utilizar mascarillas adecuadas mientras esté lactando.

- Si la madre utiliza una bomba manual o eléctrica para extraer la leche debe lavar sus manos antes de tocar la bomba o la botella de leche y seguir las recomendaciones higiénicas.
- Se puede considerar que una persona que no está enferma de COVID-19 pueda alimentar a un recién nacido con leche extraída de la madre.

## 6. CONCLUSIÓN.

Debido a que a estas alturas del mes de mayo 2020 no hay vacunas disponibles, el manejo de embarazo y COVID-19 debe basarse en la prevención. La reducción del tiempo de hospitalización y de los riesgos de contagio son cruciales para un manejo exitoso de la paciente embarazada.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA.

- Guías y flujogramas de Manejo: Modificados y adaptados de Covid y embarazo de la FIMMF (Fundación Internacional de Medicina Materno Fetal).
- Modificado y adaptado de ACCOG  
<https://www.cdc.gov/coronavirus2019-nCov/index.html>
- Hospital Universitario La Paz(Madrid) protocolo de tromboprofilaxis en pacientes con infección Covid-19.
- EVMS Critical Care COVID-19 Management Protocol 05-14-2020  
[urf:evms.edu/covidcare](http://evms.edu/covidcare)
- Chen R, Zhang Y, Huang L, Cheng B, Xia Z, Meng Q. Safety and efficacy of different anesthetic regimens for parturients with COVID-19 undergoing Cesarean delivery: a case series of 17 patients. Canadian Journal of Anesthesia/ Journal Canadien d'Anesthésie. Springer Science and Business Media LLC; 2020 Mar 16; <http://dx.doi.org/10.1007/s12630-020-01630-7>
- Ti LK, Ang LS, Foong TW, Ng BS. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. Can J Anaesth. 2020 Mar;1-3: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4> PMID:32144591
- Bauchat JR, Weiniger CF, Sultan P, Habib AS, Ando K, Kowalczyk JJ, et al. Society for obstetric anesthesia and perinatology consensus statement: monitoring recommendations for prevention and detection of respiratory depression associated with administration of neuraxial morphine for cesarean delivery analgesia. Anesth Analg. 2019 Aug;129(2):458-74. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004195> PMID:31082964
- Recomendaciones para la analgesia o anestesia de pacientes obstétricas con COVID-19 Alejandro Jankelevich, Héctor Lacassie Q, Diana Carolina Carmona, Juan

Francisco Morales<sup>4</sup>, Claudio Nazar<sup>2</sup> Rev Chil Anest 2020; 49: 317-321 DOI: 10.25237/revchilanestv49n03.082

- Stephens AJ, Barton JR, Bentum NA, Blackwell SC, Sibai BM. *General Guidelines in the Management of an Obstetrical Patient on the Labor and Delivery Unit during the COVID-19 Pandemic* [published online ahead of print, 2020 Apr 28]. *Am J Perinatol*. 2020; doi:10.1055/s-0040-1710308
- <https://www.acog.org/-/media/project/acog/acogorg/files/pdfs/clinical-guidance/practice-advisory/covid-19-algorithm-spanish-4302020.pdf?la=en&hash=5964FA55B71688708BDD62BFF1413945>
- <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-05-13-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>



**Javier Arriaza.**

**Francisco Reyes Perdomo**

**Guillermo Karráa Herrador.**

**Hugo Villarroel-Ábrego.**

El manejo de la vía aérea y la intubación orotraqueal son procedimientos de muy alto riesgo de contagio por SARS-CoV-2. Deben extremarse medidas preventivas y es prioritario que, en los quirófanos, con base en evidencia y recursos disponibles, se desarrollen protocolos adecuados a sus necesidades, adheridos a buenas prácticas de calidad y seguridad en la atención.

## **1. CONSIDERACIONES GENERALES.**

- Durante la pandemia de COVID-19 realizar únicamente procedimientos esenciales.
- Hacer pruebas de detección de COVID-19 de forma rutinaria antes de una intervención quirúrgica. Si no es posible asumir que el paciente es potencialmente sospechoso.
- Se requerirán Equipos de Protección Personal (EPP) nivel 3 para el equipo quirúrgico.
- Quirófano exclusivo para pacientes positivos a COVID-19, idealmente, con presión negativa. Señalizar quirófano con cartel: **“ALERTA – ALTO – SALA COVID-19”**.
- Todo el equipo e insumos que no sean necesarios serán previamente retirados de la sala.
- Conocer la “ruta crítica” del quirófano durante las fases del procedimiento con pacientes COVID-19 positivos;
- Cada miembro del equipo de salud debe conocer su rol específico.

## 2. PREPARACIÓN DEL QUIRÓFANO.

Medidas a ejecutar con 30 minutos de anticipación:

- Designar al encargado de transporte de material: Generalmente será el auxiliar.
- Carros de medicación e insumos estará fuera del quirófano.
- **Importancia crucial: Definir plan anestésico antes de ingresar al quirófano.** Anestesia general sólo si es indispensable, abordaje de vía aérea es de muy alto riesgo de contagio.
- Verificar disponibilidad de equipos e insumos para el acto anestésico.
- Checar presencia de basureros en interior, entrada y salida de sala de operaciones.
- Verificar que haya guantes (dejar cajas en el exterior) y suficientes cantidades de gel hidroalcohólico en exterior e interior del quirófano.
- Confirmar existencia de insumos para manejo ventilatorio.
- Cubrir con fundas plásticas: máquina de anestesia, monitor y equipo de ultrasonido.
- Poner 3 filtros hidrófobos bacteriológicos: rama inspiratoria, rama espiratoria y entre mascarilla facial o tubo endotraqueal y circuito.
- Conectar línea de capnografía al filtro hidrófobo.
- Conectar y comprobar sistema de succión/aspiración cerrada.
- Colocar EPP y proceder según protocolo.
- Lista de chequeo “Cirugía Segura” antes de entrar a quirófano.
- Supervisión constante por anestesiólogo fuera de quirófano usando la lista de chequeo SALA COVID-19; monitoreo cruzado del equipo para supervisar posible contaminación.

## 3. INTUBACIÓN Y TRANSOPERATORIO.

- Si el paciente no está intubado, deberá permanecer con mascarilla quirúrgica. En caso de ser necesario, se colocará cánula nasal con flujo de oxígeno bajo y sobre la misma, se colocará la mascarilla quirúrgica.

- Las únicas personas que estarán presentes en la sala durante la inducción e intubación del paciente serán los dos profesionales de anestesia encargados y la enfermera circular; el resto del personal ingresará al quirófano 15 minutos después de haberse verificado la intubación.
- En todo momento se usará técnica de doble guante.
- Ideal contar con videolaringoscopio de hojas descartables.
- Usar los flujos de gas más bajos posibles que permitan adecuada oxigenación (al 100%) durante al menos 5 minutos, asegurando un adecuado sellado de la mascarilla con la cara, minimizando fugas aéreas y utilizando el circuito circular de la máquina de anestesia. Evitar ventilación bolsa-máscara, para ello la rápida inducción endovenosa es aconsejable.
- El profesional de anestesia 2 realizará una inducción de secuencia rápida, administrando los anestésicos requeridos y un bloqueante neuromuscular de acción rápida (succinilcolina: 1 mg/kg, o rocuronio: 1.2mg/kg); prevenir la tos es muy importante, esto se logra garantizando la parálisis. Debe evitarse en lo posible el uso de ketamina por el aumento de secreciones.
- El profesional de anestesia 1 (el de más experiencia) será el encargado de intubar, en el menor tiempo posible y al primer intento.
- Se recomienda profilaxis antiemética doble en todos los pacientes para evitar riesgo de contaminación por vómito en el postoperatorio inmediato. Cualquier medicación extra que sea requerida durante el acto quirúrgico debe ser facilitada por el profesional número 3, desde el exterior de quirófano y por la puerta asignada para su entrada.
- Considerar el uso de la caja de acrílico o una cubierta plástica sobre la cabeza del paciente, para evitar la dispersión de aerosoles. Para lo mismo, el profesional deberá haberse capacitado en su uso y sentirse cómodo. Caso contrario, no se recomienda su uso (ver Figura 1).
- No es conveniente la intubación con fibrobroncoscopio en paciente despierto. La pulverización del anestésico local y los episodios de tos pueden aerosolizar el virus, también deben evitarse los dispositivos supraglóticos por la misma razón, excepto para rescate de la vía aérea, para lo cual se prefieren los de segunda generación.

- Si hay procedimientos generadores de aerosoles reducir el número de personas dentro del quirófano; los procedimientos de más alto riesgo son administración de oxígeno por cánula nasal de alto flujo, nebulizaciones, ventilación manual por máscara, CPAP, BiPAP, traqueostomía, broncoscopia, gastroscopia, ecocardiografía transesofágica, aspiración de secreciones, extubación, desconexión del circuito de ventilación, pronosupinación durante ventilación mecánica, resucitación cardiopulmonar.
- No aplicar ventilación con presión positiva hasta que esté inflado el balón orotraqueal; si debe hacerse, usar volumen corriente bajo y aumentar la frecuencia respiratoria.



**Figura 1.** Uso de caja de acrílico para procedimiento de intubación.

#### **4. EMERSIÓN ANESTÉSICA.**

- La extubación es de alto riesgo de contagio y debe hacerse en el quirófano; es recomendable el uso de cubierta plástica o caja de acrílico, sin desconectar el circuito anestésico; inmediatamente después colocar mascarilla quirúrgica al paciente. Únicamente los profesionales de la anestesia y la enfermera circular estarán

presentes. Evitar desconexión innecesaria de circuitos; si se requiere, clampear tubos y dejar ventilador en *stand-by*.

- Retirar EPP bajo supervisión.
- Antes y después de cualquier maniobra de riesgo, limpieza de los guantes con solución hidroalcohólica y cambio de guantes externos en caso de contacto con secreciones.

## 5. RECUPERACIÓN ANESTÉSICA.

- El paciente extubado no pasará a Sala de Recuperación, permanecerá en el quirófano bajo monitoreo y vigilancia de la enfermera circulante y los profesionales de anestesia durante el postoperatorio inmediato, hasta estar apto para su traslado al servicio.
- Cuando el paciente reúna las condiciones para su alta desde sala de operaciones será trasladado directamente al servicio de hospitalización, acompañado únicamente por el trabajador de servicio, médico y/o enfermera, según el caso.
- Previo al traslado, comunicarse a unidad receptora para preparar anticipadamente lo necesario. El operativo de traslado y recepción debe ser planificado. Antes del transporte, el personal sanitario con EPP nivel 2 debe hacer higiene de manos y usar bata y guantes nuevos, para reducir la posible contaminación de las superficies ambientales.
- **Traslado a UCI:** Enfermera circulante, profesional 3 de anestesia y, de ser necesario, un trabajador de servicio. Los pacientes intubados deben tener un filtro HEPA insertado entre tubo endotraqueal y el dispositivo de ventilación (Ambu® o respirador de transporte).
- **Traslado a servicio de hospitalización:** Los pacientes no intubados deben permanecer en todo momento con mascarilla quirúrgica; el traslado será realizado por la enfermera, quien podrá ir acompañada del ayudante de servicio si fuera necesario, siendo éste quien interactuará con el medio ambiente.
- Se cumplirá estricta higiene de manos antes y después del contacto con el paciente y de la retirada del equipo de protección individual.

## LECTURAS RECOMENDADAS.

- <https://www.wfsahq.org/latest-news/latestnews/943-coronavirus-staying-safe>
- American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA). Practice Recommendations on Neuraxial Anesthesia and Peripheral Nerve Blocks during the COVID-19 Pandemic. [internet]. 2020 [citado 2020 abr. 1] Disponible en: <https://www.asra.com/page/2905/practice-recommendations-on-neuraxialanesthesia-and-peripheral-nerve-blocks-dur>
- Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Protocolo preliminar de cuidado anestésico de la gestante con sospecha o contagio por coronavirus COVID-19 [internet]. 2020 [citado 2020 mar. 27] Disponible en: [https://www.sedar.es/images/site/NOTICIAS/febrero/coronasedar4\\_CA.EG.NB.pdf](https://www.sedar.es/images/site/NOTICIAS/febrero/coronasedar4_CA.EG.NB.pdf)



**Rubén Franco.**  
**Hugo Villarroel-Ábrego.**

Se ha observado que personas con cáncer e infección por SARS-CoV-2 un peor pronóstico, tienen mayor riesgo de evolucionar a complicaciones respiratorias graves que requieran ingreso en UCI que las personas sin cáncer (39% vs 8%, respectivamente;  $p=0.0003$ )<sup>1,2</sup>. El riesgo aumenta si en el mes previo a la infección la persona fue sometida a una cirugía o recibió quimioterapia (*odds ratio* 5.34, IC 95% 1.80–16.18;  $p=0.0026$ ). Finalmente, los pacientes con cáncer se deterioran más rápidamente que los que no tienen cáncer (tiempo mediano de desarrollar enfermedad grave 13 días)<sup>2</sup>.

La medicina cambia constantemente y ahora de forma más dramática en oncología médica, cirugía oncológica y radio-oncología. El cuadro clínico causado por la infección por SARS–COVID-2 comparte cierta similitudes con síndromes ya vistos en oncología; en algunos casos se presenta linfopenia progresiva muy marcada, por ejemplo. Sucede también en el paciente con cáncer que recibe quimioterapia con inmunosupresores combinados con citotóxicos: de la misma forma en que los tumores sólidos se revisten de un *mantum* infeccioso-linfocitario que les ayuda a metabolizar los quimioterapéuticos, el SARS–CoV-2 invoca una migración de linfocitos con la liberación subsecuente de sus interleucinas en los infiltrados inflamatorios. La linfopenia es un signo de mal pronóstico, refleja la activación de un síndrome trombótico y hemato-fagocítico; linfopenia en aumento en paciente con COVID-19 es suficiente para decidir hospitalización.

Se han registrado ciertos perfiles clínicos en el paciente oncológico con COVID-19 (Ca-COVID):

- La combinación de anemia, elevación de proteína C reactiva (PCR), dímero D, ferritina, deshidrogenasa láctica (LDH) es un perfil que comparten muchas neoplasias con COVID-19. El consumo de factores de la coagulación y los estados de hipercoagulabilidad y

trombosis son otras manifestaciones compartidas por ambas condiciones clínicas. Es opinión de este autor que el Sistema de Salud debe eliminar el concepto que el COVID-19 es una enfermedad respiratoria.

- El paciente Ca-COVID tiene un riesgo cinco veces mayor a sufrir complicaciones, tanto entre los sobrevivientes como entre los que se encuentran en vigilancia oncológica. Esto parece sombrío, pero a la luz del conocimiento científico actual, el factor determinante de este incremento de riesgo es una respuesta inmunogénica específica, independiente de la edad. El 75% de los pacientes Ca-COVID que habían recibido quimioterapia en las tres semanas previas a la infección requirieron de atención en cuidados intensivos, de acuerdo con reporte de los hospitales de Milán, Italia.
- Los esquemas oncológicos propuestos hace setenta años de la tripleta cirugía-quimioterapia-radioterapia, y hace diez años se modificó a menos quimioterapia y más inmunoterapia, hoy en la era COVID-19 se debe de retrasar lo más que se puedan los procedimientos oncológicos.

Los esquemas oncológicos propuestos hace setenta años de tripleta cirugía-quimioterapia- radioterapia se modificaron hace 10 años a un plan con menos quimioterapia y más inmunoterapia; hoy, en la era COVID-19, se debe de retrasar lo más posible los procedimientos de diagnóstico y tratamiento.

Mayo Clinic ha emitido guías sencillas para pacientes<sup>3</sup> (comentarios de los autores de este capítulo en cursivas):

- Para muchos, el tratamiento oncológico procede como de costumbre durante la pandemia, *pero esto podría no aplicar a casos especiales.*
- Muchos centros médicos han encontrado maneras seguras de brindar tratamientos oncológicos para que los médicos puedan continuar ofreciendo la mejor atención a las personas con cáncer. *Esto puede ser real en los centros privados de más prestigio, pero en la gran mayoría de Hospitales Generales de Norteamérica y Europa el colapso del sistema sanitario llevó a un escenario de precariedad para la atención de pacientes crónicos. En América Latina la gran mayoría de centros estatales debió suspender o*

*recortar las consultas externas y las citas para biopsias, cirugía o procedimientos como radioterapia o quimioterapia.*

- Cuando el paciente y su médico consideren las opciones para el tratamiento oncológico, será necesario equilibrar el riesgo de contraer el virus contra el riesgo de que el cáncer se propague si se altera el plan de tratamiento oncológico. Si las infecciones e internaciones en el área de residencia debidas a COVID-19 están alcanzando niveles críticos la estrategia terapéutica podría sufrir modificaciones.
- Los cánceres agresivos y que progresan con rapidez quizás requieran un tratamiento inmediato, independientemente de las circunstancias de la pandemia.
- Es mandatorio que los pacientes con cáncer tomen precauciones para evitar el contagio; *aparte del riesgo mayor de complicaciones, aún en caso de un curso leve de enfermedad el tratamiento oncológico podría verse demorado por semanas.* Mantenerse en el hogar, el distanciamiento físico, la higiene de manos y el uso de mascarillas es mandatorio.
- Debe mantenerse el estilo de vida más saludable posible.

ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) ha recibido solicitudes de sus miembros pidiendo orientación acerca de los preparativos que deben implementarse para la operación de los centros oncológico de forma segura y reanudar los procedimientos programados, por lo que ha elaborado un informe especial: La Guía para la prestación de atención oncológica durante la pandemia de la COVID-19<sup>4</sup>. Describe las prácticas de oncología inmediatas y a corto plazo para proteger la seguridad de los pacientes y el personal de atención médica a medida que continúa la respuesta a la pandemia. Algunos de los elementos clave se citan a continuación:

- Suspender consultas si hay síntomas respiratorios o de infección aguda; estos casos deben ser sometidos a triage para descartar COVID-19 y podrían ser evaluados por telemedicina. Reprogramar citas al cesar el potencial de contagiar.
- Los neutropénicos febriles deben ser detectados precozmente y tratados en consecuencia.
- Los pacientes con fiebre como único síntoma deben evaluarse para determinar si es adecuado realizar una prueba de detección de COVID-19. Los pacientes deben ser evaluados de forma individual

para detectar otras posibles infecciones o una posible “fiebre tumoral”.

- Los pacientes que acuden a control deben llevar mascarilla.
- Postergar el tratamiento antitumoral hasta que el resultado de los test de diagnóstico para COVID-19 sean confirmados como negativos (por lo menos dos tests separados al menos 24 horas entre sí).
- Debe testearse a los pacientes asintomáticos antes de recibir terapia inmunosupresora (p. ej., quimioterapia citotóxica, trasplante de células madre, terapia biológica, inmunoterapia celular o corticosteroides a dosis altas).
- Los pacientes nuevos que reciban quimioterapia citotóxica, trasplante de células madre, terapia biológica de acción prolongada, inmunoterapia celular o corticoesteroides en dosis altas deben someterse a pruebas de 48 a 72 horas antes del inicio del tratamiento.
- Durante el tratamiento, se debe realizar una prueba de detección sistemáticas a todos los pacientes de 48 a 72 horas antes de cada nuevo ciclo de terapia. La detección sistemática debe incluir la administración de un cuestionario estandarizado sobre los síntomas y la posible exposición.
- En función de los resultados de la detección sistemática, los centros de salud oncológicos deben realizar pruebas a cualquier paciente identificado como un posible riesgo de exposición, síntomas respiratorios y/u otros síntomas (tos, dificultad para respirar, fiebre, escalofríos, mialgias, dolor de garganta, pérdida nueva del gusto o del olfato u otros síntomas similares a los de la gripe).
- Si es posible, las pruebas deben realizarse en un centro distinto del centro de atención oncológica. Las pruebas en el centro de atención oncológica deben limitarse a los pacientes identificados como sintomáticos o en riesgo después de llegar a la clínica. Como se ha indicado anteriormente, todos los pacientes deben someterse a pruebas de detección sistemática a su llegada al centro, para determinar si se ha producido un cambio en su estado o en la necesidad de realizar pruebas o repetir las.
- Todo el personal que ingrese en la habitación de un paciente con sospecha o confirmación de COVID-19 debe cumplir las Precauciones estándares de los CDC recomendadas y utilizar una mascarilla respiratoria N95 o tapabocas, bata, guantes y protección ocular de clase médica.

- Siempre que sea posible, se minimizará todo el contacto físico entre el personal al mantener una distancia de 2 metros.
- El centro debe tener una política clara sobre la optimización del suministro del equipo de protección personal y la planificación para las necesidades de inventario para los profesionales de atención médica.
- A todos los pacientes que obtengan un resultado positivo para la infección por COVID-19 o que den positivos para COVID durante el tratamiento se les interrumpirá o postergará de inmediato el tratamiento mientras se determinan los siguientes pasos:
  - En el contexto de la necesidad médica de iniciar o continuar el tratamiento, se debe considerar una solicitud para revisar o continuar el tratamiento de los pacientes con resultado positivo para la COVID-19.
  - Solo se debe considerar la posibilidad de iniciar o reanudar el tratamiento en los pacientes que hayan dado positivo para la COVID-19 que tengan prioridad (p ej., la lista de prioridad identifica riesgos/beneficios basados en la intención y urgencia del tratamiento; es decir, algunos pacientes pueden haber dado positivos para la COVID-19 y seguir siendo aptos para el tratamiento).
  - Es posible que muchos pacientes sean aptos para un período de interrupción durante un mínimo de 14 días o hasta que no presenten síntomas durante 72 horas y den negativo en 2 pruebas consecutivas, con una diferencia de 24 horas.
- Como se ha indicado anteriormente, considerar la posibilidad de un modelo híbrido flexible y modificable de visitas en el consultorio y de telemedicina basado en la determinación por parte del proveedor de la atención al paciente (tanto en el presente como en el futuro).
- Establecer un área identificada para el tratamiento de pacientes que dieron positivo para la COVID-19.
- Infusión de quimioterapia en casa. Los oncólogos han compartido preocupaciones sobre la seguridad e idoneidad de la infusión en el hogar para la administración del fármaco contra el cáncer y, generalmente, no lo recomiendan para la mayoría de fármacos. El médico responsable en consulta con el paciente debe tomar la decisión de administrar quimioterapia en este entorno tras considerar las precauciones necesarias para proteger al personal

médico, a los pacientes y a los cuidadores de los eventos adversos asociados a la infusión y eliminación del fármaco y al riesgo de infección por COVID-19. Los oncólogos pueden considerar la posibilidad de hacer una infusión en el hogar para los cuidados de apoyo, como la hidratación y los antieméticos.

- Consideraciones similares a las de quimioterapia pueden hacerse respecto a los pacientes en radioterapia.

## REFERENCIAS.

1. Información científica-técnica Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 12 de noviembre 2020. Ministerio de Sanidad de España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Secretaria de Estado de Sanidad. Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación.
2. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol.* 2020;21(3):335-7.
3. <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/in-depth/cancer-treatment-during-covid-19/art-20489812>
4. <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/international-programs/documents/2020-ASCO-Guide-Cancer-COVID19-Spanish.pdf>



**Patricia Marticorena.**  
**Norma Orantes.**  
**Antonieta Sandoval.**  
**Elena Majano.**  
**Xenia Durán de Guevara.**  
**Hugo Villarroel-Ábrego.**

## **1. ANSIEDAD: MANEJO PSICOLÓGICO LA PANDEMIA COVID-19.**

**Patricia Marticorena.**

Por causa de las situaciones relacionadas con la pandemia COVID-19 los problemas de ansiedad y depresión afectan a muchas personas de diferentes edades y constituyen un principal motivo de consulta.

### **Tipos de ansiedad según el enfoque psicológico cognitivo.**

Existen dos tipos de ansiedad. Uno de ellos es la ansiedad “sana”: se encarga de mantenernos a salvo ante algún problema real que atente contra nuestra vida y gracias a esta ansiedad podemos reaccionar ante un ataque externo. Sin embargo, también existe la ansiedad patológica que, en lugar de ayudarnos a salir adelante, únicamente nos perjudica. El trastorno de ansiedad generalizada es de los más comunes.

El enfoque psicológico cognitivo-conductual demuestra resultados rápidos en el manejo de la ansiedad; está basado en el constructo: “La mente está constituida por una actividad procesal, a través de la cual cada persona se auto organiza al mismo tiempo que se constituye como sujeto transformador de su propia realidad (Fernández-Álvarez, 2008)”.

A continuación, algunas técnicas para el manejo de ansiedad:

- **Respiración diafragmática.**

Se utiliza con mucha frecuencia. Saber respirar de manera correcta trae muchos beneficios para la salud física y psicológica. A nivel psicológico ayuda a disminuir considerablemente los niveles de ansiedad, produce tranquilidad y aumenta la energía, algo sumamente beneficioso, sobre

todo cuando se realiza algún deporte. Para practicar este tipo de respiración seguir estos pasos:

- Sentarse en una silla o acostarse, manteniendo una postura recta.
- Colocar una de las manos sobre el abdomen y comenzar a inspirar, lenta y profundamente.
- Mantener unos segundos el aire inspirado, sintiendo como se “eleva” el abdomen.
- Exhalar lentamente, expulsando el aire por la boca y sintiendo como “desciende” el abdomen.
- Repetir este ejercicio 2 o 3 veces al día.

- **Transformar pensamientos automáticos en adaptativos.**

En los procesos de ansiedad se producen pensamientos automáticos o ideas disfuncionales que generan angustia. Es importante identificar estos pensamientos para transformarlos en adaptativos, es decir, positivos, reales y capaces de inducir sensación de calma. Ejemplos:

- Pensamientos automáticos: “No seré capaz de superarlo”, “esto no debería haberme sucedido”.
- Pensamientos adaptativos: “Lucharé para salir de esto”, “de esta situación saldré fortalecido”.

La práctica de identificar pensamientos automáticos es de gran ayuda porque la persona comprende la situación con mayor claridad y transforma ese pensamiento en una idea adaptativa, que le brindará una perspectiva diferente de su vivencia.

- **Organizar rutinas diarias.**

Para sobrellevar el periodo de cuarentena es fundamental organizar rutinas diarias equilibradas, para disminuir el malestar psicológico. Se recomienda tomar las siguientes medidas:

- Evitar la sobreinformación.
- Planificar los tiempos de alimentación, ejercicios físicos básicos, de preferencia en familia, para promover la convivencia positiva y el afrontamiento en colectivo.
- Promover la ayuda mutua en familia, designar actividades entre los miembros del grupo familiar; esto será muy beneficioso para el trabajo en equipo y la reciprocidad afectiva.

- Utilizar los pensamientos adaptativos para afrontar los periodos de ansiedad, en forma personal y colectiva, ambas contribuyen al afrontamiento positivo.

## **2. MANEJO DE ADICCIONES EN PLENA CRISIS SANITARIA.**

### **Norma Orantes.**

Durante la pandemia COVID-19 hemos observado un alza tremenda en el consumo de drogas, principalmente alcohol, que es la droga de más fácil adquisición y que, al parecer, se ha convertido en la droga sustitutiva más buscada en estos tiempos de confinamiento; por desgracia también se abusa más de la cocaína o, peor aún, de la mezcla de ambas: se sabe que potencian sus efectos peligrosamente. En España, por ejemplo (donde la autora se desempeña como médica en un centro de atención de adicciones, en Madrid) hay un repunte en el consumo descontrolado de heroína, marihuana y drogas de prescripción médica como ansiolíticos y antipsicóticos, en parte por las características propias del paciente adicto, pero desgastadas por el confinamiento necesario, confinamiento que los adictos llevan particularmente muy mal: se suman el temor y la ansiedad ante un posible contagio tanto que, en ocasiones y en algunos pacientes predisuestos, ha llevado a intentos de suicidio.

Se sugiere implementar las siguientes medidas:

- El refuerzo de la necesidad de prácticas de higiene y protección durante el confinamiento (que ha vuelto a ordenarse en Europa en octubre, ante la segunda ola de contagios), incluyendo asesoría sobre alimentación sana y adecuada, orientado a los pacientes ambulatorios inscritos en el programa.
- Para la comunidad de Madrid se han indicado medidas de higiene y distanciamiento social con control más estricto de los pacientes ingresados en Recursos Cerrados que están a cargo de los CAID (residencias de personas en tratamiento de su adicción); esto puede replicarse en otros países, con las instituciones que sean equivalentes.
- Aislamiento de casos positivos de COVID-19, o derivación a hospitales en casos más graves, debido a que muchos de los adictos presentan patologías concomitantes que los vuelven aún más

vulnerables: hipertensión arterial, diabetes mellitus, personas viviendo con VIH, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por citar algunos ejemplos.

- Atención y acompañamiento médico y psicológico, mayormente por vía telefónica, de los pacientes y sus familias.
- Promoción de estrategias para manejar el tiempo de ocio; es cosa sabida que en pacientes con adicciones es particularmente más necesario mantenerlos ocupados física y mentalmente (ejercicios, lectura); esto está a cargo de trabajadoras sociales y educadoras.
- En el caso de los pacientes en tratamiento sustitutivo con metadona, se les dispensa en el CAID de Madrid cada 1 o 2 semanas, para evitar aglomeraciones. En donde estas estrategias sean legales pueden proponerse acciones similares.
- Se ha requerido modificar tratamientos médicos para controlar ansiedad y depresión.

La pandemia COVID-19 obliga a trabajar en protocolos más bien reactivos, mientras se logra el control. Para volver a la situación previa a la pandemia hay un largo camino por recorrer.

### **3. SALUD MENTAL Y AUTO-CUIDO DEL PERSONAL SANITARIO EN TIEMPOS DE COVID-19.**

**Antonieta Sandoval.**

El ser humano tiene la posibilidad de mitigar el dolor y cuidar de otros, es capaz de experimentar gran empatía. Como profesionales de Salud escuchamos la voz interior que incita a ayudar, escuchar y acompañar a otros, aún con el riesgo de nuestra propia vida. El altruismo es virtud cotidiana en nuestro trabajo, y mucho más en tiempos de pandemia, pero debe reconocerse la importancia de proteger la salud mental.

#### **Respuesta emocional ante el estrés generado por la pandemia.**

En nuestra vida diaria nos tranquiliza pensar que tenemos algún grado de control y certeza sobre las cosas, por lo que encontrarnos en medio de esta incertidumbre aumenta significativamente nuestros temores. Esta reacción es una respuesta biológica normal. Por otra parte, al permanecer en casa por cuarentena, se alteran rutinas y dinámicas que antes nos brindaban equilibrio. Reacciones comunes durante esta pandemia (físicas y emocionales):

- Ansiedad, tristeza, apatía, irritabilidad, impaciencia, sensación de irrealidad o desconexión con lo que ocurre a nuestro alrededor, preocupaciones financieras, temores relacionados a nuestra salud o la salud de nuestros seres queridos (Figura 1).



**Figura 1.** *Burnout*: Amenaza constante para el personal de salud durante la pandemia.

- Tensión muscular, mialgias, palpitaciones, disnea suspirosa, hiperventilación, inquietud, dificultad para relajarse y/o

concentrarse, insomnio, trastornos del apetito, dispepsia y otra molestias digestivas, entre otros.

### **Recomendaciones para el personal sanitario.**

Para los trabajadores de la salud sentirse estresado es una experiencia cotidiana, casi normal; controlar el nivel estrés es importante, tanto como controlar la salud física; hay que aprender a cuidar de nosotros mismos (autocuidado) y de nuestros compañeros. Debe recordarse la motivación y vocación que ha llevado a todos y cada uno del equipo de Salud a estar aquí y ahora, al frente de esta crisis; esto permite mejorar, además, el cuidado de los pacientes.

- Atiende tus necesidades básicas: asegura el descanso y las pausas en el trabajo o los turnos; come y bebe suficiente y sanamente.
- Planifica actividades fuera del trabajo: creativas y físicas.
- “Ventilación” emocional: la competencia profesional es compatible con la expresión emocional y nos humaniza.
- Contacta con la familia y amistades, son el sostén fuera del sistema de salud. Contacta con compañeras(os) del trabajo, aportando apoyo mutuo. Contar y escuchar es importante.

### **Estrategias de manejo.**

Es crucial reconocer que el estrés puede afectar a cualquiera que se dedique a ayudar a pacientes y familiares.

- Reservar tiempo para que el trabajador sanitario y su familia se adapten a los cambios impuestos por la pandemia.
- Detectar los síntomas físicos y mentales, estar alerta para evitar el consumo de tabaco, alcohol y drogas con fines de tranquilizar.
- Mantenerse ocupado: trabajo, *hobbies*, quehaceres, puede ayudar; sin embargo, hay que dejar un espacio para la identificar si las preocupaciones son sobre un problema real o hipotético.
- “*Mindfulness*”: Prestar atención plena en el presente puede ayudar, como un ancla, cada vez que la mente divague sobre el futuro.
- Si nada de lo anterior funciona no debería dudarse en contactar a un profesional de salud mental.

### **Diez Perlas Conceptuales:**

1. Todas(os) somos necesarias(os): Fortalece el trabajo en equipo.
2. Debes saber pedir ayuda para poder ayudar.
3. Debes cuidarse para poder cuidar y tratar.

4. Resguarda la comunicación y los afectos: No te aisles.
5. Toma conciencia de los límites: No puedes tener todo bajo control.
6. Prepárate para emociones fuertes e inesperadas en el equipo.
7. Mantente bien informada(o) para cuidarte y cuidar.
8. No te sientas culpable.
9. Proteger un espacio para ti es también una forma de cuidarte.
10. No olvides tus proyectos, tus aprendizajes y tus sueños.

La Figura 2 resume los conceptos más importantes de esta sección.



Figura 2. Auto cuidado del personal de salud durante la pandemia COVID-19.

#### 4. TRASTORNOS DE SUEÑO DURANTE LA PANDEMIA COVID-19.

Elena Majano.

Tiempo de pandemia por COVID-19, tiempo de incertezas... El insomnio aparece en el *top ten* de síntomas más frecuentes en estos días de pandemia. Ansiedad, nerviosismo, falta de movimiento, exceso de pantallas e información, son algunas de las razones de por qué muchos duermen mal, por pocas horas, o se desvelan fácilmente. Nuestra mente no puede procesar la nueva realidad, no decodificamos todavía este nuevo escenario. En tiempos “normales” (no como los actuales), el descanso inicia cuando la mente libera el cuerpo del control absoluto del exterior y deja paso a otra área del aparato psíquico para iniciar la fase de *reseteo*, relajación y sueño; si se pierde ese orden el estado de alerta no permite el pasaje de la vigilia al sueño. Cada caso se analiza

de forma particular, pero en tiempo de cuarentena se han observado dos factores asociados al apareamiento y permanencia del insomnio:

- Un *jet lag* domiciliario.
- Un estado permanente de hipervigilancia.

El *jet lag* no se debe a la restricción de movilidad, sino a que nos cambiaron todas las coordenadas debido al confinamiento prolongado, al cese del trabajo en la oficina y a la disminución de la actividad física; los ritmos circadianos han estado alterados y viviendo un retraso de fase de sueño, trastorno típico del adolescente, pero que ha sido una “nueva rutina” que alteró otros ritmos, como alimentación y digestión.

El estado de hipervigilancia es una respuesta del organismo que activa la atención al entorno, consciente o no; es una respuesta primaria ligada a la supervivencia, que demanda mayor activación cerebral. Durante la pandemia muchos experimentan el fenómeno de “atención dividida”, que contribuye a la hipervigilancia: “Mis recursos están divididos entre lo que quiero hacer (trabajar en casa, cuidar a mi familia, cocinar, ir al supermercado, llamar a mis amigos) y a la vez estar informado de lo que ocurre en el mundo (con el coronavirus)”. Un cerebro hipervigilante no va a “desconectarse” por la tarde/noche para conciliar el sueño. Se detallan otros trastornos de sueño experimentados durante esta cuarentena:

- Aumento en intensidad de mioclonías fisiológicas de sueño, los espasmos hípnicos.
- Parasomnias del sueño NO REM (MOR: movimientos oculares rápidos): sonambulismo, somniloquia, terrores nocturnos, despertares confusionales y parálisis del sueño, con o sin alucinaciones.
- Parasomnias del sueño REM o MOR: pesadillas y “pseudo” trastorno conductual del sueño REM.

Nos centraremos en el insomnio, definido como incapacidad para conciliar y/o mantener el bloque de sueño nocturno, con despertar precoz o la sensación de sueño no reparador, a pesar de presentarse condiciones y horario indicados para dormir, con consecuencias negativas a la mañana siguiente, y dos o más síntomas diurnos asociados al mal dormir.

Los reguladores/sincronizadores de los ritmos circadianos en cuanto al sueño, son:

- El ciclo de luz y oscuridad: si por la cuarentena despertamos más tarde, perdemos la luz solar, clave para que el cerebro “sepa” que, dentro de 12 o 14 horas, llegará el momento de dormir. Ir a la cama más tarde causa un “retraso de fase”: un cambio en la rutina afecta el sueño, con la consecuente necesidad de ir a dormir más tarde; se retrasa la hora de levantarse y, por lo anterior, las horas de productividad laboral, familiar y social, se ven reducidas.
- Cansancio: durante el día el cuerpo se mantiene activo y de noche se siente la necesidad de descansar. Si hacemos menos actividad física por el encierro, eso incidirá en el sueño.

Otros elementos que suman “en negativo” a la permanencia del insomnio son:

- Incertidumbre laboral, angustia y preocupación sobre el impacto en la economía familiar, del país y del mundo entero; no más planes a futuro cercano: “vivir el día a día”.
- “No tenemos el control”, una idea que nos lleva a irritabilidad, frustración y sensación de fragilidad.
- No vemos el peligro, pero sabemos que está afuera, esperando a que salgamos, a que nos descuidemos.

El estado de ánimo puede alterarse. Son comunes decaimiento, y tristeza que se va apoderando paulatinamente de nosotros a causa de la inactividad, del no poder desconectarse porque el ambiente laboral se funde con el doméstico. La dinámica de los medios de comunicación tampoco ayuda porque, siendo la pandemia y la cuarentena fenómenos nuevos, generan una avalancha de información contradictoria que alimenta un ciclo de pensamientos rumiantes, negativos y agravando la ruptura de los hábitos de sueño, con mayor insomnio: Es un “círculo nocivo” que produce, fomenta y perpetua el insomnio (ver Figura 3).

¿Cómo combatir los pensamientos negativos en cuarentena? Existe una caja de “herramientas” para el insomnio:

- No buscar pensamientos positivos para contrarrestar los negativos, sino ser realistas, aprender a contener el miedo anticipatorio.
- Programar actividades diurnas para motivar levantarse temprano.

- La manera de afrontar los pensamientos más catastróficos, que tienden a maximizar un problema es diferente, dependiendo del momento del día. Por eso se recomienda un “worry time”, un momento del día, nunca de la noche, en el que vamos a dedicarnos voluntariamente a preocuparnos de aquello que nos moleste, porque los pensamientos se silencian más fácilmente si se les da un momento en el que pueden “salir”; son 30-45 minutos entre 8 AM y 12 MD, para confrontar nuestros miedos, escribirlos y, durante el resto del día, no darles más lugar en nuestro cerebro hasta la mañana siguiente. Esta estrategia forma parte de la terapia cognitivo/conductual de ansiedad e insomnio.

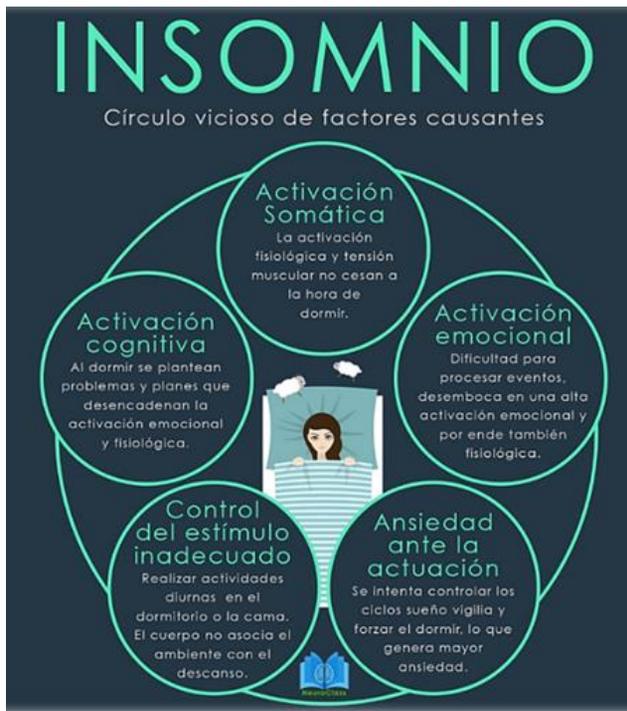


Figura 4. Círculo vicioso del insomnio.

- Evitar siestas, para programar el sueño en un horario fisiológico (nocturno).
- Dieta informativa: Regular el flujo de información sobre la pandemia, se deben “dosificar la pantallas”.
- Distracción “somniafera” Un libro, películas no catastróficas, actividades agradables.

- El manejo farmacológico se hace integrado con terapia cognitiva conductual; puede ser mandatorio el manejo de ansiedad y/o depresión concomitantes.
- En condiciones de cuarentena domiciliar, confinamiento prolongado y aislamiento físico/social, TODAS las modalidades de insomnio deberían ser tratadas farmacológicamente.

En conclusión, se requiere un enfoque individualizado del insomnio en cuarentena, definir los elementos del “círculo vicioso” que fomenta su perpetuación, aplicar para el manejo todos los recursos de la “caja de herramientas” y considerar la medicación precoz, a la medida del caso.

## **5. PAIDOPSIQUIATRÍA: RECOMENDACIONES PARA NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES EN TIEMPOS DE COVID-19.**

**Antonieta Sandoval.**

**Xenia Duran de Guevara.**

En toda situación de crisis grave siempre existen oportunidades para avanzar como personas individuales y como sociedad integrada. La pandemia tendrá consecuencias psicológicas que requerirán intervención, tanto en adultos como en niños/adolescentes, estos últimos especialmente vulnerables. A continuación, un inventario de situaciones problemáticas.

### **Consecuencias del confinamiento.**

La pandemia puede ser disparador del surgimiento de problemas de ansiedad en niños y adolescentes porque factores como la ausencia prolongada de la escuela, el atraso académico y el miedo a contagiarse (entre otros) pueden dar lugar a ataques de ansiedad o crisis de angustia que, de cronificarse, pueden evolucionar a trastorno de pánico. Según un informe de *Save The Children* del 8 de mayo del 2020, 1 de cada 4 niños sufre de ansiedad por confinamiento: La falta de juegos al aire libre, el estrés prolongado, el aburrimiento y el distanciamiento social pueden provocar problemas de salud mental. Las personas que disfrutaban al aire libre de manera habitual tienen una actividad más baja en la parte del cerebro que se enfoca en las emociones negativas repetitivas. “Esta es una de las razones por las que la infancia puede desarrollar sentimientos negativos o incluso

depresión durante el confinamiento dentro del hogar”, afirmó la experta en Protección Infantil y Salud Mental de *Save the Children*, Anne-Sophie Dybdal.

### **Proceso de duelo.**

Muchas familias han sufrido pérdidas de seres queridos y duelos complicados al no acompañar a sus familiares en el proceso fúnebre. Habrá que estar pendiente de los niños que han perdido a familiares cercanos para confirmar si han elaborado adecuadamente el duelo, ya que por su edad algunos no son capaces de lograrlo al no disponer de pensamiento abstracto bien desarrollado y capacidad de entender la muerte.

### **Conductas adictivas.**

El confinamiento y los altos niveles de angustia pueden propiciar un incremento de las conductas adictivas y del uso problemático de las nuevas tecnologías. En los adolescentes, puede que recurran a sustancias con una función de evitación. El uso de dispositivos ha aumentado drásticamente durante la cuarentena, por lo que será un reto volver a regular los hábitos y horarios de los menores.

### **Consejos generales para la salud mental de niños en situación de pandemia:**

- Transmitir calma y esperanza.
- Proteger de mensajes catastróficos.
- Hay que aclarar que la actual es una situación transitoria.
- Intentar comprender sus emociones, observe, escuche y atiende.
- Promover que expresen sus ideas.
- Ayudar a encontrar un sentido a la cuarentena o confinamiento.
- Tratar de enseñarles relajación, *mindfulness*, yoga de acuerdo con su edad.
- Si se es padre o cuidador y se está estresado pedir apoyo a familiares o a un profesional de la salud mental.

### **Estrategias.**

La pandemia COVID-19 ha generado cambios: económicos, políticos, sociales, educacionales, en salud y, por supuesto, en la rutina de la vida. La adaptación a “La Nueva Normalidad” y cómo ayudar a los niños a lidiar con los cambios es el objetivo de las recomendaciones siguientes, ordenadas por grupos etarios; son herramientas prácticas y sencillas.

**Como primer paso se sugiere que se formulen dos preguntas, sin importar la edad:**

- **¿Sabes qué es el coronavirus?** Se obtendrán múltiples respuestas: “Es una gripe mortal”, “es una bolita con unas agujas, que ataca los pulmones”, “es un virus que mata a los viejitos”, “no quiero hablar de eso, ya me cansé de escuchar de ese.... virus... No me interesa”.
- **¿Cómo te has sentido todo este tiempo?** La respuesta puede variar: “aburrido”, “triste porque no veo a mis amigos”, “con miedo”, “enojado por todo”, “preocupado por la abuelita”, “nada” o “bien, tranquilo”. Sea cual sea la respuesta, indica una emoción o sentimiento que rige la conducta y deriva de una cognición o un pensamiento. Se dan recomendaciones para afrontar estos “tiempos de COVID-19” basadas en el nivel de desarrollo del menor y para ello se les ha dividido en 3 grupos etarios: preescolares, escolares y adolescentes.

**Siete estrategias para diferentes grupos etarios** (ver Tabla 1, al final de este artículo).

- **Preescolares (0 - 5 años).**
  - Converse (hable y escuche) al menos 10 minutos/día, lejos de pantallas o dispositivos, sobre un tema de interés del menor (animales, aviones, muñecas), anécdotas familiares, cuentos con valores (paciencia, solidaridad, empatía), fábulas con acciones altruistas, héroes, con resiliencia y autocontrol, para cultivar empatía por médicos, enfermeras, soldados...
  - Ayude a los niños a encontrar maneras positivas de expresar sus sentimientos, a través del dibujo y las artes manuales. Actividades creativas ayudan a liberar y aliviar lo que sienten. Berrinches o explosiones pueden ser frecuentes, use estrategias como elaborar “el frasco de la calma” (botella con agua y brillantina) y la “la almohada de la calma” (tela, algodón).
  - Jugar a diario, usar la imaginación para transformar escenarios hogareños en parajes de aventura: La sala de la casa en estación espacial, el comedor en granja de animales, el jardín en campamento o castillo; utilice peluches, objetos de casa, cajas (la imaginación no tiene límites).
  - Organizar y limitar el uso de la tecnología. La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda “cero pantallas en **menores de 18**”

**meses”, para 18-24 meses** solo acompañados por adultos, con aplicaciones de alta calidad para comunicación por video chat, con familiares o personas cercanas y, **entre 2-5 años**, limitar uso a 1 hora/día. Los padres deben ver el contenido junto con sus niños para ayudarlos a entender los que ven y aplicarlo al mundo que los rodea. Habitaciones para dormir y tiempos de comida serán libres de pantallas.

- Mantenga a los niños cerca de sus padres y familia (si es seguro), en lo posible, evite separarlos de las personas con las que viven. Si es necesario separarlo de su cuidador asegúrese de que haya cuidado y seguimiento alternativo adecuados. Durante la separación mantener contacto regular con padres, cuidadores y otros niños, por llamadas telefónicas o de video u otra comunicación adecuada para la edad, que podría hacerse dos veces al día.
- Apéguese a rutinas que involucren: **cooperación en casa** (al menos 1 actividad/día específica: doblar calcetines, regar las plantas, limpiar la mesa, con base en la edad (arriba de 3 años es fundamental para los buenos hábitos), **alimentación saludable**, **ejercicio** (promedio 15-20 minutos/día) y **sueño regular** (10-15 horas de sueño/día<sup>4</sup> con 1-2 periodos de siesta) y establecer una hora no más tarde de las 8 PM para ir a la cama.
- Para prepararnos en “La Nueva Normalidad”: Entrenamiento diario de al menos 10 minutos/día para crear buenos hábitos sobre lavado adecuado de manos, no tocarse la cara, uso de mascarilla (después de los 3 años), saludo cordial (con los codos o con un toque en los zapatos) por estrategias lúdicas, juegos, canciones, rimas. Por su etapa de desarrollo, este grupo logrará los mejores hábitos gracias al entrenamiento rutinario que usted instruya.

- **Escolares: 6-12 años.**

- Converse (hable y escuche) diariamente con los niños más de lo habitual y al menos 20 minutos (recomendación número 1 de preescolares) pero como por su edad los procesos cognitivos les permiten mantenerse con mejor alerta, elija un momento del día (no más de 3-4 PM) para no afectar el sueño. Por posibles temores sobre la información de medios o noticias o el entorno, busque fuentes confiables, utilice papel y lápiz (si es necesario) para explicar lo que sucede.

- Ayude a encontrar maneras positivas de expresar sentimientos, a través del dibujo, escritura y artes manuales (recomendación 2 de los preescolares). Elabore un cartel un “horario de rutinas semanal”, que incluya actividades escolares, lúdicas y de recreación; haga una “pizarra de las emociones” para escribir o dibujar “la emoción del día” o “el valor o principio de la semana” (por ejemplo: esta semana practicaremos solidaridad: qué es, qué haré, cómo, cuándo).
- Compartir juegos de mesa, adivinanzas, rimas, “búsqueda del tesoro”, cambie escenarios como con los preescolares (use la imaginación): al menos 3 veces por semana.
- Los dispositivos tienen múltiples funciones, quizás 3 son las principales: **educación, recreación y socialización**. El uso en niños de 6-12 años implica el “sentido común” para establecer límites coherentes sobre el tiempo y el tipo de contenido que usan. Cerciorarse de que su consumo no acapare el tiempo para el sueño adecuado, actividad física y otros comportamientos esenciales para la salud. Se recomienda habitaciones para dormir y que los tiempos de comida deban de estar libres de pantallas<sup>2</sup> **Los responsables deben de supervisar aplicaciones, videojuegos, redes o canales de YouTube que los niños usan. Deberían instalarse aplicaciones de control parental (muchas son gratuitas dentro de la Playstore del dispositivo). Debido a que las pantallas cumplen una función como medio de socialización, se sugiere que al menos 2 veces por semana se promueva la comunicación con familiares y otros niños.**
- El desarrollo de estos niños exige más responsabilidades escolares y personales (arreglar su cama, juguetes, ropa) pero se sugiere agregar al menos 1 actividad/día de cooperación en casa: el lema que se debe motivar es: “la casa es de todos, todos cooperamos”.
- Rutina que involucre: **cooperación en casa**, al menos 1-2 actividades (doblar calcetines, regar las plantas, limpiar; **alimentación saludable, ejercicio 30-60 minutos/día y sueño regular (9-11 horas)**; las siestas son poco frecuentes e innecesarias, hora no más de 9 PM para ir a la cama.
- Para “La Nueva Normalidad” mantenga entrenamiento al menos 20 minutos/día para crear buenos hábitos sobre: lavado de manos adecuado, no tocarse la cara, uso de mascarilla<sup>3</sup>, saludo cordial, estrategias lúdicas, juegos, canciones, rimas. **La constancia generará un buen hábito.**

- **Adolescentes: mayores de 13 años.**
  - Converse (hable y escuche) a diario al menos 30 minutos/día; se sugiere no interrogar en exceso, llame a este momento: “la charla del día”. Narre historias de su infancia, adolescencia, o de sus abuelos, evite temas de política o religión y, si son centro de la conversación, respete las ideas del joven: recuerde que está en búsqueda de identidad y se estableciendo ideales. Mantenga mente abierta, otorgue su opinión y muéstrase flexible ante sus comentarios.
  - Expresar de forma positiva las emociones a menudo parece difícil a esta edad. Motive a que escriba, dibuje y desahogue sus emociones o, simplemente, acompañe en silencio; su presencia y cercanía tiene un efecto de soporte y apoyo para sus emociones.
  - El uso de dispositivos puede ser complicado ya que forma parte de su intimidad y privacidad. Establecer límites coherentes sobre el tiempo y el tipo de contenido que usan, y cerciorarse de que su consumo no acapare el tiempo para el sueño adecuado, actividad física y otros comportamientos esenciales para la salud es necesario<sup>2</sup>. Es recomendable otorgar un voto de confianza sobre su uso y supervisar esporádicamente el contenido de este, basados en las conductas que presente el adolescente y los riesgos probables (pornografía, “sexteo” o “sexting” y adicción a videojuegos, “amigos digitales” prevaleciendo “no hables con desconocidos reales, ni virtuales”. **Instale aplicaciones de control parental y, debido a que las pantallas cumplen una función como medio de socialización, se sugiere que al menos 3 veces por semana promueva la comunicación con familiares y evitar que se aislen.**
  - Adolescencia puede ser sinónimo de cambio, movimiento, libertad y estos tiempos se presentan como todo lo contrario: confinamiento, distanciamiento, aislamiento. Como es muy probable que los jóvenes se sumerjan más en este aislamiento, promueva que salgan de su habitación al menos 1 hora/día, sin pantallas o dispositivos electrónicos, que cooperen en casa, cocinen, se ejerciten, bailen, canten o escuchen música fuera de la habitación.
  - Agregue al menos 2-3 actividades/día de cooperación. El lema es “La casa es de todos, todos cooperamos”.
  - Rutina que involucre: **cooperación en casa**, al menos 2-3 actividades; **alimentación saludable**, **ejercicio** promedio 60-90

minutos/día; **sueño regular:** 8-10-horas. No son recomendables las siestas; no más de las 11 pm para ir a la cama.

- Para “La nueva normalidad” mantenga entrenamiento de al menos 30 minutos/día para crear buenos hábitos sobre: del lavado de manos adecuado, el no tocarse la cara, uso correcto de mascarilla<sup>3</sup>. La constancia creará el hábito.

**Tabla 1: Recomendaciones para niños, niñas y adolescentes en tiempos de COVID-19.**

Recomendación	Preescolar (0-5 años)	Escolar (6-12 años)	Adolescencia (más de 13 años)
Conversar 	10 minutos/día	20 minutos/día	30 minutos/día
Jugar 	Diariamente	3 veces/semana	Depende del individuo
Cooperación en casa 	1 actividad/día	1-2 actividades/día	2-3 actividades/día
Ejercicio físico 	15-20 minutos	30-60 minutos	60-90 minutos
Promedio horas sueño 	10-15 horas	9-11 horas	8-10 horas
Hora destinada dormir 	8pm	9pm	11pm
Entrenamiento: “La Nueva realidad” 	10 minutos/día	20 minutos/día	30 minutos/día

## 6. SUICIDIO Y COVID-19.

Antonieta Sandoval.

El coronavirus-19 está afectando la salud mental de muchas personas. Datos de estudios recientes muestran un aumento de la angustia, la ansiedad y la depresión especialmente en trabajadores de la salud, que, sumadas a la violencia, los trastornos por consumo de alcohol, el abuso de sustancias, y las sensaciones de pérdida, son importantes factores que pueden incrementar el riesgo de que una persona decida quitarse la vida.

En las Américas, se estima que aproximadamente 100.000 personas se quitan la vida anualmente, según los últimos datos disponibles de 2016. La mayoría de los suicidios en la región se producen en personas de entre 25 y 44 años (36%), y en aquellas de entre 45 y 59 años (26%). Los pensamientos suicidas son el resultado de sentir que no puedes afrontar, o recuperarte, cuando se presenta una situación abrumadora en tu vida.

Todavía hay muy poca información sobre la pandemia de la COVID-19 y su impacto sobre los índices de suicidio. Entre la información disponible están los estudios de Andreas Meyer-Lindenberg (junio 2020) que hablan sobre el impacto de la pandemia de COVID-19 en Alemania, al igual que David Gunnell (agosto 2020) que aborda las estrategias de prevención del suicidio en la pandemia. Está claro, lejos de toda duda, que la pandemia ha agregado un estrés emocional y mental intenso a la vida de la gente en todo el mundo.

El miedo, la ansiedad, y la depresión pueden originarse a partir de una gran variedad de preocupaciones y experiencias —desde problemas personales y familiares hasta estrés provocado por el trabajo. Se han implementado intervenciones notables de distanciamiento social para reducir fundamentalmente el contacto humano y, si bien se espera que estos pasos reduzcan la tasa de nuevas infecciones, el potencial de resultados adversos sobre el riesgo de suicidio es alto. Se podrían tomar medidas para mitigar las posibles consecuencias no deseadas en los esfuerzos de prevención del suicidio, que también representan una prioridad nacional de salud pública. Es importante considerar los cambios en una variedad de factores de riesgo económicos, psicosociales y relacionados con la salud.

### **Estrés económico.**

Se teme que la combinación de eventos públicos cancelados, negocios cerrados y estrategias de refugio conduzca a una recesión. Las recesiones económicas generalmente se asocian con mayores tasas de suicidio en comparación con períodos de relativa prosperidad. Desde la crisis de COVID-19, las empresas se han enfrentado a la adversidad y al despido de empleados. Las escuelas han estado cerradas por períodos indeterminables, lo que obligó a algunos padres y tutores a tomarse un tiempo libre del trabajo. El mercado de valores ha experimentado caídas históricas, lo que resulta en cambios significativos en los fondos de jubilación. La investigación existente sugiere que el estrés económico sostenido podría estar asociado con mayores tasas de

suicidio en los Estados Unidos (y probablemente en todo el mundo) en el futuro.

### **Problemas personales y familiares.**

Las situaciones varían, pero los problemas personales y familiares pueden incluir:

- Miedo que tú o tus seres queridos se contagiarán con la COVID-19.
- No poder estar con tu ser querido y consolarlo si está gravemente enfermo o muriendo en el hospital.
- Duelo por la pérdida de un ser querido debida a la COVID-19 o a otra enfermedad.
- Aislamiento social, especialmente si vives solo o en un lugar donde temporariamente no se permiten los visitantes.
- Estar en estrecha convivencia con la familia por las órdenes de quedarse en casa, lo que podría aumentar el riesgo de maltrato de los esposos, la pareja, o de los niños.
- Comenzar o empeorar el uso indebido de alcohol o drogas.
- Tener otros trastornos psiquiátricos, como depresión profunda, trastorno bipolar, trastorno de estrés postraumático o un trastorno de ansiedad.

### **Aislamiento social.**

Las principales teorías del suicidio enfatizan el papel clave que juegan las conexiones sociales en la prevención del suicidio. Las personas que experimentan ideas suicidas pueden carecer de conexiones con otras personas y, a menudo, desconectarse de otras a medida que aumenta el riesgo de suicidio. Los pensamientos y comportamientos suicidas están asociados con el aislamiento social y la soledad, por lo tanto, desde una perspectiva de prevención del suicidio, es preocupante que la estrategia de salud pública más crítica para la crisis de COVID-19 sea el distanciamiento social. Además, la familia y los amigos permanecen aislados de las personas hospitalizadas, incluso cuando sus muertes son inminentes. En la medida en que estas estrategias aumentan el aislamiento social y la soledad, pueden aumentar el riesgo de suicidio.

### **Disminución del acceso a apoyo comunitario y religioso.**

Muchas personas asisten a diversas actividades comunitarias o religiosas. La asistencia semanal a los servicios religiosos se ha asociado con una tasa de suicidios 5 veces menor en comparación con los que no asisten. Los efectos de cerrar iglesias y centros comunitarios pueden contribuir aún más al aislamiento social y, por lo tanto, al suicidio.

### **Enfermedades y problemas médicos.**

Los problemas de salud física exacerbados podrían aumentar el riesgo para algunos pacientes, especialmente entre los adultos mayores, en quienes los problemas de salud están asociados con el suicidio. Un paciente ilustró el costo psicológico de los síntomas de COVID-19 cuando le dijo a su médico: "Siento que (usted) me envió a casa a morir".

### **Resultados de la ansiedad secundaria a medios de comunicación.**

Es posible que la cobertura de noticias 24/7 de estos eventos sin precedentes sirva como un factor estresante adicional, especialmente para personas con problemas de salud mental preexistentes. Los resultados de la ansiedad nacional sobre la depresión, la ansiedad y el uso de sustancias de un individuo merecen un estudio adicional.

### **Preocupaciones relacionadas con el trabajo.**

Según el tipo de trabajo que tengas, los problemas relacionados con el trabajo pueden incluir:

- Ansiedad por trabajar en un medio ambiente de alto riesgo, como un hospital o una casa de salud, o ser personal de emergencia.
- Estar abrumado al trabajar en sedes de atención médica donde hay mucha gente y donde se trata a personas que tienen la COVID-19, especialmente en lugares con escasez de personal y de equipos personales de protección.
- Estar exhausto y frustrado porque, como trabajador en el área de la salud, sientes que no pudiste hacer lo suficiente por las personas con la COVID-19 que murieron.
- Miedo y ansiedad por el aumento de riesgo de contagiarte con la COVID-19 porque eres un trabajador esencial, como ser, de la industria de la alimentación o del transporte, cuyo trabajo requiere el servicio al público en persona.
- Preocupación por perder el trabajo, o haberlo perdido.
- Preocupación por cómo vas a satisfacer tus necesidades básicas y las de tu familia si no trabajas por un período indeterminado de tiempo, o si pierdes el trabajo.

### **Tasas de suicidio de profesionales de la salud.**

Muchos estudios documentan tasas elevadas de suicidio entre los profesionales médicos. Este grupo en riesgo ahora está sirviendo en la primera línea contra COVID-19. Hay una discusión nacional sobre las

preocupaciones de los trabajadores de la salud sobre la infección, la exposición de miembros de la familia, colegas enfermos, la escasez de equipos de protección personal necesarios, instalaciones abrumadas y estrés laboral.

### **PROPUESTAS:**

#### **Distancia física, no distancia social.**

A pesar de su nombre, el distanciamiento social requiere espacio físico entre las personas, no la distancia social. Se pueden hacer esfuerzos para mantenerse conectados y mantener relaciones significativas por teléfono o video, especialmente entre individuos con factores de riesgo sustanciales de suicidio. Se pueden explorar soluciones de redes sociales para facilitar estos objetivos

#### **Mejorar acceso a la atención de salud mental.**

Es esencial considerar el manejo de las personas con crisis de salud mental. Los procedimientos de detección y prevención de COVID-19 que podrían reducir el acceso a la atención (por ejemplo, citas canceladas, enviar pacientes a casa) podrían incluir la detección de crisis de salud mental; se necesitaría personal clínico en entornos que actualmente pueden relegar la detección de síntomas de COVID-19 al personal administrativo. Además, en lugar de enviar a un paciente con un niño a casa, se podrían considerar entornos de tratamiento alternativos (por ejemplo, un espacio privado afuera).

### **LECTURAS RECOMENDADAS.**

- OPS/OMS. Consideraciones psicosociales y de salud mental durante el brote de COVID-19, 2020.
- <https://healthychildren.org/Spanish/news/Paginas/aap-announces-new-recommendations-for-childrens-mediause.aspx>
- <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/masks-and-children-during-covid-19/>
- Jurado, Luque. Sueño saludable: evidencias y guías de actuación. Documento oficial de la Sociedad Española de Sueño.
- [www.neurologia.com](http://www.neurologia.com) Vol. 63, Supl. 2, Octubre 2016. ISSN 0210-0010.
- <https://www.excelsior.com.mx/global/con-ansiedad-25-de-ninos-en-el-mundo-efecto-de-la-pandemia/1382596>
- <https://www.unicef.org/dominicanrepublic/comunicados-prensa/consejos-de-unicef-para-cuidar-los-ninos-y-ninas-que-se-estan-quedando-en-casa>
- Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic.

[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(20\)30171-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(20)30171-1/fulltext)

- Holmes EA O'Connor RC Perry VH et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. Lancet Psychiatry. 2020; (published online April 15.) [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1).
- Organización Panamericana de la salud. <https://www.paho.org/es>
- Organización Mundial de Salud. <https://www.who.int/es>



Hugo Villarroel-Ábrego.

## 1. GENERALIDADES.

Las secuelas de COVID-19 pueden ser devastadoras y prolongarse por meses y, el tiempo lo dirá, quizá hasta años. Al superarse la fase aguda de la enfermedad, todo convaleciente, complicado o no, caso leve o grave, debería, en un mundo ideal, ser valorado por un médico, para la identificación de problemas que hayan quedado latentes y sean potencialmente reversibles. Una tarea de tales dimensiones parece imposible a la fecha porque la pandemia está registrando cifras récord de casos día tras día, por lo que la mayoría del personal de salud está enfrascado en la tarea de dar soporte a las oleadas de pacientes que siguen desbordando los hospitales; por otra parte, se ha dislocado la estructura de los servicios tradicionales de rehabilitación, a menudo afincados en el ambiente hospitalario. Dado que muchos pacientes siguen potencialmente infecciosos por semanas después de haber sufrido neumonía grave, el contacto cercano entre fisiatras y personal de fisioterapia debería postponerse, con lo que las intervenciones no son tan tempranas como se quisiera, aunque la intervención a distancia (telemedicina) podría ser una alternativa fructífera.

A menudo los pacientes son dados de alta precozmente, aún con leve hipoxemia, por la urgencia de camas hospitalarias; muchos reciben una receta de medicamentos, pero ignoran su estatus de salud y cómo reincorporarse, gradualmente, a una vida normal. Para la rehabilitación integral de un paciente es mandatorio que exista una valoración previa por un médico.

Todo intento de rehabilitación, en proporción con la gravedad de cada caso, deberá, a partir de entonces, hacerse bajo una óptica de trabajo en equipo y con la premura que el paciente necesite. De hecho, la rehabilitación se define como una intervención multidisciplinaria basada en la evaluación y tratamiento personalizados que incluyen,

pero no están limitados a educación en entrenamiento de ejercicio, educación y modificación conductual diseñados para mejorar la condición física y fisiológica de las personas<sup>1</sup>. Entonces, se requerirá del concurso de muchos expertos en los casos con compromiso multisistémico pero, aún en casos más leves con síntomas prolongados, será indispensable hacer una revisión por órganos y sistemas, que incluya como mínimo, un inventario de las siguientes condiciones:

- **Secuelas post intubación:** disfonía, dificultades para la respiración y la deglución;
- **Secuelas nutricionales:** desnutrición hipoalbuminemia, estados carenciales vitamínicos;
- **Secuelas neurológicas:** Secuelas de eventos cerebrovasculares, casos post encefalitis, estado confusional prolongado, astenia, fatiga crónica, depresión, accidente, polineuropatía, dolor crónico, disautonomía, anosmia/hiposmia prolongada;
- **Musculoesqueléticas:** sarcopenia, atrofia muscular, anquilosis, escaras de decúbito;
- **Dermatológicas:** activación de herpes zóster, pérdida de cabello, secuelas de lesiones cutáneas;
- **Broncopulmonares:** Fibrosis pulmonar con neumopatía restrictiva, hipertensión pulmonar.
- **Cardiovasculares:** infarto miocárdico, síndrome de takotsubo, cardiomiopatía por citoquinas, arritmias cardíacas, perimiocarditis.
- **Endocrinológicas:** Insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus (debut o agravamiento).
- **Renales:** Falla renal aguda, necesidad de diálisis.

## 2. EVALUACIÓN INICIAL.

Se propone que cada caso sea evaluado presencialmente cuando haya pruebas que el paciente ya no sea capaz de transmitir la infección. Antes de eso es fundamental el uso de telemedicina. Hay cuatro escenarios clínicos posibles: asintomáticos, síntomas leves tratados en el hogar, síntomas severos que requieren hospitalización, casos críticos en Cuidados Intensivos, con ventilación mecánica. Se plantearán los procedimientos pensando en un caso complejo, con el fin de ser exhaustivos:

- Documentar una historia clínica completa: eventos actuales, duración y severidad de la infección, lesiones orgánicas documentadas, listado completo de medicamentos de uso reciente y en uso, comorbilidades, alergias y cirugías previas.
- El examen físico puede ser un reto, pero debe hacerse completo cuando ya no haya riesgo de infección; esto incluirá antropometría, signos vitales, índice de masa corporal y condiciones articulares y musculoesqueléticas; sería muy útil la cuantificación de la fuerza muscular (escala de fuerza muscular modificada del Medical Research Council<sup>2</sup> (ver Tabla 1).
- Ideal una valoración del estado emocional y psicológico del paciente; podrían pasarse cuestionarios de calidad de vida.
- Ideal una valoración del estado nutricional del paciente.
- Exámenes de laboratorio son pertinentes: hemograma, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, glucosa y demás perfil metabólico; pueden estar indicados otros tests de función endocrina, perfil de coagulación o biomarcadores cardiovasculares.
- Electrocardiograma e idealmente ecocardiograma; si hay daño miocárdico se extenderá el estudio a Holter y resonancia magnética cardíaca.
- Revisar radiografías y tomografías previas; si hay daño pulmonar es preciso hacer pruebas de función pulmonar: gasometría arterial, espirometría, test de caminata de 6 minutos calculando la escala de esfuerzo percibido de Borg<sup>3</sup> (ver Tabla 2) y, si es necesario, pletismografía con estudios de difusión de monóxido de carbono.

**Tabla 1**

<b>ESCALA DE FUERZA MUSCULAR DEL MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC)<sup>2</sup></b>	
<b>Grado de fuerza</b>	<b>Valoración</b>
<b>Grado 5</b>	Fuerza muscular normal contra resistencia completa
<b>Grado 4</b>	La fuerza muscular está reducida, pero la contracción muscular puede realizar un movimiento articular contra resistencia
<b>Grado 3</b>	La fuerza muscular está reducida tanto que el movimiento articular solo puede realizarse contra la gravedad, sin la resistencia del examinador
<b>Grado 2</b>	Movimiento activo que no puede vencer la fuerza de gravedad
<b>Grado 1</b>	Esbozo de contracción muscular
<b>Grado 0</b>	Ausencia de contracción muscular

**Tabla 2**

<b>ESCALA DE ESFUERZO PERCIBIDO DE BORG<sup>3</sup></b>	
<b>Puntaje</b>	<b>Esfuerzo percibido por el paciente</b>
<b>0</b>	<b>Reposo</b>
<b>1</b>	<b>Muy, muy ligero</b>
<b>2</b>	<b>Muy ligero</b>
<b>3</b>	<b>Ligero</b>
<b>4</b>	<b>Algo pesado</b>
<b>5</b>	<b>Pesado</b>
<b>6</b>	<b>Más pesado</b>
<b>7</b>	<b>Muy pesado</b>
<b>8</b>	<b>Muy, muy pesado</b>
<b>9</b>	<b>Máximo</b>
<b>10</b>	<b>Extremo</b>

### **3. INTERVENCIÓN.**

En este capítulo tomaremos como base el consenso de recomendaciones de Stanford Hall<sup>4</sup>. Son 36 recomendaciones específicas adoptadas por un alto grado de consenso en un panel de expertos en el campo de la rehabilitación, medicina deportiva, reumatología, psiquiatría, medicina general y algología, todos trabajadores del *Defence Medical Rehabilitation Centre, Stanford Hall, UK*. Estas recomendaciones se agrupan en 8 paneles y hemos agregado comentarios pertinentes de otras fuentes. Toda intervención, además, deberá completarse con una reevaluación periódicamente.

#### **3.1 Recomendaciones generales.**

- Uso de equipos de protección personal adecuados y evitar procedimientos que puedan generar aerosoles. Muchos procedimientos pueden causar tos o respiración agitada, este riesgo debe ser minimizado.
- Planes de rehabilitación individualizados teniendo en cuenta las necesidades y las comorbilidades de los pacientes.
- Se ha consensado en que el alivio de la disnea, del estrés psicológico y la rehabilitación física orientada a mejorar la

capacidad funcional y la calidad de vida serían los pilares principales de la rehabilitación.

- Monitoreo profesional continuo durante todo el proceso, tanto por supervisión presencial como en telemedicina.
- Fundamental que el paciente y sus familiares sean educados adecuadamente sobre la condición y estrategias para la potencial recuperación; esto permitirá en la mayoría de casos una plena cooperación de los pacientes.

### **3.2 Recomendaciones sobre rehabilitación pulmonar.**

- Las secuelas pulmonares son muy frecuentes y variables, afectando la función ventilatoria, puede contribuir, además del daño parenquimatoso, la presencia de debilidad muscular. Se debería trabajar en condiciones seguras, con instrucciones sencillas, ahorrando al máximo el gasto energético del paciente, evitando la fatiga y la extenuación. Solo puede iniciarse rehabilitación pulmonar en pacientes ya estables, antes podría ser útil hacer movilización temprana. En pacientes con compromiso pulmonar severo a veces la única alternativa consiste en la pronación, para mejorar la ventilación/perfusión. Estrategias como la percusión del tórax podrían revestir peligros, están siendo progresivamente abandonadas.
- No compete a esta breve revisión una descripción precisa de los procedimientos de rehabilitación, pero podrían consultarse con los servicios locales disponibles en cada comunidad.
- Se deben valorar la función ventilatoria y la condición física y mental, tanto de base como periódicamente.
- Se requiere hacer actividad de baja intensidad (máximo de 3 METS, consultar Tabla 3). El MET es la unidad de medida del índice metabólico y se define como la cantidad de calor emitido por una persona en posición sedente por metro cuadrado de piel. Considerando la superficie corporal, la equivalencia es a  $58 \text{ W/m}^2$  ( $50 \text{ kcal/h}\cdot\text{m}^2$ ), lo que significa que un adulto de 1.73 metros cuadrados de superficie corporal gasta al día estando sentado  $8,690 \text{ kJ}$  ( $2,076 \text{ kcal}$ ), siempre en el supuesto que se pase el día sentado. Una forma más simple de valorarlo es como unidad de consumo de oxígeno, considerando que 1 MET equivale a  $3.5 \text{ ml O}_2/\text{Kg}/\text{min}$ , el consumo mínimo de oxígeno que el organismo necesita para mantener sus constantes vitales.

- En los pacientes se requerirá supervisión directa constante si se requiere todavía de oxígeno; se monitorizarán la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la saturación de oxígeno. Se incrementará la carga de ejercicio según lo permitan los síntomas del paciente.

**Tabla 3**

<b>EQUIVALENTES METABÓLICOS (METS)</b>	
<b>Actividad física</b>	<b>MET</b>
Dormir	0.9
Ver televisión	1.0
Escribir, trabajo de escritorio, uso de teclados	1.8
Caminar a 1.7 mph (2.7 Km/h): muy lento, sin pendiente	2.3
Caminar a 2.5 mph (4.0 Km/h)	2.9
Bicicleta estacionaria, 50 watts, ejercicio muy ligero	3.0
Caminar a 3.0 mph (4.8 Km/h)	3.3
Calistenia, ejercicio casero ligero a moderado	3.5
Caminar a 3.4 mph (5.5 Km/h)	3.6
Ciclismo por diversión <10 mph (16 Km/h)	4.0
Bicicleta estacionaria, 100 watts, ejercicio ligero	5.5
Actividad sexual	5.8
Trote	7.0

### **3.3 Recomendaciones sobre rehabilitación cardíaca.**

- Todo paciente post COVID-19 podría haber presentado secuelas cardíacas, por lo que deberá tenerse en cuenta que los estudios podrían incluir electrocardiograma, ecocardiograma, ergometría y hasta resonancia magnética cardíaca.
- Sería ideal que haya un período de reposo si se considera que haya habido miocarditis.
- Si hay cardiopatía previa todo programa de rehabilitación deberá ser personalizado. Es probable que deban ajustarse los programas vigentes de rehabilitación cardíaca a las condiciones de los pacientes que han sobrevivido a COVID-19, con compromiso cardíaco agudo, sin antecedentes.
- Pacientes con alto nivel de demanda física como deportistas y militares con compromiso cardíaco deberán reposar por períodos de entre 3 a 6 meses, según el grado de compromiso clínico, su

duración, el grado de disfunción ventricular o de las alteraciones de los biomarcadores.

- La vuelta al entrenamiento de alto rendimiento posterior a miocarditis exige que se haya normalizado la función ventricular, que los biomarcadores sean normales y que no se detecten arritmias en ergometría o Holter. Si se vuelve al ejercicio de alta intensidad deberá haber revisiones periódicas hasta por 2 años.

### **3.4 Ejercicio.**

- Si un paciente requiere oxígeno o tiene linfopenia aguda debe hacerse pruebas de función pulmonar y estudios de imágenes del tórax antes de un plan de ejercicio.
- No se puede recomendar ningún ejercicio si todavía hay fiebre, tos, disnea, dolor de garganta, muscular o torácico; hay que esperar al menos 2-3 semanas.
- Si solo hubo síntomas leves no comenzar ejercicio que consuma más de 3 METS.
- No es necesario restringir actividad a los contactos asintomáticos de los pacientes.
- Pacientes con síntomas leves pueden iniciar ejercicios de estiramiento y de fuerza de baja intensidad, antes de hacer ejercicio cardiovascular.
- En caso de COVID-19 severo se deberán seguir las recomendaciones indicadas en el apartado de rehabilitación pulmonar.

### **3.5 Psicología.**

- En fase aguda, la comunicación efectiva, información precisa sobre posibilidad de afectación psicológica y el contacto social remoto son fundamentales.
- La evaluación del estado de ánimo y de posibles secuelas psicológicas en grupos de alto riesgo son imprescindibles. Los trabajadores de salud deben ser considerados un grupo de alto riesgo.
- Los pacientes con síntomas psicológicos subclínicos deben ser activamente monitorizados.

- Debe tenerse especial cuidado en desalentar el uso abusivo de analgésicos narcóticos y de otros fármacos o sustancias ilícitas con fines recreativos o para el alivio de ansiedad, angustia o depresión. El consumo de tabaco y alcohol debería desalentarse, enérgicamente.
- La prescripción de terapia cognitiva-comportamental, terapia de proceso cognitivo, desensibilización y reprocesamiento por movimientos oculares serían útiles para pacientes con síntomas psicológicos de moderados a severos.

### **3.6 Recomendaciones sobre rehabilitación musculoesquelética.**

- Debe hacerse valoración musculoesquelética en los pacientes post COVID-19 para buscar desajustes residuales.
- Pacientes que ameritaron Cuidados Intensivos ameritan rehabilitación multidisciplinar.
- Los pacientes con síndrome post UCI deben recibir rehabilitación física, psicológica y cognitiva.
- La rehabilitación física puede hacerse por telemedicina.

### **3.7 Sistema nervioso central.**

- Puede haber secuelas a corto y mediano plazo en todos los pacientes con COVID-19, deberán ser valorados neurológicamente.
- Síntomas menores como cefalea, pérdida del apetito, pérdida del olfato y mareos por lo general solo requieren intervenciones mínimas.
- Echar a andar estrategias educativas ante síntomas neurológicos menores o moderados.
- Síntomas severos llevan a discapacidad, por lo que conviene abordaje multidisciplinario, especialmente en pacientes que hayan sufrido encefalitis o mielitis post infecciosa, que a menudo causa parálisis flácida de miembros inferiores.
- La valoración física, cognitiva y funcional deberían ser evaluadas con base a las ocupaciones del paciente.

### 3.8 Otras especialidades médicas.

- En caso de inmovilización prolongada se requieren hacer una completa revisión de la historia clínica, estudios de laboratorio y análisis de composición corporal (DEXA). Es una técnica indirecta de análisis de la composición corporal, basada en la absorciometría, a través de la cual se detecta la diferencia de atenuación que sufren los fotones emitidos, con relación a la composición y grosor del tejido que atraviesan; así, es más fácil medir los porcentajes de grasa corporal y masa muscular del organismo del convaleciente.
- Si hay comorbilidades diversas hacer abordaje multidisciplinar y dar soporte nutricional; cualquier paciente con más de 48 horas en Cuidados Intensivos tiene alto riesgo de deterioro nutricional<sup>5</sup>.
- En caso de otras patologías no controladas referir a quien sea pertinente.
- Si pareciesen disnea o dolor torácico deberá descartarse la posibilidad de que emerjan complicaciones médicas mayores.

Cuánto durará cada procedimiento de rehabilitación dependerá del caso individual. Se espera que cuando haya atenuado la pandemia (que está por apenas cumplir un año), más y más pacientes requerirá de algún tipo de rehabilitación, por lo que el reto de reincorporar a las personas a su plena funcionalidad y calidad de vida podría llegar a ser gigantesco y sobrepasar ampliamente toda capacidad de respuesta.

### REFERENCIAS.

1. <https://www.thoracic.org/statements/resources/copd/implem-pulm-rehab.pdf>
2. Medical Research Council. Aids to the examination of the peripheral nervous system, Memorandum no. 45, Her Majesty's Stationery Office, London, 1981.
3. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion. J. Med. Sci. Sports Exercise, v. 14, n. 5, p. 377-381, 1982.
4. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. British Journal of Sports Medicine 2020;54:949-959.
5. [http://www.tuberktoraks.org/managete/fu\\_folder/2020-02/2020-68-2-192-194.pdf](http://www.tuberktoraks.org/managete/fu_folder/2020-02/2020-68-2-192-194.pdf)



**Hugo Villarroel-Ábrego**  
**Amanda Alonzo de Rodríguez.**

**VERSIÓN EXTRACTADA, COMENTADA Y ENRIQUECIDA DE LA DECLARACIÓN DEL COMITÉ INTERNACIONAL DE BIOÉTICA (CIB) Y LA COMISIÓN MUNDIAL DE ÉTICA DEL CONOCIMIENTO CIENTÍFICO Y LA TECNOLOGÍA (COMEST) DE LA UNESCO.**

La COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 es una infección aguda y emergente que ha alcanzado rápidamente graves proporciones pandémicas y causando un auténtico desastre. Esto exige de una reflexión a escala global porque han surgido, a todos los niveles, numerosas y graves cuestiones éticas por la crisis actual; deben discutirse estos problemas de inmediato para alcanzar consensos que resulten satisfactorios para todos los actores y no solo para las autoridades y comités de expertos. Para ello se deben dejar al margen las diferencias en cuanto a corrientes de pensamiento, ideación política o corrientes culturales; se debe reflexionar de forma colectiva sobre soluciones éticamente aceptables a problemas abrumadores. En el contexto de esta complicada pandemia, el punto de vista de la bioética y la ética de la ciencia y la tecnología deben cumplir una función primordial, arraigada en los derechos humanos. Esto reviste una urgencia raras veces vista en la historia moderna.

Se ha hecho popular la metáfora bélica de que “estamos en guerra” contra un virus. El virus per se, que no ha infectado y enfermado a un ser humano, es irrelevante. Trasladar la ética médica a la ética militar es trágico y equivocado<sup>1</sup> porque el lenguaje se corrompe con términos como “amigo y enemigo”, “héroes y cobardes”, “buenos y malos”... Los miembros del equipo de salud que fallecen de COVID-19 se contabilizan como “bajas” y se habla de “pérdidas colaterales”. La postura belicista solo está llamada a promover una visión en la que cada uno debe estar dispuesto a sufrir lo insufrible solo porque así se le ordena, a santificar a los obedientes y sumisos y a satanizar como “traidores” a las voces disidentes. La ética se vuelve relativa, prevaleciendo un principio de

autoridad y conveniencia de los líderes ante la fuerza de la evidencia científica y la necesidad de salvaguardar a toda costa la dignidad humana y la “salud moral”<sup>1</sup> de todos.

El CIB (Comité Internacional de Bioética) y la COMEST (Comisión Mundial de Ética del Conocimiento Científico y la Tecnología) de la UNESCO son órganos consultivos internacionales en el ámbito de la bioética y la ética de la ciencia y la tecnología. Se han pronunciado reconociendo la urgencia de trascender las fronteras políticas y geográficas, así como las diferencias culturales, con el fin de centrarnos en nuestra necesidad común y responsabilidad compartida de entablar un diálogo para hallar medidas que permitan superar esta pandemia<sup>2</sup>:

“La función de los comités de bioética y ética es mantener un diálogo constructivo, basado en la convicción de que las decisiones políticas deben tener un fundamento científico, además de inspirarse en la ética y guiarse por ella. El CIB y la COMEST quisieran destacar cuestiones éticas vitales desde el punto de vista global que deben ser reconocidas urgentemente”.

A continuación se discuten 12 puntos fundamentales, basados en el documento fuente de este capítulo<sup>2</sup>. Las cursivas son del autor de este libro.

**1. Las políticas sanitarias y sociales deben basarse en evidencia científica sólida, pero nunca deben ser legitimadas únicamente por la ciencia.** La ciencia y la ética deben evolucionar a la misma velocidad<sup>1</sup> y aunque no se necesite “actualizar” principios éticos ya bien fundamentados, su respeto y aplicación deben promoverse enérgicamente. En una situación de crisis con numerosas incógnitas, es necesario diálogo abierto entre política, ciencia, ética y derecho, teniendo en cuenta las incertidumbres durante una pandemia, especialmente cuando es causada por un nuevo patógeno. Se recomienda esfuerzo internacional para adoptar criterios uniformes de recogida de datos sobre la propagación de la pandemia y su repercusión. Es fundamental institucionalizar una estrategia política que dé prioridad a la salud y la seguridad de las personas y de la sociedad, garantizando su eficacia mediante un diálogo interdisciplinar. *Este diálogo no podrá ser contaminado por intereses mezquinos ni posturas mercantilistas, la transparencia y el uso racional de los recursos son mandatorios para que el esfuerzo*

*contra la pandemia sea sincrónico y eficaz, especialmente si hay escasez de recursos materiales o de personal calificado.*

2. Ha surgido la preocupación de que las políticas puedan inspirarse en análisis retrospectivos de los datos epidemiológicos que puedan atentar contra la seguridad de la población en un entorno incierto y en constante evolución. Por ejemplo, la noción de inmunidad colectiva (“de rebaño”) debe ser objeto de un examen ético muy prudente, teniendo en cuenta su repercusión en la cifra de casos potencialmente letales y en las condiciones médicas insostenibles debido a la falta de disponibilidad de instalaciones de cuidados intensivos, incluso en países desarrollados. Esto podría tener consecuencias negativas para la salud y la seguridad de las personas y sociedades. **Las políticas que no se basan en conocimientos y prácticas de carácter científico y sólido no son éticas**, van en contra del esfuerzo por generar una respuesta común a la pandemia. *A estas alturas, cualquier postura que de soporte a una estrategia de “inmunidad de rebaño” debe ser rechazada tajantemente, en vista de las documentadas reinfecciones, pista clara de que la inmunidad natural es, a menudo, de corta duración; además, alcanzar una alta tasa de infecciones que lleve al freno de la libre difusión del virus costaría a la Humanidad muchos millones de vidas,*
3. Las pandemias desnudan sin misericordia las fortalezas y debilidades de los sistemas sanitarios de los diversos países, así como los obstáculos y las desigualdades en el acceso a la atención sanitaria universal. *Estas inequidades han demostrado que la condición de muchos es más frágil, justamente aquellos que han sido marginados de los beneficios del sistema productivo y viven bajo la línea de pobreza. La forma en que se asignan los recursos en el ámbito de la sanidad (a menudo por criterios estrictamente políticos y hasta propagandísticos) y el acceso inadecuado a la atención sanitaria son elementos de numerosos problemas que acrecientan el malestar de la sociedad. Los Gobiernos deben otorgar importancia primordial en sus programas a la asignación de recursos y a reforzar los sistemas de sanidad públicos;* esto puede requerir coordinación internacional porque en muchos países estos sistemas están crónicamente desfinanciados y hasta en abandono. La toma de decisiones es aún más difícil en el contexto de la pandemia, en el que la demanda de acceso al tratamiento aumenta de manera exponencial y rápida en un marco

de escasez crónica. La macro y microasignación de recursos sanitarios solo se justifica éticamente cuando se basa en los principios de justicia, beneficencia y equidad. En el caso de la selección de pacientes cuando hay escasez de recursos, debe primar la necesidad clínica y la efectividad del tratamiento. Los procedimientos deben ser transparentes y respetuosos con la dignidad humana. Los principios éticos consagrados en el marco de los derechos humanos reconocen la protección de la salud como un derecho de cada ser humano. El artículo 14 de la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de 2005 de la UNESCO afirma que **“el grado máximo de salud que se pueda lograr” es un derecho fundamental de todo ser humano.**

4. Las personas vulnerables quedan en situación aún peor durante una pandemia. Es de especial relevancia la vulnerabilidad relacionada con la pobreza, discriminación, género, enfermedades crónicas de base, pérdida de autonomía o de funcionalidad, edad avanzada, discapacidad, origen étnico, encarcelamiento, migración indocumentada y la condición de refugiado/apátrida. El CIB y la COMEST reafirman el **reconocimiento de nuestras responsabilidades colectivas en materia de protección de las personas vulnerables y la necesidad de evitar toda forma de estigmatización y discriminación**, tanto verbal como física. *Se caería en una monstruosa injusticia si se privilegia con los mejores cuidados de salud y apoyos económicos a los más ricos, a los que sean más productivos económica o culturalmente, o para aquellos que tengan potencialmente “un mayor aporte” a la sociedad:* Toda vida humana es intrínsecamente valiosa y nadie puede usar criterios como “esperanza de vida” o “proyecto de vida completado”, por ejemplo, en los casos de los adultos mayores, para presionarlos a aceptar un sacrificio personal<sup>1</sup> en caso de escasez de recursos, como camas hospitalarias o ventiladores mecánicos.
5. **El aislamiento y la cuarentena han afectado en gran medida a toda la humanidad**, *las decisiones de los líderes políticos y autoridades administrativas no siempre han sido acertadas dada la falta de experiencia en el manejo de una pandemia de esta magnitud, pero aún en el error, aquellos que toman decisiones deben asumir responsabilidades y tomar las medidas correctivas pertinentes. Una actitud empática y nunca confrontativa permitirá que haya mayor comprensión general de la crisis y más obediencia civil, dada la*

*impopularidad inevitable de ciertas medidas.* Debe prestarse especial atención a la violencia intrafamiliar y a las personas que viven en situaciones económicas precarias, particularmente en los países en desarrollo; deben plantearse estrategias para prevenir el empeoramiento de sus condiciones. También deben adoptarse medidas para hacer frente al estrés provocado por la ansiedad pandémica *y los efectos financieros del confinamiento, tanto a nivel macroeconómico como microeconómico.*

**6. Nuestro derecho a la salud solamente puede garantizarse mediante nuestro deber para con la salud,** tanto a escala individual como colectiva. Es prioritaria la necesidad de que reconozcamos nuestras responsabilidades y las plasmemos en actos. Esto incluye:

- Las responsabilidades de los Gobiernos de garantizar la seguridad pública y la protección de la salud, así como de concienciar al público y a otros agentes sobre los métodos necesarios para este fin;
- La responsabilidad de la población de cumplir las normas que protegen a todos no solamente como individuos sino también, y sobre todo, como sociedad;
- La responsabilidad de los trabajadores sanitarios de tratar y cuidar a los pacientes;
- *Cuidar los derechos de las llamadas “poblaciones subordinadas”: Fuerzas armadas, policía, privados de libertad, trabajadores y estudiantes del área de la salud. Todas estas personas a menudo son arrastradas a sus trabajos en condiciones indignas, sin las condiciones adecuadas de bioprotección, con remuneraciones miserables o inexistentes; se ven constantemente maltratados y a menudo obligados a trabajar enfermos, exponiéndose a sí mismos y a sus compañeros de trabajo y población asistida a tremendas cargas virales si se encuentran en primera línea de atención.*

El reconocimiento de la responsabilidad conlleva, por ejemplo, hacer frente a las restricciones de la libertad, entre ellas mantener el “distanciamiento físico”, lo cual no significa el «aislamiento social» de la persona, sino una expresión del deber de mantener una distancia física adecuada en las actividades sociales con el fin de evitar la propagación de una enfermedad tan contagiosa como COVID-19.

7. **La información publicada por políticos, científicos, autoridades y medios de comunicación debe ser oportuna, precisa, clara, completa y transparente.** Se necesitan diferentes categorías de información para que todas las personas, independientemente de su edad, circunstancias vitales o nivel educativo, puedan evaluar la situación. En la era de las redes sociales, que dan cabida a la desinformación y a los bulos, la información pública precisa y, lo que es más importante, la información científica, deben cumplir una función clave en la orientación del compromiso social de las personas. Es crucial que exista una información concreta, práctica y comprensible sobre las mejores formas de realizar las actividades de la vida cotidiana para que los ciudadanos no solo protejan su propia salud, sino que también contribuyan a garantizar la salud pública. El mensaje debe ser honesto, preciso, transparente y comedido para no sembrar el pánico ni restar importancia a la gravedad de la situación; el objetivo ha de ser que los ciudadanos tomen conciencia, de manera crítica, de los riesgos inminentes o futuros.
  
8. **Tecnologías digitales (teléfonos móviles, redes social, inteligencia artificial) pueden desempeñar una función clave en la lucha contra las pandemias** al permitir supervisar la propagación de la enfermedad y el comportamiento de los seres humanos, así como anticiparse a estos fenómenos e influir en ellos. Deben abordarse adecuadamente las cuestiones éticas, sociales y políticas relacionadas con el uso de estas tecnologías. Los derechos humanos deben respetarse en todo momento y los valores de privacidad y autonomía deben equilibrarse cuidadosamente con los valores de seguridad y protección. *La desinformación, la emisión de mensajes propagandísticos con fines egoístas, compartir noticias falsas a sabiendas de su falta de sustento son actitudes que merecen reprobación pública.*
  
9. Ya existe una explosión de actividades de investigación y ensayos clínicos cuya finalidad es hallar una cura y una vacuna para la COVID-19. **Existe la necesidad de coordinar esfuerzos internacionales y formular un concepto común de los procesos de revisión ética. Debe crearse urgentemente un comité de supervisión para la investigación responsable** durante esta pandemia a escala mundial; ha de reunir los resultados obtenidos a escala local y coordinar o compartir los procedimientos de examen; durante la pandemia, es posible que estos sean

excepcionales y no cumplan las normas ordinarias. Es fundamental brindar orientación a los comités de examen ético locales. Es comprensible que las nuevas prácticas se adapten al contexto de la emergencia; sin embargo, estas decisiones requieren una justificación ética. No deben transgredirse los principios éticos, sino que han de ajustarse a las excepcionales circunstancias. La investigación en la pandemia no debe llevarse a cabo únicamente con ánimo de lucro. La transparencia, el intercambio de datos y el hecho de compartir los efectos positivos de la investigación para todos los seres humanos deben reconocerse como valores centrales. El CIB y la COMEST aplauden el rápido crecimiento del número de organismos de financiación y revistas científicas que han respondido al llamamiento del *Wellcome Trust* de comprometerse a que las publicaciones científicas relacionadas con la COVID-19 estén disponibles mediante libre acceso durante las emergencias de salud pública.

10. La urgencia de hallar una cura no debe impedir que se apliquen prácticas de investigación responsables. **Los investigadores deben cumplir los principios éticos de la investigación.** Todas las actividades de investigación están sujetas al escrutinio de los comités de ética competentes. Estos comités independientes deben seguir funcionando sin interrupciones.
11. La rápida propagación de la enfermedad provoca creación de barreras entre países, comunidades e individuos en el intento de prevenir su transmisión. Esas medidas extremas no deben impedir la colaboración internacional en la lucha contra la pandemia ni instigar o perpetuar la xenofobia y discriminación. **Es un deber ético aumentar la solidaridad y la cooperación en lugar de refugiarse en la exclusividad y el aislamiento.** Somos una especie que ha sobrevivido y progresado gracias a la cooperación, esencial en todos los planos: Gobiernos, sectores público y privado, sociedad civil, organizaciones internacionales y regionales.
12. Las pandemias ponen de manifiesto la dependencia entre los Estados, por ejemplo, en cuanto a la disponibilidad de reactivos para poder realizar pruebas diagnósticas, mascarillas protectoras, respiradores, etc. El CIB y la COMEST han hecho un llamamiento a **la cooperación y la solidaridad internacionales, en lugar de a los intereses nacionales de corto alcance,** subrayando la responsabilidad de los países ricos de ayudar a las naciones pobres

en este momento de emergencia de salud pública internacional. También hacemos un llamamiento a la adopción de medidas contra todas las formas de tráfico o corrupción que puedan estar relacionadas con personas o grupos que intentan socavar la necesaria solidaridad.

### **Recomendaciones:**

- *Debe apostarse siempre por la verdad, o por los conocimientos que a nuestro leal saber o entender se acerquen más a la verdad: esos datos deben sistematizarse, organizarse en hipótesis comprobables y ser comunicados por canales apropiados, tanto para los más encumbrados hombres de ciencia como para el menos ilustrado de los ciudadanos: la transparencia es fundamental. Un ejemplo sería conocer, primero, la demografía de una locación gracias a las bases de datos de las autoridades locales; a través de testeo sistemático o masivo, calcular el real impacto de las infecciones en una comunidad, calcular el índice  $R_0$  y los datos necesarios para identificar los focos de los brotes y las rutas de transmisión; también puede conocerse el patrón de presentación clínica predominante.*
- *De toda la información veraz o razonable, acorde al elemental sentido común, los comités de expertos deben tomarse elementos para articular estrategias posibles de respuesta, realistas para cada locación, con fines prácticos, para poder tomar decisiones en equipo, con el concurso de múltiples disciplinas. Siguiendo con el ejemplo, la comunidad deberá tener inventario de recursos inmuebles, equipos, insumos y de personal. Con los datos colectados, definir si se requerirá de un cerco de contención o de exámenes y asistencia casa por casa, o la necesidad de montar un hospital de campaña.*
- *Tomando las ideas más útiles se diseñará un plan nacional, un manual de respuestas a escala cada vez mayor, respuestas que deben ser correctas, decentes, morales... éticas.*

### **REFERENCIAS.**

1. Conferencia de Mónica Lucía Giraldo Restrepo y de Jorge Carlos Holguín Lew, Algunas reflexiones bioéticas para la investigación y toma de decisiones clínicas durante la pandemia por SARS-CoV-2.  
<https://www.youtube.com/watch?v=UFHQebYiQV0>
2. <https://es.unesco.org/news/expertos-unesco-istan-responsabilidad-colectiva-protoger-personas-vulnerables-lucha-mundial>



Este libro rinde un cálido pero doloroso homenaje a los médicos salvadoreños que han fallecido a causa de COVID-19. Sin ahondar en las heridas, sin buscar culpas o responsabilidades, nuestro deseo es testimoniar gratitud por su labor, por su entrega, por su valentía. Cuando todos los médicos de este país ya somos personal de “primera línea” por la difusión masiva del virus, cuando hasta las personas asintomáticas pueden ser las portadoras de la muerte para nuestros profesionales, no haremos distinción en cuanto a su edad, experiencia, lugar de trabajo o especialidad... Todas estas muertes han marcado un antes y después en la historia del ejercicio de la Medicina en El Salvador, porque trabajando en condiciones adversas y escasos de recursos, los sobrevivientes pueden estar orgullosos de una faena que ha salvado muchas vidas a costa de lágrimas y sudor, pero en el camino hemos perdido talento irreparable, a personas únicas e irrepetibles... Y nada volverá a ser igual sin ellos.

Gracias al presidente del Colegio Médico de El Salvador, Dr. Milton Brizuela, excelente médico y persona, hemos transcrito el listado oficial de mártires, para que queden impresos en estas páginas, aunque sus nombres ya están grabados a fuego en nuestros corazones. Nunca los olvidaremos. Es duro pensar, al escribir, que cualquiera de nosotros podría engrosar estas filas de ángeles, en cualquier momento... Pero mientras haya algún aliento en estos cuerpos agotados, seguiremos luchando: mal pagados, casi nunca reconocidos, a menudo incomprendidos. No nos rendiremos sin pelear, en especial cuando ya hay luz al final del túnel, cuando las vacunas diseñadas por gigantes de la ciencia serán nuestra principal armadura.

Ojalá y en su eterno descanso estos queridos amigos sigan siendo inspiración para muchos, en especial para los que estamos flaqueando, para los convalecientes que vencieron al virus pero no sin sufrir lastimaduras físicas y mentales, para los que a veces estamos a punto de perder la fe, en Dios y en los hombres.

Dejamos como obsequio la pintura de un colega del Hospital General del ISSS, del doctor Romeo Bonilla, médico de Primera Línea en la lucha contra el COVID-19: “La Danza de los Muertos”; el doctor tuvo la cortesía de plasmar su obra en un Boletín Especial sobre Suicidio de nuestro Task Force, para la Asociación Salvadoreña de Psiquiatría; la reproducimos aquí, conscientes que tras la belleza de la ejecución subyacen una compasión y un dolor infinitos.



“La Danza de los Muertos”, por Dr. Romeo Bonilla (El Salvador, 2020).

**MÁRTIRES DE EL SALVADOR:  
MÉDICOS VÍCTIMAS DE LA PANDEMIA COVID-19  
Desde abril 7 hasta diciembre 20, 2020**

#	Nombres Apellidos	†	Especialidad	Lugar trabajo	Locación
1	Dr. Fredy Alexis Majano Barahona	07.04	Médico cirujano	Retirado	San Miguel
2	Dr. Herson Alberto Saravia Lovos	12.05	Médico psiquiatra	ISSS PNC	San Salvador
3	Dr. Alejandro Trigueros Menocal	19.05	Médico ginecooncólogo	PEMEX Privado	Veracruz México
4	Dr. Carlos Balmore Cruz Villalta	24.06	Médico gastroenterólogo	ISSS Privado	San Salvador
5	Dr. Luis Ernesto Polanco Ruiz	24.06	Médico general	MINSAL	Santa Ana
6	Dr. Douglas Aldo Novoa	26.06	Médico general	ISSS	San Salvador
7	Dr. Félix Eduardo Ramos Ramos	27.06	Médico general	FOSALUD	San Salvador
8	Dr. Pedro José Ramos Ramos	27.06	Médico general	HABITAT Privado	Ilopango
9	Dr. José Aristides Ramos Vega	27.06	Médico general	ISSS	Ahuachapán
10	Dr. Edgardo David Rivas Molina	29.06	Médico neurocirujano	MINSAL	Santa Tecla
11	Dr. Carlos Alberto Barahona Gálvez	29.06	Médico cirujano	ISSS	Zacatecoluca
12	Dr. José Miguel Saldaña Arévalo	30.06	Médico nefrólogo	Privado	San Salvador
13	Dr. Douglas Jarquín González	01.07	Médico ginecólogo	Retirado	San Salvador
14	Dr. Jaime Eduardo Castro Morán	06.07	Médico Pediatra	Privado	Santa Tecla
15	Dr. Francisco Alfonso Serpas Cruz	06.07	Médico patólogo	Privado	San Salvador
16	Dr. Sergio Ricardo Coto Meléndez	06.07	Médico nefrólogo	MINSAL	San Salvador
17	Dr. Néstor Ovidio Martínez Bonilla	06.07	Médico cirujano	Privado	San Salvador
18	Dr. Roberto Antonio Romualdo G.	08.07	Médico cirujano	ISSS	San Salvador
19	Dr. José Adán Maravilla	08.07	Médico salubrista	UJMD	San Salvador
20	Dr. Raúl Fidel Bonilla	08.07	Médico general	MINSAL	San Salvador
21	Dr. Luis Armando Bustillo M.	09.07	Médico internista	ISSS	San Miguel
22	Dr. Miguel Ángel Quinteros Chilín	10.07	Médico general	Privado	Santa Ana
23	Dr. Pedro Alfredo Calderón Morán	10.07	Médico neumólogo	ISSS	San Salvador
24	Dr. Francisco de Jesús Sánchez G.	11.07	Médico general	ISSS	San Marcos
25	Dr. Ricardo García Arbaiza	12.07	Médico general	Privado	Yucuaiquín

26	Dr. Carlos Enrique Tobar	13.07	Médico general	MINSAL	Ahuachapán
27	Dr. José Roberto Gil	13.07	Médico cirujano	Hospital Sonsonate	Sonsonate
28	Dr. Mahin Douglas Aguilar	13.07	Médico pediatra	ISSS/Privado	Santa Tecla
29	Dr. Jeremías Ramos Torres	14.07	Médico anesthesiólogo	Hosp. Rosales Privado	San Salvador
30	Dr. Ricardo Zepeda Kreitz	15.07	Médico general	Privado	San Salvador
31	Dr. José Arnulfo Herrera	16.07	Médico cirujano	UES	San Salvador
32	Dr. Erick Remberto Aparicio Rivera	16.07	Médico general	FOSALUD Privado	San Miguel
33	Dr. José Castro Morán	16.07	Médico general	MINSAL	Quezaltepeque
34	Dra. Marina Ventura de Salguero	19.07	Médica general	Lab. Suizos Privado	San Salvador
35	Dra. Ana Nohemy Ramírez de M.	20.07	Médica general	Privado	Santa Tecla
36	Dr. Jorge Eduardo Mena López	21.07	Médico anesthesiólogo	Privado	San Salvador
37	Dra. Ana Vilma Mejía García	22.07	Médica general	Retirada	San Salvador
38	Dr. Carlos David Escobar Contreras	24.07	Médico internista	ISSS	Chalchuapa
39	Dr. Francisco Burgos Marroquín	26.07	Médico general	ISSS MINSAL	San Salvador
40	Dr. William Soriano	28.07	Médico general	Clín. Parroquial Privado	Apopa
41	Dr. Jorge Alberto Cañas	28.07	Médico general	MINSAL	Chinameca
42	Dr. Josué Eduardo Vásquez	29.07	Médico internista	ISSS	Santa Ana
43	Dr. Salvador Antonio Huiza	30.07	Médico internista	ISSS	San Salvador
44	Dr. José Efraín Ruíz	31.07	Médico cirujano	Privado	San Miguel
45	Dr. Carlos Durán Salamanca	31.07	Médico general	Privado	San Salvador
46	Dra. María Teresa Mencia G.	31.07	Médica general	ISSS	San Salvador
47	Dr. Carlos Hernández Lazo	01.08	Médico pediatra	MINSAL UES	San Salvador
48	Dra. Mirna García	02.08	Médica salubrista	Privado	San Salvador
49	Dr. José Martínez	05.08	Médico general	Privado	Santiago de María
50	Dra. Lorena Chávez de López	07.08	Médica general	ISSS	San Fco. Gotera
51	Dra. Julia Elizabeth Hernández C.	07.08	Médica general	UES	Santa Ana
52	Dr. Ricardo Guzmán Martínez	11.08	Médico internista	Privado	San Salvador
53	Dra. Zonia Mercado de Magaña	14.08	Médica ginecóloga	Privado	San Miguel

54	Dr. Wilfredo Aguilar Ramírez	14.08	Médico general	Privado	Chalatenango
55	Dr. Gerardo Huevo Sosa	14.08	Médico pediatra	Hosp. Zacamil Hosp. Saldaña	San Salvador
56	Dr. Francisco Barahona Martínez	15.08	Médico general	Privado	San Salvador
57	Dr. Carlos Alberto Amaya Guevara	18.08	Médico pediatra	Hosp. Bloom Privado	San Salvador
58	Dr. Melvyn Fernando Láinez	20.08	Médico general	MINSAL Com. Salvamento	Berlín
59	Dr. Ramón Ernesto Solís	27.08	Médico pediatra	MINSAL	Santa Ana
60	Dra. Zonia Membreño de Urbina	30.08	Médico general	Privado	Morazán
61	Dr. Alexander Martínez Meléndez	01.09	Médico anestesiólogo	ISSS	San Salvador
62	Dr. Edwin Yovani Lopes Morales	17.09	Médico cirujano	ISSS	Metapán
63	Dr. José Octavio Juárez Castro	01.10	Médico	Hosp. San Miguel	San Miguel
64	Dr. Carlos Díaz Manzano	04.10	Médico neurólogo	Privado	San Salvador
65	Dr. Fernando Cortez Barraza	07.10	Médico general	Cruz Roja	San Vicente
66	Dr. José Raymundo Chávez	06.11	Médico	MINSAL	La Unión
67	Dr. Josué Duke	15.11	Médico ginecólogo	-	San Miguel
68	Dr. Miguel Cruz Ventura	15.11	Médico general	Privado	San Miguel
69	Dra. Armida del Carmen Canizales	15.11	Médica ginecóloga	ISSS	San Miguel
70	José Francisco Flores Navarrete	16.11	Médico Fisiatra	CRIOR	San Miguel
71	Dr. Carlos Ernesto Araujo Preza	30.11	Médico neumólogo	Privado	Houston USA
72	Dr. Mario Alberto Cadenas Solís	04.12	Médico ginecólogo	MINSAL	Metapán
73	Dr. José Ramón Esteban Aguillón Rivera	18.12	Médico Cirujano vascular	Privado	San Salvador

Hemos dejado un renglón en blanco, en homenaje simbólico a los médicos que engrosarán las filas de ángeles... Parece inevitable que, faltando tanto tiempo para el fin de la pandemia, podamos esquivar la fatalidad...

El 20.12.2020 Fátima Alas, representante del Movimiento para la Salud “Dr. Salvador Allende” reporta, además, el fallecimiento de 33 enfermeras, 31 empleados de servicios generales y administrativos, 24 personas de otras profesiones y dos estudiantes de medicina.

Si por alguna razón alguien conocido de nuestros lectores ha quedado excluido de esta lista ofrecemos una disculpa, pues hemos investigado arduamente para incluir a todos, pero nadie alcanza la perfección en esta tierra.

Hasta pronto amigos... Ojalá un día también el mundo nos recuerde, como nosotros los recordaremos siempre a ustedes.



**COVID-19: Un libro de texto** pretende sintetizar la información verificable de más alta calidad relacionada con la pandemia más devastadora en los últimos cien años, en un formato y redacción accesible al trabajador de salud, independientemente de su nivel de experticia. Es un esfuerzo independiente del autor y de todo el equipo del Task Force COVID-19 El Salvador que, sin presumir de haber logrado el aporte de un texto definitivo sobre el tema, sistematiza y concentra datos de valor práctico, útiles para el ejercicio clínico cotidiano. Ignoramos muchas cosas, pero cada día somos más expertos y nos sentimos mejor preparados... Ojalá su lectura y estudio resulte fructífero, para que sirva de punto de partida a la adquisición de más y más conocimiento bueno, útil y verdadero.