



Gaceta Médica de México

Fundada en 1864

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.
MEDICINA CONTEMPORÁNEA

En este número:

- Gaceta Médica de México en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2
- El ventilador mecánico como recurso divisible ante la pandemia de COVID-19
- Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños
- Susceptibilidad cutánea a la infección por SARS-CoV-2 según la expresión de los factores de entrada viral en la piel
- Manifestaciones neurológicas y COVID-19



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Volumen 156 - N.º 4

| Julio-Agosto 2020

| ISSN: 0016-3813

| www.anmm.org.mx

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C. / NATIONAL ACADEMY OF MEDICINE OF MEXICO

MESA DIRECTIVA 2019-2020 / BOARD OF DIRECTORS 2019-2020

PRESIDENTE / PRESIDENT

Teresita Corona Vázquez

VICEPRESIDENTE / VICE-PRESIDENT

José Halabe Cherem

SECRETARIO GENERAL / GENERAL SECRETARY

Rosalinda Guevara
Guzmán

TESORERO / TREASURER

Gilberto Felipe
Vázquez de Anda

SECRETARIO ADJUNTO / ASSISTANT SECRETARY

Mayela de Jesús
Rodríguez Violante

PRESIDENTES DE DEPARTAMENTO

Biología Médica

José Antonio Arias Montaña

Cirugía

Rubén Argüero Sánchez

Medicina

Fernando Cano Valle

Salud Pública y Sociología Médica

Joaquín López Bárcena

EDITOR / EDITOR IN CHIEF

Alejandro Treviño Becerra

EDITOR EJECUTIVO / EXECUTIVE EDITOR

Francisco Espinosa Larrañaga

COEDITORES / ASSOCIATE EDITORS

Miguel Cruz López
Martha Eugenia Rodríguez Pérez

EDITORES EMÉRITOS / HONORARY EDITORS

Luis Benítez Bribiesca
Silvestre Frenk

CONSEJO EDITORIAL / EDITORIAL BOARD

Jorge Carlos Alcocer Varela
Juan Ramón De la Fuente
Enrique Graue Wiechers
David Kershenobich Stalnikowitz

Armando Mansilla Olivares
Enrique Ruelas Barajas
Manuel H. Ruiz
de Chávez Guerrero

Julio Sotelo Morales
Misael Uribe Esquivel
Pelayo Vilar Puig
Enrique Wolpert Barraza

Incluida en/Indexed in: Index Medicus de la NLM, EUA; Medline de Medlars NLM, EUA; Biologica Abstracts, EUA; IMLA, Bireme-OPS, Brasil; Lilacs, Bireme-OPS, Brasil; Excerpta Medica, Excerpta Médica Foundation, Holanda; Artemisa, Cenids-SSA, México; Periódica, CICH-UNAM, México; Bibliomexsalud, CICH-IMSS-UNAM, México; Journal Citation Reports (JCR), EUA; MEDES, España



Gaceta Médica de México

Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

Héctor Gerardo
Aguirre Gas
Administración Médica

Alberto Manuel
Ángeles Castellanos
Anatomía

María de Lourdes
Arellanes García
Oftalmología

José Antonio
Arias Montaña
Fisiología

Raúl Cuauhtémoc
Ariza Andraca
Medicina Interna

José Alberto
Ávila Funes
Geriatría

Hugo Alberto
Barrera Saldaña
Biotecnología

Eduardo del Sagrado
Corazón Bracho Blanchet
Cirugía Pediátrica

Fernando Cano Valle
Neumología

David Francisco
Cantú de León
Ginecología y Obstetricia

Fernando Chico
Ponce de León
Cirugía Neurológica

José Luis
Criales Cortés
Radiología e Imagen

Héctor Santiago
Díliz Pérez
Cirugía de Trasplantes

Luis Gerardo
Domínguez Carrillo
Medicina de Rehabilitación

María del Carmen
Dubón Peniche
Derecho Sanitario

Patricia
Escalante Galindo
Toxicología

Jorge
Escobedo de la Peña
Epidemiología

Germán Enrique
Fajardo Dolci
Otorrinolaringología y Cirugía
de Cabeza y Cuello

Jorge de Jesús
Field Cortazarez
Pediatría

Antonio
Fuente del Campo
Cirugía Plástica Estética
y Reconstructiva

José Francisco
Gallegos Hernández
Oncología

María del Carmen
García Peña
Medicina Familiar

Martín Horacio
Garrido Garduño
Cardiología

Juan
Garza Ramos
Medicina Veterinaria

Quintín Héctor
González Contreras
Enfermedades de Colon y
Recto

Gabriela
González-Mariscal Muriel
Reproducción y Salud
Sexual

Alicia
Graef Sánchez
Medicina Nuclear

Pedro
Gutiérrez Castellón
Pediatría

Rogelio Enrique
Hernández Pando
Patología Clínica

Claudia Begoña
Infante Castañeda
Medicina Social

Alfredo
Iñarritu Cervantes[†]
Ortopedia y Traumatología

Takao
Kimura Fjikami
Estomatología

Pablo Antonio
Kuri Morales
Salud Pública

Luis
Llorente Peters
Inmunología

COMITÉ EDITORIAL / EDITORIAL COMMITTEE

**Malaquías
López Cervantes**
Ecología Médica

**Rafael
Lozano Ascencio**
Demografía Médica

**Abraham Salvador
Majluf Cruz**
Hematología

**Javier
Mancilla Ramirez**
Infectología

**Rudolf
Marinus Buijs**
Neurobiología

**Estela
Melman Szteyn**
Anestesiología

**Fernando
Meneses González**
Medicina Del Trabajo

**Luis Eduardo
Morales Buen Rostro**
Nefrología

**Luis Antonio
Moreno Ruiz**
Cardiología

**José
Narro Robles**
Enseñanza de la Medicina

**Rolando
Hugo Neri Vela**
Historia y Filosofía de la
Medicina

**Francisco Javier
Ochoa Carrillo**
Cirugía Oncológica

**Carlos Javier
Pineda Villaseñor**
Reumatología

**Héctor Manuel
Prado Calleros**
Cirugía de Cabeza y Cuello

Erick Ramírez Arias
Cardiología

**Fidel Alberto
Ramón Romero**
Biofísica

**Favio Gerardo
Rico Méndez**
Neumología

Cecilia Ridaura Sanz
Anatomía Patológica

**Luisa Lilia
Rocha Arrieta**
Farmacología

**Patricio Javier
Santillán Doherty**
Cirugía de Tórax

Guillermo Saturno Chiu
Cardiología

**Ana Carolina
Sepúlveda Vildósola**
Enseñanza de la Medicina

**Gloria
Soberon Chávez**
Microbiología

**Juan Alfredo
Tamayo y Orozco**
Metabolismo Óseo

**Roberto Constantino
Tapia Conyer**
Medicina Social

**Manuel
Urbina Fuentes**
Demografía Médica

**Fermín Ignacio A.
Valenzuela Gómez-Gallardo**
Farmacología

**Luis Alberto
Vargas Guadarrama**
Antropología

**Cuauhtémoc
Vázquez Chávez**
Endocrinología

**Gilberto Felipe
Vázquez de Anda**
Medicina Critica

**Alejandro
Zentella Dehesa**
Bioquímica

Coordinación Permanyer Ciudad de México: Elizabeth Gallardo Iturbe

Cuidado de la Edición: Gabriela Ramírez Parra

Asistente de Editores: Alma Rosa Morales Villalobos

Traducción al inglés: Víctor Torrecillas Torres

Página web Academia Nacional de Medicina: Miguel Ángel Vásquez Luna, Germán Herrera Plata

Gaceta Médica de México, órgano oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C., es uno de los medios de difusión científica de la corporación. Todo el material científico publicado en Gaceta queda protegido por derechos de autor y son propiedad de Gaceta.

Gaceta Médica de México no es responsable de la información y opiniones de los autores.

Toda correspondencia deberá ser dirigida al Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra a la Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque "B", Avenida Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725, Ciudad de México, México, o al correo electrónico: editor.gmm@anmm.org.mx

Certificado de Licitud de Título No. 864; Certificado de Licitud de Contenido No. 509, expedidos por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Tel. 55782044 Ext. 114-115

Correo electrónico de la Asistente Editorial: asistente.gmm@anmm.org.mx

Publicación bimestral de acceso libre elaborada por la Oficina Editorial de Gaceta Médica de México, www.gacetamedicademexico.com.

Gaceta Médica de México, official journal of the Academia Nacional de Medicina de México, A.C. is one of the organs of scientific diffusion of the corporation. All the scientific material published is protected by copyright and property of the ANMM.

Gaceta Médica de México does not hold itself responsibility for any statements made by its contributors.

Mail should be sent to the Editor, Dr. Alejandro Treviño Becerra, Unidad de Congresos del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Bloque "B", Avenida Cuauhtémoc No. 330, C.P. 06725, Mexico City, México, or at: editor.gmm@anmm.org.mx

Mexican Authorization with Certification Number 864 in Legality Contents Number 509, Issued by the Evaluating Commission of Publications and Illustrated Journals in Mexico.

Editorial assistant: asistente.gmm@anmm.org.mx

Bimonthly publication open access edited by the editorial office of Gaceta Médica de México, www.gacetamedicademexico.com.

Los trabajos originales deberán ser depositados en su versión electrónica en el siguiente URL:

<http://publisher.gacetamedicademexico.permanyer.com>



PERMANYER
www.permanyer.com

Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España
permnyer@permnyer.com

Permanyer México

Temístocles, 315
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo
11560 Ciudad de México
Tel.: (044) 55 2728 5183
mexico@permnyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro

Edición impresa en México



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

ISSN: 0016-3813

Ref.: 5735AX194

La Gaceta Médica de México es *open access* con licencia *Creative Commons*. Las opiniones, resultados y conclusiones son las de los autores. El editor y la editorial no son responsables de los contenidos publicados en la revista.

© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer.
Publicación *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ISSN otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas
de la Secretaría de Gobernación de México.



Contenido

Editoriales

Gaceta Médica de México en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2 261

Alejandro Treviño-Becerra, Francisco Espinosa-Larrañaga, Miguel Cruz, Martha Eugenia Rodríguez-Pérez

Innovaciones de la medicina en la era de la informática 263

Julio Sotelo

Artículos originales

Infecciones y coinfecciones respiratorias: patrón geográfico y de circulación poblacional 265

Norvell Perezbusta-Lara, Rocío Tirado-Mendoza y Javier R. Ambrosio-Hernández

Efecto de la coinfección por virus de la influenza y bacterias en el daño al hospedero 273

Ana María Castro, Carlos Cabello-Gutiérrez, Evelyn Pulido-Camarillo, Alexis E. García-García y Armando Pérez-Torres

Diseño, fabricación y pruebas iniciales de una endoprótesis coronaria liberadora de fármaco 279

Arturo Abundes-Velasco, Jorge Padilla-Ibarra, Gian M. Jiménez-Rodríguez, Julio I. Farjat-Pasos, Eduardo A. Arias-Sánchez, Félix Damas-de los Santos, Marco A. Martínez-Ríos, Francisco J. Molina-Méndez, Tomás E. Sánchez-Pérez, Marco M. Arai-Ito, Sebastián Aceves-Díaz González, David A. Rodríguez-Parra, Alberto Aranda-Fraustro, Felipe A. Masso-Rojas, Ramsés Galaz-Méndez y Marco A. Peña-Duque

Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo 286

Zaira Romero-López, Fermín Alejandro Rojas-Cisneros, María Dolores Ochoa-Vázquez, Favio Gerardo Rico-Méndez y José Antonio Mata-Marín

Gestión integral de COVID 19 en un hospital regional en el noroeste de España 294

Cristina Sardiña-González, Manuel Lorenzo López-Reboiro, Rebeca Suárez-Fuentetaja, Beatriz Ares Castro-Conde, Enrique Álvarez-Asensio y José López-Castro

Síntomas de ansiedad, depresión y conductas de autocuidado durante la pandemia de COVID-19 en la población general 298

Oscar Galindo-Vázquez, Mónica Ramírez-Orozco, Rosario Costas-Muñoz, Luis A. Mendoza-Contreras, Germán Calderillo-Ruiz y Abelardo Meneses-García

El ventilador mecánico como recurso divisible ante la pandemia de COVID-19 306

Gilberto F. Vázquez-de Anda, Manuel Ruíz-de Chávez, Ana I. Pérez-Castañeda, Pamela Vázquez-Moreno, Juan C. Dávila-Fernández y Ma. Guadalupe Delaye-Aguilar

Artículos de revisión

El reto de COVID-19 respecto a la responsabilidad social de las escuelas de medicina: nuevas perspectivas profesionales y humanas 311

Luis F. Abreu-Hernández, Jorge E. Valdez-García, Ramón I. Esperón-Hernández y Silvia L. Olivares-Olivares

Manifestaciones neurológicas en la enfermedad del coronavirus 2019 317

Teresita Corona, Mayela Rodríguez-Violante y Guillermo Delgado-García

Oportunidades perdidas en la enseñanza de especialidades médicas, a propósito de la influenza y COVID-19 321

Jesús Reyna-Figueroa, Arely A. Bejarano-Juvera, César A. Arce-Salinas, Hilario Martínez-Arredondo y Rodolfo Lehmann-Mendoza

El gran desafío de la latencia de SARS-CoV-2: el testículo como reservorio 328

Ricardo López-Romero, María de Jesús Nambo-Lucio, Emmanuel Salcedo-Carrillo, María de los Ángeles Hernández-Cueto y Mauricio Salcedo-Vargas

COVID-19: implicaciones en Colombia 334

Alexander Almeida-Espinosa y Jorge A. Sarmiento-Ardila

Papel del neurotropismo y neuroinvasión de SARS-CoV-2 en la gravedad de los pacientes con COVID-19 339

Israel Grijalva-Otero

Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños 344

David Ávila-Castro, Guadalupe Ortiz-Torres, Berenice Sánchez-Jara, Teresita Valle-Cárdenas, Efraim Aquino-Fernández, Ana I. González-Ávila y Abraham Majluf-Cruz

Comunicación breve

Susceptibilidad cutánea a la infección por SARS-CoV-2 según la expresión de los factores de entrada viral en la piel 354

Myriam Garduño-Soto y José A. Choreño-Parra

Cartas al editor

La Conferencia de Yalta y la enfermedad cerebrovascular 358

Amado Jiménez-Ruiz y Adriana Ruiz-Razura

Disminución del filtrado glomerular con la edad, un fenómeno normal 359

Diego H. Ramírez-Leyva

Optimización de la terapia nutricional en el paciente crítico con COVID-19 360

Francisco G. Yanowsky-Escatell e Iván A. Osuna-Padilla

COVID-19 y la nutrición clínica. ¿Por qué es importante? 363

Enrique Cervantes-Pérez, Gabino Cervantes-Guevara y Martha C. Martínez-Soto-Holguín

Salud mental en tiempos de COVID-19. La tecnología como herramienta de soporte 364

Dayara A. Barrios-Borjas, Valeria A. Béjar-Ramos y Vania S. Cauchos-Mora

Manifestaciones neurológicas y COVID-19 366

Viroj Wiwanitkit

¿Un solo ventilador para varios pacientes? 367

José L. Sandoval-Gutiérrez

Factibilidad de la ventilación mecánica compartida 368

Jorge Alberto Castañón-González, Sergio Camacho-Juárez, Luis Antonio Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Orlando Pérez-Nieto, Marco Antonio Amezcua-Gutiérrez y Germán Fernández-de Alba Vejar



Contents

Editorials

Gaceta Médica de México in SARS-CoV-2 pandemic times 261

Alejandro Treviño-Becerra, Francisco Espinosa-Larrañaga, Miguel Cruz, Martha Eugenia Rodríguez-Pérez

Innovations in the field of medicine in the era of informatics 263

Julio Sotelo

Original Articles

Respiratory infections and coinfections: geographical and population patterns 265

Norvell Perezbusta-Lara, Rocío Tirado-Mendoza and Javier R. Ambrosio-Hernández

Effect of coinfection with influenza virus and bacteria on host damage 273

Ana María Castro, Carlos Cabello-Gutiérrez, Evelyn Pulido-Camarillo, Alexis E. García-García and Armando Pérez-Torres

Design, manufacture and initial tests of a drug-eluting coronary stent 279

Arturo Abundes-Velasco, Jorge Padilla-Ibarra, Gian M. Jiménez-Rodríguez, Julio I. Farjat-Pasos, Eduardo A. Arias-Sánchez, Félix Damas-de los Santos, Marco A. Martínez-Ríos, Francisco J. Molina-Méndez, Tomás E. Sánchez-Pérez, Marco M. Arai-Ito, Sebastián Aceves-Díaz González, David A. Rodríguez-Parra, Alberto Aranda-Fraustro, Felipe A. Masso-Rojas, Ramsés Galaz-Méndez and Marco A. Peña-Duque

Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in patients diagnosed with HIV without prior antiretroviral treatment 286

Zaira Romero-López, Fermín Alejandro Rojas-Cisneros, María Dolores Ochoa-Vázquez, Favio Gerardo Rico-Méndez and José Antonio Mata-Marín

COVID 19 comprehensive management in a regional hospital of Northwestern Spain 294

Cristina Sardiña-González, Manuel Lorenzo López-Reboiro, Rebeca Suárez-Fuentetaja, Beatriz Ares Castro-Conde, Enrique Álvarez-Asensio and José López-Castro

Symptoms of anxiety, depression and self-care behaviors during the COVID-19 pandemic in the general population 298

Oscar Galindo-Vázquez, Mónica Ramírez-Orozco, Rosario Costas-Muñiz, Luis A. Mendoza-Contreras, Germán Calderillo-Ruiz and Abelardo Meneses-García

Mechanical ventilator as a shared resource for the COVID-19 pandemic 306

Gilberto F. Vázquez-de Anda, Manuel Ruiz-de Chávez, Ana I. Pérez-Castañeda, Pamela Vázquez-Moreno, Juan C. Dávila-Fernández and Ma. Guadalupe Delaye-Aguilar

Review Articles

COVID-19 challenge with regard to medical schools social responsibility: new professional and human perspectives 311

Luis F. Abreu-Hernández, Jorge E. Valdez-García, Ramón I. Esperón-Hernández and Silvia L. Olivares-Olivares

Neurological manifestations in coronavirus disease 2019 317

Teresita Corona, Mayela Rodríguez-Violante and Guillermo Delgado-García

Opportunities in the teaching of medical specialties, regarding influenza and COVID-19 321

Jesús Reyna-Figueroa, Arelly A. Bejarano-Juvera, César A. Arce-Salinas, Hilario Martínez-Arredondo and Rodolfo Lehmann-Mendoza

The big challenge of SARS-CoV-2 latency: testes as reservoir 328

Ricardo López-Romero, María de Jesús Nambo-Lucio, Emmanuel Salcedo-Carrillo, María de los Ángeles Hernández-Cueto and Mauricio Salcedo-Vargas

COVID-19: implications of SARS-CoV-2 in Colombia 334

Alexander Almeida-Espinosa and Jorge A. Sarmiento-Ardilla

Role of SARS-CoV-2 neurotropism and neuroinvasion in COVID-19 patients disease severity 339

Israel Grijalva-Otero

Proposal for the management of COVID-19-associated coagulopathy in children 344

David Ávila-Castro, Guadalupe Ortiz-Torres, Berenice Sánchez-Jara, Teresita Valle-Cárdenas, Efraim Aquino-Fernández, Ana I. González-Ávila and Abraham Majluf-Cruz

Brief communication

Cutaneous susceptibility to SARS-CoV-2 infection according to the expression of viral entry factors in the skin 354

Myriam Garduño-Soto and José A. Choreño-Parra

Letters to the editor

The Yalta Conference and cerebrovascular disease 358

Amado Jiménez-Ruiz and Adriana Ruiz-Razura

Decreased glomerular filtration with age, a normal phenomenon 359

Diego H. Ramírez-Leyva

Nutritional therapy optimization in COVID-19 critically ill patients 360

Francisco G. Yanowsky-Escatell e Iván A. Osuna-Padilla

COVID-19 and clinical nutrition. Why is it important? 363

Enrique Cervantes-Pérez, Gabino Cervantes-Guevara and Martha C. Martínez-Soto-Holguín

Mental health in times of COVID-19. Technology as a supporting tool 364

Dayara A. Barrios-Borjas, Valeria A. Béjar-Ramos and Vania S. Cauchos-Mora

Neurologic manifestations and COVID-19 366

Viroj Wiwanitkit

Single ventilator for multiple patients? 367

José L. Sandoval-Gutiérrez

Feasibility of shared mechanical ventilation 368

Jorge Alberto Castañón-González, Sergio Camacho-Juárez, Luis Antonio Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Orlando Pérez-Nieto, Marco Antonio Amezcua-Gutiérrez and Germán Fernández-de Alba Vejar

Gaceta Médica de México en tiempos de pandemia por SARS-CoV-2

Gaceta Médica de México in SARS-CoV-2 pandemic times

Alejandro Treviño-Becerra, Francisco Espinosa-Larrañaga,* Miguel Cruz, Martha Eugenia Rodríguez-Pérez

Academia Nacional de Medicina, Gaceta Médica de México, Ciudad de México, México

Diciembre de 2019 terminó con la identificación y desarrollo de una epidemia de neumonía atípica debida a un patógeno causal desconocido en Wuhan, China. A inicios de 2020, en la primera semana, el 7 de enero, en muestras de lavado bronquial de un paciente en estado crítico se aisló el agente causal. Cinco días después, el 12 de enero, las autoridades sanitarias de China dieron a conocer la secuencia genómica completa de una nueva cepa de la familia de *Coronaviridae*: SARS-CoV-2, entre cuyas características relevantes destacaban la tasa alta de mortalidad, como consecuencia del desarrollo de insuficiencia respiratoria aguda, y el fácil contagio.

Los editores de *Gaceta Médica de México* identificamos la relevancia que tendría esta epidemia para México y el mundo, en sus inicios localizada solo en una región de China, por lo que consideramos de gran importancia informar y alertar a los lectores sobre este problema de salud. Con ese objetivo, invitamos a expertos en el campo de la epidemiología y la salud pública a escribir dos artículos: uno editorial, con la finalidad de alertar, y una revisión, con el objetivo de informar con datos actualizados hasta ese momento, la tercera semana de enero. Los autores respondieron con oportunidad y profesionalismo y el 5 de febrero subieron sus documentos a la plataforma de gestión editorial de *Gaceta Médica de México*; ambos fueron publicados en la revista, en el número 2 (marzo-abril) del volumen 156 del año en curso. Dada la prioridad del tema, se decidió realizar la publicación *preprint* en línea, para lo cual se solicitó a la empresa editora

Permanyer realizar la instrumentación y cambios técnicos necesarios en el sitio web de *Gaceta*.

A partir de la publicación de estos primeros documentos, empezaron a llegar de manera espontánea documentos relacionados con las características biológicas de SARS-CoV-2, mecanismo de transmisión, cuadro clínico, propuestas de tratamiento de la hoy pandemia de COVID-19, principalmente artículos de revisión y cartas al editor. Posteriormente, se recibieron artículos acerca de temas concretos como alteraciones neurológicas, manifestaciones hematológicas de SARS-CoV2 y las consecuencias de la pandemia en la educación médica.

Los trabajos recibidos relacionados con SARS-CoV-2 requirieron un proceso de arbitraje editorial rápido y confiable, para lo cual se conformó un grupo de revisores comprometidos que se dieron a la tarea de revisar y evaluar los textos, así como emitir una respuesta a una semana de recibir el manuscrito.

Para el corte del 30 de junio, entre mayo y junio en promedio se había recibido un documento por día sobre el tema, es decir, aproximadamente 60, de los cuales se rechazó el 60 %. Con los documentos aceptados (40 %) se cubrió 50 % del contenido del número 3 y prácticamente 100 % de los números 4 y 5 del volumen 156.

Dadas las limitaciones económicas por las que atraviesa la Academia Nacional de Medicina de México, no existe la posibilidad de duplicar el número de páginas de cada número regular ni tampoco de editar uno o dos suplementos. Ese es nuestro límite, lo cual

Correspondencia:

*Francisco Espinosa-Larrañaga

E-mail: coeditor.gmm@anmm.org.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-07-2020

Fecha de aceptación: 22-07-2020

DOI: 10.24875/GMM.M20000395

Gac Med Mex. 2020;156:261-262

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

ha tenido como consecuencia que los trabajos relacionados con otros temas diferentes a SARS-CoV-2 sean programados para su publicación a más largo plazo.

La pandemia de SARS-CoV-2 no ha terminado y los artículos de origen nacional como internacional sobre el virus y la enfermedad que produce siguen llegando a *Gaceta Médica de México*, la cual ha respondido al reto y mantiene la publicación abierta a quienes han

reconocido su responsabilidad profesional y analizan la información y comunican generosamente sus experiencias a otros profesionales de la salud.

Agradecemos el apoyo de los revisores y la confianza de los autores, por considerar a *Gaceta* como un instrumento de divulgación de esta experiencia médica única para la generación de profesionales que nos ha tocado vivirla. Reiteramos que nuestro compromiso es la divulgación del conocimiento médico.

Innovaciones de la medicina en la era de la informática

Innovations in the field of medicine in the era of informatics

Julio Sotelo*

Comité de Ética y Transparencia en la Relación Médico-Industria, Ciudad de México, México

En los últimos 100 años, la humanidad ha presenciado grandes progresos en cuanto a procedimientos anestésicos, quirúrgicos, uso de antibióticos, sedantes, antidepresivos, vacunas, hormonas, estudios de imagen, entre incontables avances científicos, los cuales han transformado favorablemente la ancestral tarea de lidiar contra la enfermedad y el sufrimiento. El resultado ha sido dramático: la expectativa de vida del ser humano es superior al doble que la de una centuria atrás, acercándose en promedio a los 80 años en la mayoría de los países con una razonable implementación de servicios médicos.

La secuencia interminable de innovaciones ha producido cambios profundos en el área de la salud y, consecuentemente, en las expectativas de los pacientes respecto a las intervenciones médicas, las cuales actualmente en su mayoría están orientadas a la prevención o transformación del curso de padecimientos ancestrales. Como sería prolongado siquiera enunciarlas, me limitaré a indicar que durante el siglo XX se consolidó la que probablemente será llamada la “época de oro de la medicina”.

A la par de los avances médicos, en las últimas décadas los adelantos tecnológicos han transformado a la sociedad entera en forma inesperada. La electricidad, la aviación, el automóvil, la radio, la telefonía, la televisión y la cinematografía son ejemplos de invenciones que han modificado radicalmente la condición humana. En conjunto con las innovaciones en medicina, generaron una nueva época de prosperidad. Si bien se han acompañado de escenarios inéditos, no exentos de riesgos y posibilidades desfavorables, sus beneficios y novedades estructurales se han incorporado a la cotidianidad. Solo por mencionar un ejemplo, la aviación ha traído consigo drásticos cambios sociológicos que han llegado para quedarse y su efecto

transformador es ahora inamovible en toda la sociedad, la cual aprovecha sus incontables beneficios e intenta contrarrestar sus ocasionales efectos desfavorables o usos lesivos (como su empleo en conflictos bélicos). Todo este devenir lo hemos denominado “el progreso”, miriada de acontecimientos que hemos adoptado y que han modificado nuestra realidad.

Al inicio de la tercera década de este milenio estamos contemplando, con asombro y entusiasmo, el advenimiento tecnológico más revolucionario de los últimos años, quizá el más relevante de este siglo: la implementación incontenible de las técnicas informáticas, que están transformando a toda la sociedad y sus estructuras. Como siempre ha sucedido con los avances tecnológicos de gran envergadura, la medicina será drásticamente modificada por esta revolución tecnológica, tan integral que posiblemente justificará la denominación “era de la informática”; de ser así, la medicina tendrá un antes y un después de ella.

Sin duda, la incorporación de la tecnología informática cambiará todo lo que hace el médico para la sociedad e influirá en su ancestral profesión, dirigiéndola por caminos inéditos e inimaginables hace una o dos décadas. La computación, la telefonía celular y el internet se han integrado a la cotidianidad de la sociedad y su efecto transformador se extiende a la práctica médica; solo es el principio, pero podemos anticipar que seguirá un camino innovador, profundo y, en muchos aspectos, impredecible. La ciencia y la ética médica se encargarán de incorporar favorablemente la informática y de neutralizar o limitar sus riesgos; así lo han hecho durante los últimos 100 años con muchas otras tecnologías, ahora imprescindibles. Lo mismo parece que sucederá con las tecnologías de la información, las cuales, sin notarlas, están transformando el

Correspondencia:

*Julio Sotelo

E-mail: jsotelo@unam.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-02-2020

Fecha de aceptación: 25-02-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000084

Gac Med Mex. 2020;156:263-264

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

actuar del médico a niveles inesperados hasta hace poco tiempo. Solo enunciaré, en forma breve y limitada, algunas repercusiones en la ciencia médica.

El teléfono celular ha reforzado la comunicación instantánea entre el médico y el enfermo, lo que no se lograba con la telefonía fija. Ahora, el médico puede ser localizado en todo momento y sin obstáculos por el paciente; los beneficios y potenciales abusos son obvios, pero transformadores en la relación médico-paciente. El nuevo teléfono móvil no solo provee servicio de telefonía, sino también de fotografía, cinematografía, informática, computación, internet y video en tiempo real. En este dispositivo podemos leer, consultar una enciclopedia o un diccionario o buscar información científica comprensiva; incluso, es una fuente de entretenimiento y conocimiento trivial, así como de conexión con las “redes sociales”, herramientas democráticas e individualizadas que se han arraigado en la sociedad y que no están exentas de aristas.

Estas “prestaciones” integradas a la telefonía móvil son cuna de novedades modificadoras cuyo solo enunciado llevaría a alongados textos, pero sus efectos serán radicales y, por ahora, impredecibles en sus vertientes. Todos sabemos y anticipamos que la revolución informática es un proceso irreversible y que sus efectos también lo serán en la medicina, los médicos y los enfermos.

El advenimiento y la popularización del internet han permitido obtener información científica completa, íntegra, instantánea y en el momento en que se genera; esto no era factible hace pocos años, ni siquiera para los profesionales de la salud que ejercían en las más modernas instalaciones médicas. En la actualidad se puede tener acceso a información científica médica sobre cualquier tema desde cualquier computadora, incluso desde cualquier teléfono móvil. Sin embargo, esta información es accesible para los profesionales de

la salud al igual que para cualquier persona que desee consultarla. Novedad con enormes beneficios para la práctica y conocimiento del progreso médico, que se acompaña de múltiples conjeturas sobre el uso de la información, circunstancia también irreversible. El conocimiento médico, particularmente el relativo a las especialidades, hasta hace poco terreno exclusivo de los profesionales de la medicina, se tendrá que acomodar al acceso liberal a la información científica; el dilema será cómo separar la información valiosa de la trivial o redundante o inadecuada o francamente riesgosa.

Arraigada práctica y considerada indispensable en la formación y actualización profesional es la realización periódica de congresos, juntas médicas y sesiones académicas, los cuales también han sido transformados por las ciencias de la información. Las conferencias y sesiones con expertos ahora pueden integrarse y completarse mediante el acceso a internet. La incorporación de esta herramienta de excelencia informática al entrenamiento de los estudiantes de las ciencias médicas —que debe considerar preceptos humanistas, éticos, culturales y de desarrollo psicológico óptimo para los profesionales del futuro— es objeto actual de análisis y algoritmos modificadores de los métodos clásicos de enseñanza. Los posibles riesgos y desviaciones son, nuevamente, incontables; los más conspicuos son el aislamiento académico y la tentación de “autoenseñanza” en una disciplina compleja y de múltiples vertientes humanistas, en la cual la adquisición e interpretación de datos si bien son indispensables, constituyen solo una parte del actuar médico integral.

En las próximas décadas será posible reconocer cómo aprovechar íntegramente las ciencias de la información y moderar sus riesgos en la investigación científica y en el tratamiento y prevención de las enfermedades y, más aún, en beneficio de la sociedad.

Infecciones y coinfecciones respiratorias: patrón geográfico y de circulación poblacional

Norvell Perezbusta-Lara, Rocío Tirado-Mendoza* y Javier R. Ambrosio-Hernández

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Microbiología y Parasitología, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Las infecciones respiratorias agudas constituyen la segunda causa de mortalidad en los niños menores de cinco años, con 150.7 millones de episodios anuales. Entre los principales agentes etiológicos están Orthopneumovirus (hOPV) y metapneumovirus (hMPV) humanos como primera y segunda causa de bronquiolitis, respectivamente; Orthorubulavirus humano tipo 2 (hORUV) se ha asociado a neumonía en pacientes inmunocomprometidos. **Objetivo:** Definir patrones de distribución geográfica y de circulación de hOPV, hMPV y hORUV. **Método:** Se llevó a cabo un estudio piloto transversal prospectivo observacional. Se genotipificaron 200 aislamientos virales de pacientes pediátricos mediante transcripción inversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa en punto final (RT-PCR). **Resultados:** Se tipificaron 186 muestras positivas: 84 de hOPV, 43 de hMPV, dos de hORUV y 57 de coinfecciones. Se trazó la distribución geográfica. Las incidencias acumuladas de hMPV, hOPV y hORUV fueron de 0.215, 0.42 y 0.01, respectivamente. Las incidencias acumuladas de la coinfección de hMPV-hORUV y hMPV-hOPV fueron de 0.015 y 0.23; de hOPV-hMPV-hORUV, de 0.035; y de hORUV-hOPV, de 0.005. El mayor número de casos positivos de virus circulantes o cocirculantes se presentó entre enero y marzo. **Conclusiones:** Fue posible identificar patrones de circulación y distribución geográfica de los diferentes virus, así como de las coinfecciones virales.

PALABRAS CLAVE: Infecciones respiratorias agudas. Virus respiratorios humanos. Coinfecciones virales. Patrones de circulación.

Respiratory infections and coinfections: geographical and population patterns

Abstract

Introduction: Acute respiratory infections are the second cause of mortality in children younger than five years, with 150.7 million episodes per year. Human orthopneumovirus (hOPV) and metapneumovirus (hMPV) are the first and second causes of bronchiolitis; type 2 human orthorubulavirus (hORUV) has been associated with pneumonia in immunocompromised patients. **Objective:** To define hOPV, hMPV and hORUV geographical distribution and circulation patterns. **Method:** An observational, prospective cross-sectional pilot study was carried out. Two-hundred viral strains obtained from pediatric patients were genotyped by endpoint reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results:** One-hundred and eighty-six positive samples were typed: 84 hOPV, 43 hMPV, two hORUV and 57 co-infection specimens. Geographical distribution was plotted. hMPV, hOPV, and hORUV cumulative incidences were 0.215, 0.42, and 0.01, respectively. Cumulative incidence of hMPV-hORUV and hMPV-hOPV coinfection was 0.015 and 0.23; for hOPV-hMPV-hORUV, 0.035; and for hORUV-hOPV, 0.005. The largest number of positive cases of circulating or co-circulating viruses occurred between January and March. **Conclusions:** This study successfully identified circulation and geographical distribution patterns of the different viruses, as well as of viral co-infections.

KEY WORDS: Acute respiratory infections. Human respiratory viruses. Viral coinfections. Circulation patterns.

Correspondencia:

*Rocío Tirado-Mendoza
E-mail: tiradom@yahoo.com

Fecha de recepción: 24-02-2020

Fecha de aceptación: 29-05-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000082

Gac Med Mex. 2020;156:265-272

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Entre sus objetivos, la Organización Mundial de la Salud busca disminuir en dos terceras partes la mortalidad en menores de cinco años, que actualmente asciende a 8.8 millones por año; 37 % ocurre en el primer mes de vida y 43 % se asocia a enfermedades infecciosas, entre ellas la neumonía, responsable de 14 %, ¹ con 1.9 millones de muertes y 156 millones de episodios anuales en el mundo. ²⁻⁴

Las enfermedades respiratorias agudas (IRA) son una de las principales causas de morbilidad, tanto en el neonato como en el lactante, ⁵ entre los agentes etiológicos se encuentran bacterias y virus, como *Orthopneumovirus* humano tipo 2 (hOPV), *Orthorubulavirus* humano (hORUV) y virus emergentes como metapneumovirus humano (hMPV). ⁶ La Organización Mundial de la Salud estima que aproximadamente 25 % de las hospitalizaciones en los niños se debe a infecciones respiratorias agudas. El hOPV ⁷ es responsable de 80 % de este tipo de infecciones, seguido de hMPV. Estos agentes circulan en la población pediátrica todo el año, sin embargo, de diciembre a febrero se presenta un incremento en la incidencia de patologías respiratorias de origen infeccioso en menores de cinco años. Los recién nacidos prematuros, con asma, cardiopatías congénitas o displasia broncopulmonar son más susceptibles a esas infecciones, cuya presentación clínica suele ser más severa en comparación con la observada en niños sin comorbilidades. ⁸

En México, las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior constituyen la primera causa de morbilidad infantil por enfermedades infecciosas y se reportan entre las 10 primeras causas de muerte en niños entre uno y cuatro años de edad. ^{9,10} El diagnóstico se formula de acuerdo con la guía de práctica clínica, en la cual se describe que estas infecciones cursan frecuentemente con tos, sibilancias, estertores, dificultad para respirar y, en algunos casos, falla respiratoria que provoca la muerte. ¹¹

A pesar del impacto de estas infecciones en el orbe, en México no se cuenta con una red de vigilancia epidemiológica que brinde la información sobre los patrones de circulación de estos virus, la incidencia de coinfecciones virales ni su impacto en las manifestaciones clínicas. ¹² Las coinfecciones virales se asocian a un aumento en la morbilidad infantil y provocan cuadros “atípicos”, lo que dificulta el diagnóstico y la identificación correcta del agente etiológico, de ahí que existan resultados contradictorios

respecto a la incidencia y severidad de las IRA cuando coexisten infecciones virales. ¹²⁻¹⁴

Por lo anterior, se planteó establecer la incidencia de coinfecciones virales en pacientes pediátricos con IRA, para lo cual se implementó el diagnóstico molecular mediante transcripción inversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa en punto final (RT-PCR), previamente estandarizada en el laboratorio, la cual permitió la identificación y genotipificación de 200 aislamientos virales, así como determinar la incidencia de infecciones o coinfecciones virales, los patrones de circulación de los virus y su distribución geográfica. Las incidencias acumuladas fueron las siguientes: hMPV, 0.215; hMPV-hORUV, 0.015 y hMPV-hOPV, 0.23; hOPV, 0.42; hMPV-hORUV-hOPV, 0.035; hORUV-hMPV, 0.005; hORUV, 0.01. Con estos datos se pudo realizar un esquema de patrones de circulación de los diferentes virus, así como de las coinfecciones virales provocadas por hOPV, hMPV y hORUV.

Método

Previa obtención de carta de consentimiento informado, entre el 30 de agosto de 2004 y el 13 de febrero de 2014 se obtuvieron 200 muestras de exudados faríngeo y nasofaríngeo de pacientes pediátricos (0 a 14 años de edad) con infección respiratoria aguda. El proyecto fue revisado y aprobado por la Comisión de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México (dictamen de proyecto 089/2014, oficio FMED/CI/SPLR/134/2014).

A partir de los aislamientos virales obtenidos de las muestras clínicas se realizó la identificación y determinación del grupo y subgrupo viral mediante oligonucleótidos diseñados en el laboratorio (Tabla 1). Para la amplificación del gen viral de interés se utilizó un termociclador (iCycler™, Bio-Rad, California, Estados Unidos) con los parámetros que se observan en la Figura 1, donde X representa la temperatura de alineamiento específica de cada oligonucleótido. La fase 2 se repite 35 ciclos.

Se utilizó el programa SPSS versión 19 para el análisis estadístico de los datos. Las muestras se consideraron válidas cuando de dispuso de toda la información: cuadro clínico, historia clínica y diagnóstico del paciente, estado de procedencia de la muestra y fecha de la obtención, identificación de infección o coinfección viral. Las muestras en las que no se

Genes amplificados y temperatura de alineamiento				
Virus	Gen	Tamaño de fragmento (pb)	Región	Temperatura de alineamiento (°C)
hOPV	F	193	1127-1320	56
	G (A)	549	275-824	55
	ML (B)	106	102-204	56
hMPV	L	447	8920-9367	66
	N	599	148-747	60
hORUV-2	HN	279	525-826	68.8
Control	β -actina	205	1548-1753	60

Figura 1. Amplificación de los genes virales. Ciclo 1. Desnaturalización del cADN para cada uno de los virus. Ciclo 2. Amplificación de la región seleccionada y flanqueada por cada par de oligonucleótidos. La X representa la temperatura de alineamiento de cada par de oligonucleótidos seleccionados para cada secuencia de los genes virales. La última fase de este ciclo corresponde al tiempo de extensión; este ciclo se repite 35 veces (35x). Ciclo 3. Corresponde a un ciclo extra de la fase de extensión del oligonucleótido sobre su hebra templada. La última fase es de mantenimiento del producto de amplificación. hOPV = Orthopneumovirus humano, hMPV = metapneumovirus humano, hORUV = Orthorubulavirus humano tipo 2.

Tabla 1. Secuencias de oligonucleótidos para la genotipificación de los aislamientos virales obtenidos a partir de muestras clínicas de niños con infección respiratoria aguda

hOPV (*Orthopneumovirus* humano)
 Ff5'ATGAACAGTTTAAACATTACCAAGTGA3'
 Fr5'CCACGATTTTTATTGGATGCTG3'
 Subgrupo A
 Gf5'CCCAACATACCTCACT3'
 Gr5'GAGGAGGTTGAGTGAAG3'
 Subgrupo B
 MLf5'CATGCCAAACACAAGAATCAAC3'
 MLr5'ATTCATCATCTCTGCCAATCAC3'

hMPV (*metapneumovirus* humano)
 Nf5'CAACAGCAGTGACACCCTC3'
 Nr3'ACTCATACCGTTTCGTAA5'
 Lf5'GCCATAGCCCAACCAT3'
 Lr5'CCCTGTAACGACTAGACT3'

hORUV (*Orthorubulavirus* humano tipo 2)
 HNf5'GACGCCTAAATATGGACCTCTC3'
 HNr5'CACGTCTGGTCTTCCATCTTT3'

hOPV. Amplificación de la región 1127-1320 del gen F (Ff = sentido, Fr = antisentido).
 Subgrupo A. Amplificación de la región 275-524 del gen G (Gf = sentido, Gr = antisentido).
 Subgrupo B. Amplificación de la región 102-204 del gen ML (MLf = sentido, MLr = antisentido).
 hMPV. Amplificación de la región 148-747 del gen N (Nf = sentido, Nr = antisentido) y amplificación de la región 8920-9367 del gen L (Lf = sentido, Lr = antisentido).
 hORUV. Amplificación de la región 525-826 del gen HN (HNf = sentido, HNr = antisentido).

disponía de alguno de estos datos se consideraron como elementos “perdidos”.

Resultados

Tipificación viral e incidencia acumulada de las coinfecciones virales

Los aislamientos virales se genotipificaron por RT-PCR de punto final; de un total de 200, 186 fueron positivos para uno o varios de los tres virus estudiados y 14, negativas. En la población infantil estudiada, las incidencias acumuladas de hOPV y hMPV fueron de 0.42 y 0.215 (84 y 43 muestras positivas, respectivamente). Respecto a la incidencia acumulada de las coinfecciones virales es importante resaltar que la coinfección hMPV-hOPV subgrupo B constituyó la de mayor incidencia, con 24 casos positivos. Si se considera la coinfección por dos o más virus o subgrupos virales (hOPV, hMPV y hORUV) y no el subtipo o el gen amplificado, la coinfección por hMPV-hOPV fue la

Tabla 2. Tipificación e incidencia acumulada de infecciones y coinfecciones virales por hOPV, hMPV y hORUV a partir de 200 muestras clínicas de niños con infección respiratoria aguda

hOPV	hMPV	hORUV	hOPV-hMPV	hOPV-hORUV	hMPV-hORUV	hOPV-hMPV-hORUV	Sin identificar
84*	43*	2*	46*	1*	3*	7*	14*
0.42**	0.215**	0.01**	0.23**	0.005**	0.0015**	0.0035**	

*Muestras positivas tipificadas por transcripción inversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa en punto final (RT-PCR). **Incidencia acumulada de infecciones y coinfecciones virales en niños con infección respiratoria aguda. hOPV = *Orthopneumovirus* humano, hMPV = metapneumovirus humano, hORUV = *Orthorubulavirus* humano tipo 2.

de mayor incidencia, con 47 casos positivos (23 %), en contraste con las coinfecciones por hOPV-hORUV, hMPV-hORUV, que correspondieron a dos casos positivos cada una (1 %), y hOPV-hORUV-hMPV, con cinco casos positivos (2.5 %) (Tabla 2).

Las muestras clínicas positivas a hOPV por la amplificación del fragmento correspondiente al gen F, se subtipificaron en los subgrupos A y B. Para el subgrupo A se amplificó un fragmento del gen que codifica para la glucoproteína G y para el subgrupo B, un fragmento del gen que codifica para las proteínas M y L. Nuestros resultados mostraron que de las 40 muestras positivas a hOPV, 48 % correspondió al subgrupo B, mientras que 27 % al subgrupo A y 3 % a coinfecciones por ambos subgrupos. En 22 % de las muestras positivas a hOPV no fue posible identificar el subgrupo viral, lo que pudo deberse a probables mutaciones en las regiones amplificadas del subgrupo A o B (Figura 2).

Patrones de circulación y su distribución en el tiempo

En México no se dispone de patrones de circulación de virus respiratorios, incidencia de coinfecciones y distribución geográfica. Además de las implicaciones en la severidad del cuadro clínico, es importante definir la incidencia de los patrones de circulación en función de la estacionalidad. Para esa razón se determinó la fecha de la obtención, la cronología de circulación y el lugar de procedencia de las 136 muestras que contaban con esa información. Los resultados de la incidencia acumulada demostraron que el mayor número de casos positivos de virus circulantes o cocirculantes se presentó de enero a marzo (Figura 3), lo cual coincide con la estacionalidad de estos virus; sin embargo, fue posible identificar virus circulando o cocirculando entre abril y septiembre, periodo que corresponde a la época de lluvia en México, si bien es cierto que la incidencia acumulada fue menor, lo cual coincide con reportes de otros países.

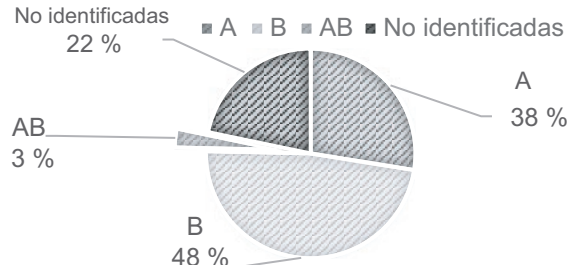


Figura 2. Tipificación de los aislamientos virales en los subgrupos A y B de *Orthopneumovirus* humano; se realizó mediante RT-PCR (transcripción inversa seguida de reacción en cadena de la polimerasa) en punto final y los productos de amplificación se observaron en gel de agarosa teñido con Gelred. Los productos de amplificación se procesaron y analizaron con el programa Quantity One Bio-Rad de ChemiDoc Hood II.

Mapas geográficos de las coinfecciones virales según la incidencia acumulada

La determinación de la incidencia acumulada permitió trazar los mapas geográficos relacionados con los patrones de circulación de la población en estudio y determinar el flujo de los virus respiratorios en diferentes estados de México (Figura 4). De igual forma se estableció el patrón de circulación geográfica en los aislamientos virales positivos a hOPV, subtipificados en A o B (Figura 5).

Discusión

En este proyecto se analizaron 200 muestras clínicas de pacientes pediátricos con infección respiratoria aguda. Nuestra investigación es un estudio piloto transversal prospectivo observacional, el cual abarcó del 30 de agosto de 2004 al 13 de febrero de 2014, cada muestra fue obtenida con la autorización por escrito y previa información de los padres o tutores. Se determinó la incidencia acumulada, medida del índice dinámico asociada a la aparición de nuevos “casos” en el tiempo y en la población seleccionada. A partir de 200 aislamientos virales se definió la

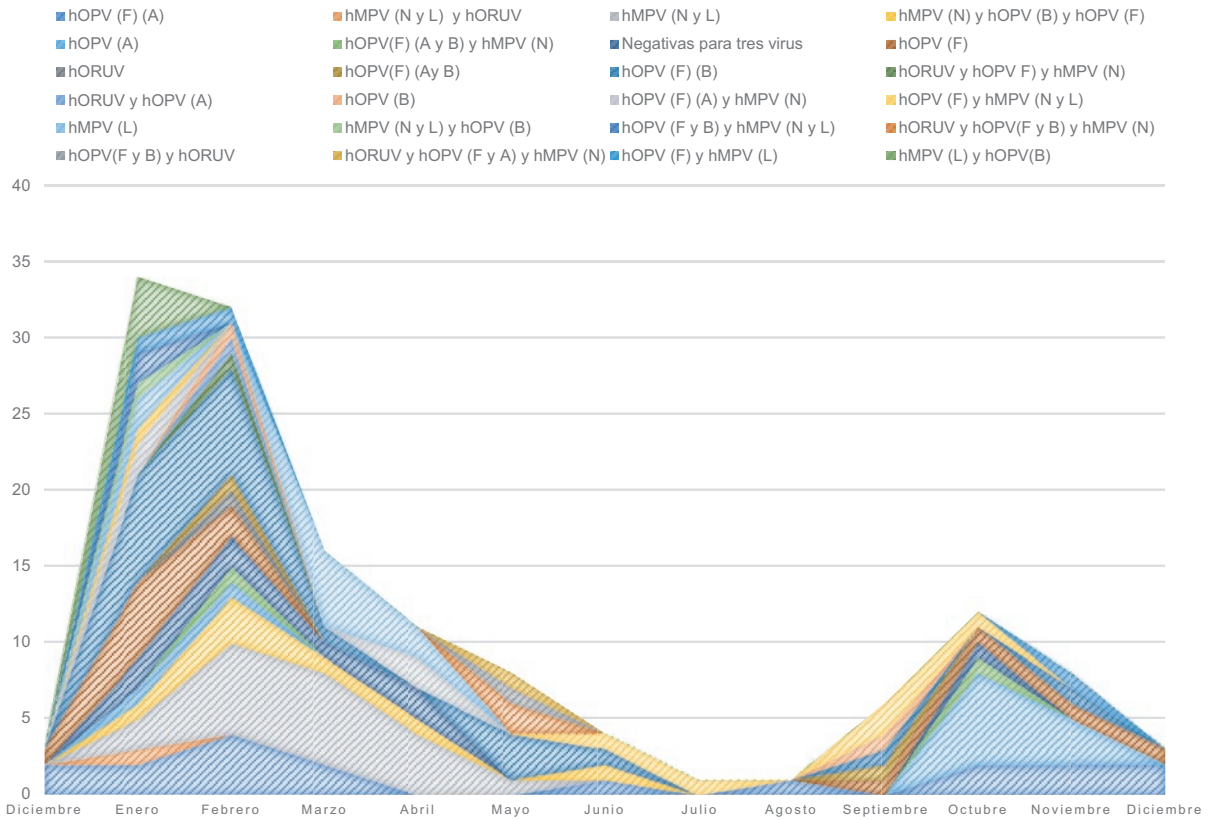


Figura 3. Incidencia acumulada y su relación con la estacionalidad climática. Se determinó la incidencia acumulada de los casos tipificados como positivos para cada una de las infecciones y coinfecciones virales y se relacionó con la fecha de la obtención de la muestra para establecer los patrones de circulación y su estacionalidad climática. hOPV = Orthopneumovirus humano, hMPV = metapneumovirus humano, hORUV = Orthorubulavirus humano tipo 2.

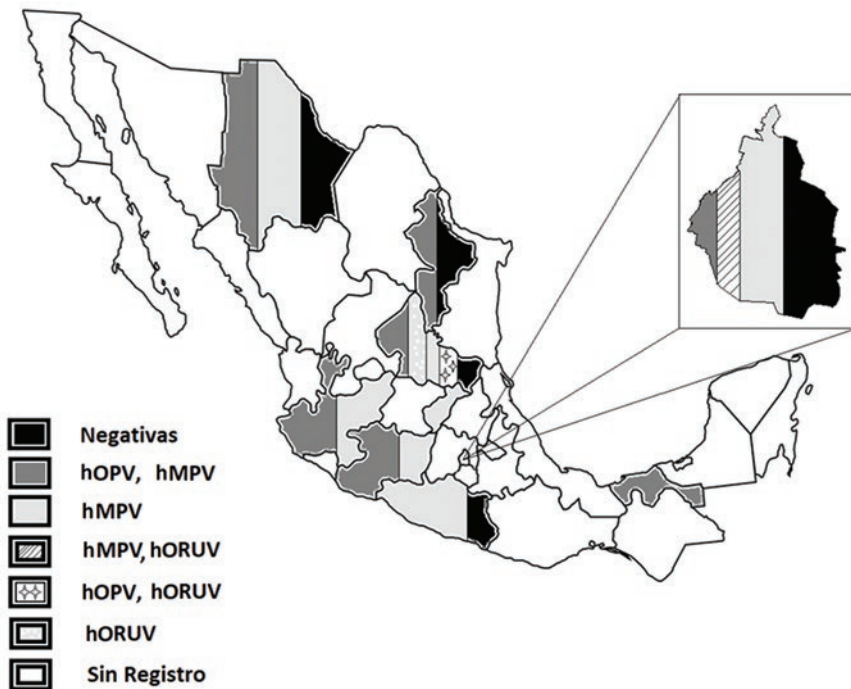


Figura 4. Distribución geográfica de las infecciones y coinfecciones virales en México a partir de aislamientos virales obtenidos de 200 muestras de exudados faríngeo y nasofaríngeo de pacientes pediátricos. hOPV = Orthopneumovirus humano, hMPV = metapneumovirus humano, hORUV = Orthorubulavirus humano tipo 2.

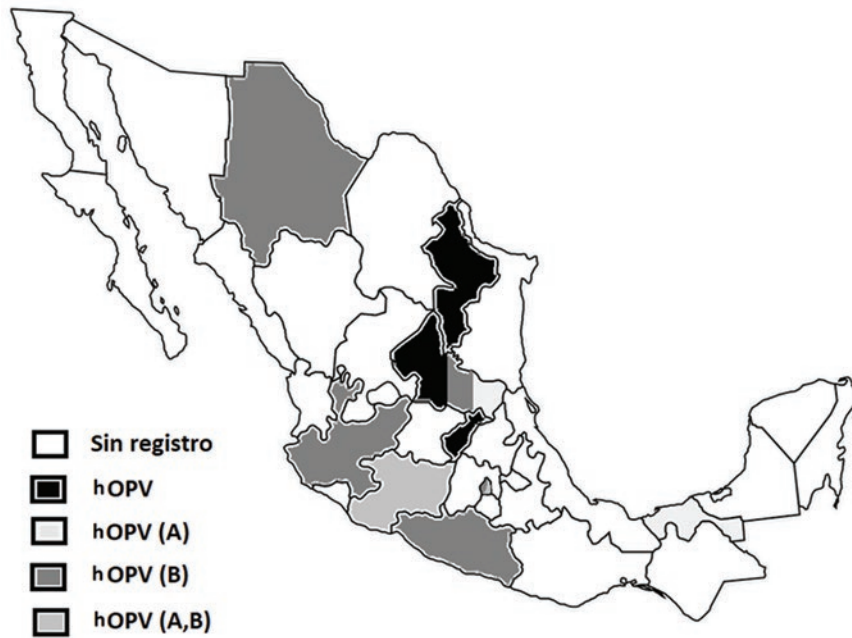


Figura 5. Distribución geográfica en México de los subgrupos virales de los casos positivos a hOPV determinada a partir de los datos de la incidencia acumulada. Los aislamientos virales tipificados como hOPV se subtipificaron en A y B. hOPV = Orthopneumovirus humano, hMPV = metapneumovirus humano, hORUV = Orthorubulavirus humano tipo 2.

incidencia acumulada de las infecciones y coinfecciones por hOPV, hMPV y hORUV; con esos datos se trazaron los patrones de circulación y la distribución geográfica respecto a la estacionalidad. Los datos de incidencia acumulada para las infecciones asociadas a un solo virus demostraron que el más frecuente fue hOPV, con incidencia de 0.42, 48 % correspondió al subtipo B y 38 %, al subtipo A. Este resultado coincide con los reportes de prevalencia del subgrupo B en diferentes poblaciones de China durante los brotes de 2009-2010, 2012-2013 y 2006-2014,^{15,16} del cual BA9 y GB5 fueron los de mayor circulación.^{16,17}

También fue posible trazar la distribución geográfica: la Ciudad de México, Chihuahua, San Luis Potosí, Jalisco y Guerrero presentaron el mayor número de casos positivos para hOPV subgrupo B. La incidencia acumulada y la estacionalidad de los subgrupos A y B en Chihuahua y San Luis Potosí pueden estar relacionadas con el periodo invernal y los frentes fríos; en Jalisco y Guerrero, el incremento en el número de casos se asocia con el periodo de lluvia, que se produce por las corrientes húmedas de los vientos alisios de ambos hemisferios en la llamada “zona intertropical de convergencia”. Este patrón en la estacionalidad se repitió en los otros dos virus en estudio, no obstante, la distribución geográfica de hMPV fue más amplia: se identificaron muestras en Ciudad de México, Chihuahua, San Luis Potosí, Querétaro, Jalisco,

Michoacán y Guerrero. Los patrones de circulación de estos virus durante la temporada invernal y el periodo de lluvia pueden asociarse al efecto del clima en los mecanismos de defensa inmune innata en el sistema respiratorio, como disminución del movimiento mucociliar y deficiencia en la capacidad de las vías respiratorias superiores para calentar adecuadamente el aire frío, lo que favorece este tipo de infecciones. Durante la temporada de lluvia, la humedad del medio ambiente contribuye a que las gotas de saliva se mantengan en suspensión por más tiempo, lo que facilita su propagación.

Nuestros datos coinciden con el reporte del predominio de los rinovirus tipos A y C durante la temporada de lluvia y principios del invierno.¹⁸ Además, un estudio retrospectivo realizado entre 1985 y 1987 en niños de Nigeria con infección respiratoria mostró que el pico de incidencia de los casos reportados se presentó en septiembre, en la temporada de lluvia, a la que le sigue la temporada de los vientos alisios en África Occidental, caracterizada por frío, sequedad con polvo y baja humedad durante los meses de noviembre a marzo (harmatán), condiciones que dañan las vías respiratorias y favorecen la exposición a infecciones.¹⁹⁻²¹ Nuestros resultados también concuerdan con el señalamiento de que los coronavirus respiratorios humanos (HCoV) son responsables de IRA durante el harmatán y la época de lluvia.²¹⁻²³

Nuestros hallazgos demostraron que la mayor incidencia acumulada de coinfecciones virales se presentó en San Luis Potosí (tres casos) y la Ciudad de México (dos casos); además, San Luis Potosí fue el único estado en el que se aislaron e identificaron muestras positivas a hORUV como único agente causal y en coinfección con hOPV y hMPV. Nuestra investigación permitió detectar coinfecciones virales también en Chihuahua, Nuevo León, Jalisco, Michoacán y Tabasco. La cocirculación de estos virus respiratorios, su coincidencia estacional y las condiciones del sistema inmune de los pacientes infectados favorecen las infecciones múltiples. En otro estudio de nuestro grupo de trabajo se concluyó que las coinfecciones virales modifican el cuadro clínico respiratorio, provocando manifestaciones “atípicas” con la aparición de signos y síntomas como fiebre, dolor abdominal, estridor laríngeo y rino-rrhea hialina, lo cual dificulta el diagnóstico y la identificación correcta del agente etiológico.¹²

Finalmente, nuestros resultados sugieren que la edad pediátrica es un factor predisponente para la infección viral, probablemente debido a que la maduración pulmonar se logra después de los ocho años.¹² En México no se dispone de datos epidemiológicos, probablemente por falta de información en el expediente clínico (documento médico-legal), que recopila el orden cronológico de los padecimientos del paciente y contribuye al diagnóstico eficiente. Sin esa información, el diagnóstico se vuelve azaroso y se pierden de vista los factores que determinan un padecimiento o las circunstancias que facilitan el diagnóstico preciso;¹² además, se pierde la oportunidad de determinar los patrones de circulación de los virus.

Investigaciones recientes abordan las coinfecciones virales y los nuevos síntomas respiratorios, así como nuevas estrategias de salud para hacer frente a las infecciones y disminuir las tasas de mortalidad en los niños.¹² No obstante, el sesgo por el número de muestras analizadas, la incidencia reportada de cada virus y las coinfecciones asociadas proporcionaron los datos necesarios para realizar un esquema de patrones de circulación y la distribución geográfica en México.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento al Hospital Regional “Adolfo López Mateos”, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí e Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, por la donación de las muestras clínicas. A Antonio Magaña Hernández, por sus observaciones al manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Proyecto apoyado por la Dirección General de Apoyo al Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México (IN224316; PE211115).

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los tutores de los niños referidos en el artículo. El documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Suiza: Neumonía; 2019.
2. Knipe D, Howley P. Fields virology. Volumen 2. EE. UU.: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
3. Hall CB, Simões EA, Anderson LJ. Clinical and epidemiologic features of respiratory syncytial virus. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:39-57.
4. Wertz GW, Moudy RM. Antigenic and genetic variation in human respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:19-24.
5. Bezerra PGM, Britto MCA, Correia JB, Duarte MC, Fonseca AM, Rose K, et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One.* 2011;6:4-12.
6. García-García ML, Calvo C, Rey C, Díaz B, Del Mar-Molinero M, Pozo F, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PLoS One.* 2017;12:e0173504.
7. Price RHM, Graham C, Ramalingam S. Association between viral seasonality and meteorological factors. *Sci Rep.* 2019;9:1-11.
8. Manzoni P, Figueras-Aloy J, Simões EAF, Checchia PA, Fauroux B, Bont L, et al. Defining the incidence and associated morbidity and mortality of severe respiratory syncytial virus infection among children with chronic diseases. *Infect Dis Ther.* 2017;6:383-411.
9. Secretaría de Salud. Anuarios de morbilidad 1984-2018. México: Ssa; 2020.
10. Wong-Chew RM, García-León ML, Noyola DE, Pérez-González LF, Gaitán-Meza J, Villaseñor-Sierra A, et al. Respiratory viruses detected in Mexican children younger than 5 years old with community-acquired pneumonia: A national multicenter study. *Int J Infect Dis.* 2017;62:32-38.
11. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de bronquiolitis aguda en niñas/niños y en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social/Secretaría de Salud; 2015.
12. Hernández D. Estudio piloto de infecciones respiratorias agudas en coinfecciones virales (virus sincitial respiratorio y metapneumovirus humano) y su impacto en las manifestaciones clínicas, diagnósticas y epidemiológicas. *Contacto Químico.* 2016;16:11-13.
13. Robledo-Aceves M, Moreno-Peregrina MJ, Velarde-Rivera F, Ascencio-Esparza E, Preciado-Figueroa F, Escobedo-Meléndez G, et al. Risk factors for severe bronchiolitis caused by respiratory virus infections among Mexican children in an emergency department. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:9.

14. Díaz J, Morales-Romero J, Pérez-Gil G, Bedolla-Barajas M, Delgado-Figueroa N, García-Román R, et al. Viral coinfection in acute respiratory infection in Mexican children treated by the emergency service: A cross-sectional study. *Ital J Pediatr.* 2015;4:33.
15. Ren L, Xiao Q, Zhou L, Xia Q, Liu E. Molecular characterization of human respiratory syncytial virus subtype B: a novel genotype of subtype B circulating in China. *J Med Virol.* 2015;87:1-9.
16. Song J, Wang H, Shi J, Cui A, Huang Y, Sun L, et al. Emergence of BA9 genotype of human respiratory syncytial virus subgroup B in China from 2006 to 2014. *Sci Rep.* 2017;7:16765.
17. Fan R, Fan C, Zhang J, Wen B, Lei Y, Liu C, et al. Respiratory syncytial virus subtype ON1/NA1/BA9 predominates in hospitalized children with lower respiratory tract infections. *J Med Virol.* 2017;89:213-221.
18. Matthew J, Pinto-Pereira LM, Pappas TE, Swenson CA, Grindle KA, Roberg KA, et al. Distribution and seasonality of rhinovirus and other respiratory viruses in a cross-section of asthmatic children in Trinidad, West Indies. *Ital J Pediatr.* 2009;35:1-10.
19. Olaleye OD, Omilabu SA, Olabode AO, Fagbami AH. Serological evidence for influenza virus activity in Nigeria (1985-1987). *Virologie.* 1989;40:11-17.
20. Maïnassara HB, Lagare A, Tempia S, Sidiki A, Issaka B, Abdou Sidi-kou B, et al. Influenza sentinel surveillance among patients with influenza-like-illness and severe acute respiratory illness within the framework of the National Reference Laboratory, Niger, 2009-2013. *PLoS One.* 2015;10:1-9.
21. Owusu M, Annan A, Corman VM, Larbi R, Anti P, Drexler JF, et al. Human coronaviruses associated with upper respiratory tract infections in three rural areas of Ghana. *PLoS One.* 2014;9:24-27.
22. Talla-Nzussouo N, Duque J, Adedeji AA, Coulibaly D, Sow S, Tamagda Z, et al. Epidemiology of influenza in West Africa after the 2009 influenza A(H1N1) pandemic, 2010-2012. *BMC Infect Dis.* 2017;17:1-8.
23. Dia N, Sarr FD, Thiam D, Sarr TF, Espié E, OmarBa I, et al. Influenza-like illnesses in Senegal: not only focus on influenza viruses. *PLoS One.* 2014;9:e93227.

Efecto de la coinfección por virus de la influenza y bacterias en el daño al hospedero

Ana María Castro,^{1*} Carlos Cabello-Gutiérrez,² Evelyn Pulido-Camarillo,³ Alexis E. García-García¹ y Armando Pérez-Torres³

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Salud Pública; ²Laboratorio de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias; ³Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Departamento de Biología Celular y Tisular. Ciudad de México, México

Resumen

Antecedentes: La infección por el virus de la influenza con frecuencia se complica con una infección bacteriana, coinfección que provoca cuadros graves de neumonía, la cual puede ocasionar la muerte si no es tratada en forma oportuna. **Objetivo:** Demostrar en modelos animales que la coinfección por el virus de la influenza y bacterias que afectan el tracto respiratorio ocasiona daño multisistémico. **Método:** Se formaron seis grupos de ratones: un grupo control, uno infectado de virus de la influenza, dos infectados de bacterias: *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente; y dos coinfectados de virus de la influenza y *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*, respectivamente. **Resultados:** De los seis grupos de ratones, solo en el grupo coinfectado de virus de la influenza y *Streptococcus pneumoniae* se observó daño en órganos torácicos y abdominales. En todos los grupos se encontró disminución de los niveles séricos de las citocinas, mayor en los ratones coinfectados. **Conclusiones:** Los grupos de ratones infectados solo de *Streptococcus pneumoniae* o el virus de la influenza no presentaron daños, lo cual indica que la coexistencia de estas infecciones fue la que ocasionó el daño en el grupo de ratones coinfectados.

PALABRAS CLAVE: Influenza. Infección bacteriana. Coinfección. Citocinas proinflamatorias.

Effect of coinfection with influenza virus and bacteria on host damage

Abstract

Background: Influenza virus infection is often complicated by a bacterial infection, with this coinfection causing severe pneumonia. If not timely treated, the disease can cause death. **Objective:** To demonstrate, in animal models, that coinfection with influenza virus and bacteria that affect the respiratory tract causes multisystemic damage. **Method:** Six groups of mice were formed: a control group, one infected with the influenza virus, two infected with bacteria: *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, respectively; and two co-infected with influenza virus and *Haemophilus influenzae* or *Streptococcus pneumoniae*, respectively. **Results:** Of the six groups of mice, only the group co-infected with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* showed damage to thoracic and abdominal organs. A decrease in serum cytokine levels was found in all study groups, which was more pronounced in the co-infected mice. **Conclusions:** The groups of mice infected with *Streptococcus pneumoniae* or influenza virus alone showed no damage, which indicates that coexistence of these infections caused the damage in the group of co-infected mice.

KEY WORDS: Influenza. Bacterial infection. Coinfection. Pro-inflammatory cytokines.

Correspondencia:

*Ana María Castro

E-mail: amcastro@unam.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-10-2019

Fecha de aceptación: 25-02-2020

DOI: 10.24875/GMM.20005582

Gac Med Mex. 2020;156:273-278

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

Se ha documentado que los virus y las bacterias son los principales agentes etiológicos en las infecciones de origen comunitario.¹ Las infecciones del tracto respiratorio inferior generalmente se inician con una infección viral (los virus sincitial respiratorio, de la influenza, de la parainfluenza y adenovirus son los agentes causales más comunes¹); sin embargo, con frecuencia se complican con una infección bacteriana, combinación que puede desencadenar cuadros graves de neumonía. Entre las bacterias que con mayor frecuencia causan neumonía se han identificado *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*).

En 2016, la Organización Mundial de la Salud informó que la neumonía constituyó la principal causa de mortalidad infantil en el mundo. Se calcula que en 2015 causó la muerte de aproximadamente 920 136 niños menores de cinco años, es decir, ocasionó 15 % de todas las defunciones de niños menores de cinco años en todo el mundo.² En México, las infecciones del tracto respiratorio continúan representando una de las 10 primeras causas de morbilidad y mortalidad en ese grupo poblacional.

Las infecciones respiratorias agudas inicialmente afectan el tracto respiratorio superior, pero, dependiendo del patógeno y del hospedero, pueden diseminarse al tracto respiratorio inferior y causar neumonía. La influenza, cuyo agente etiológico es el virus de la influenza, es una enfermedad respiratoria aguda muy contagiosa, que afecta a todos los grupos de edad y puede ser más grave en niños y ancianos. La infección se transmite de persona a persona mediante los aerosoles generados por la tos o el estornudo de personas enfermas, los cuales infectan las células epiteliales del tracto respiratorio. A pesar del uso de vacunas, el impacto de las epidemias invernales continúa siendo importante en la población mundial.

En la pandemia de 2018 por el virus de la influenza, la causa principal de muerte fue la infección bacteriana secundaria;³ estudios retrospectivos señalaron que fallecieron de 50 a 100 millones de individuos, de los cuales 70 % fue positivo a *S. pneumoniae*.⁴ Se ha demostrado clara predisposición de coinfección por el virus de la influenza y esa bacteria en pandemias posteriores, incluyendo la más reciente, en 2009, por el virus de la influenza H1N1; el índice de hospitalización

osciló entre 10 y 55 % y la mortalidad se debió a *S. pneumoniae*.⁵

Se observó que el virus de la influenza responsable de la pandemia de 1918 provocaba daño grave en pulmón, tipificado por bronquitis, bronquiolitis, alveolitis, predominio de neutrófilos y edema agudo en los alvéolos, así como presencia de células inflamatorias y células muertas.⁶

El daño al tracto respiratorio ocasionado por la coinfección se encuentra documentado. Se ha propuesto que los cambios en el tracto respiratorio causados por el virus de la influenza —entre ellos daño epitelial, alteraciones en la función respiratoria y exposición de los receptores del sistema inmunitario— preparan a la vía aérea superior para la infección bacteriana secundaria.⁷ La gravedad de la enfermedad respiratoria se incrementa por la conjunción de la coinfección y la alteración de la respuesta inmunitaria innata.⁵

Una vez que *S. pneumoniae* ingresa al tracto respiratorio se activa la respuesta inmunitaria innata, en la que participan los macrófagos alveolares liberando citocinas y quimiocinas proinflamatorias, las cuales atraen y reclutan células polimorfonucleares y mononucleares en los alvéolos y el parénquima pulmonar,⁸ con lo que se inicia el proceso inflamatorio propio de la enfermedad. Si la infección no es tratada en forma oportuna, evoluciona hasta ocasionar la muerte del paciente debido a falla multisistémica, la cual se puede acompañar de alteraciones en la coagulación, principalmente sangrado de mucosas, evidenciado por sangre en heces y orina.

Durante las pandemias de influenza anteriores a la de 2009, las coinfecciones bacterianas causadas por *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus* y estreptococos del grupo A contribuyeron de forma importante a la morbilidad y mortalidad.^{9,10}

H. influenzae es un pequeño bacilo gramnegativo que puede formar parte del microbioma normal del tracto respiratorio. Al romperse la membrana celular de la bacteria, se libera el lipopolisacárido, molécula que participa en el proceso inflamatorio y que en el suero se une a proteínas fijadoras de lipopolisacáridos (LBP, *lipopolysaccharide-binding protein*), complejo con alta especificidad a CD14.¹¹ En los pacientes con sepsis, los niveles de LBP son altos.¹²

S. pneumoniae es un coco grampositivo y varios de sus antígenos han sido caracterizados, entre ellos la sustancia C (ácido teicoico), la cual al unirse a una betaglobulina denominada proteína C reactiva, presente en el suero de los pacientes, forma el complejo sustancia C-proteína C reactiva, que activa la

cascada del complemento y, en consecuencia, la liberación de mediadores inflamatorios.¹³

Los neumococos producen neumolisina, la cual es liberada durante la lisis. Altas concentraciones de oligómeros de neumolisina son depositados sobre las membranas de las células del hospedero, donde forman poros y producen lisis celular. La neumolisina destruye los cilios de las células epiteliales respiratorias, rompe la monocapa de las células epiteliales del tracto respiratorio y disminuye la actividad bactericida y la migración de los neutrófilos; además, activa la vía clásica del complemento. La respuesta inflamatoria aguda también es desencadenada por diferentes estructuras bacterianas. El polisacárido de la pared celular activa la vía alterna del complemento y favorece la producción de las anafilotoxinas C3a y C5a, las cuales aumentan la permeabilidad vascular.¹³

Para la investigación que presentamos se formaron seis grupos de ratones con el propósito de demostrar que la infección bacteriana secundaria a la infección provocada por el virus de la influenza es la causa de la gravedad de la enfermedad respiratoria: un grupo control, uno infectado solo del virus de la influenza H1N1 pandémico, uno solo de *H. influenzae* y otro de *S. pneumoniae*; así como dos grupos coinfectados del virus y cada una de esas bacterias, respectivamente. Se registraron los daños en órganos torácicos y abdominales, y se evaluó el proceso inflamatorio mediante la determinación de citocinas proinflamatorias en suero.

Si bien se ha registrado que las infecciones bacterianas secundarias causan la mayoría de las muertes durante las pandemias de influenza, poco se conoce sobre los mecanismos subyacentes responsables de la sinergia entre el virus de la influenza y las bacterias.

Método

Se utilizaron ratones macho de la cepa BALB/C, de ocho a 12 semanas de edad, distribuidos en seis grupos, uno control y cinco en los cuales por vía intranasal se inoculó virus de la influenza, *H. influenzae* o *S. pneumoniae*, o el virus y una de las bacterias. Los microorganismos fueron diluidos en solución salina equilibrada (PBS, *phosphate buffered saline*):

- Grupo 1 o control: solo recibió PBS.
- Grupo 2: inoculado con virus de la influenza H1N1 pandémico, $1 \times 10^5/50$ μL de PBS.
- Grupo 3: inoculado con *S. pneumoniae* ATCC 49614, $1 \times 10^7/500$ de μL de PBS.

- Grupo 4: inoculado con *H. influenzae* ATCC 49766, $1 \times 10^7/500$ μL de PBS.
- Grupo 5: inoculado con virus de la influenza y *S. pneumoniae*, $1 \times 10^7/500$ μL de PBS.
- Grupo 6: inoculado con virus de la influenza y *H. influenzae*, $1 \times 10^7/500$ μL de PBS.

Se confirmó el número de unidades formadoras de colonias (UFC) de las bacterias; *S. pneumoniae* se cultivó en agar sangre y *H. influenzae*, en agar chocolate. La dosis real varió de 1.2×10^7 UFC a 1.4×10^7 UFC.

Los grupos fueron infectados al inicio del proyecto: los grupos 5 y 6 primero fueron infectados del virus de la influenza y a las 72 horas, de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, respectivamente.

El estudio se siguió por cuatro semanas; tres ratones de cada grupo fueron sacrificados cada cuatro días.

Diariamente se registro el peso de cada ratón y se evaluó actividad física, características del pelo y de los ojos.

Los ratones fueron anestesiados con una solución inyectable (Sedalpharma®, Pet's Pharma, México). Posteriormente se obtuvo sangre del corazón, la cual fue procesada de forma convencional para la obtención de suero, que se guardó a -20 °C.

Se determinaron citocinas proinflamatorias en suero. La detección y cuantificación de las citocinas proinflamatorias interleucina (IL) 1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , *tumor necrosis factor* α) se realizaron mediante ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*); se utilizó equipo de la marca PeproTech y se siguieron las indicaciones del fabricante.

Resultados

Al segundo día poscoincidencia, los ratones coinfectados con virus de la influenza y *S. pneumoniae* presentaron pelo erizado. Al cuarto día poscoincidencia se acentuó el signo del pelo en los grupos coinfectados 5 y 6, además de presentar infecciones en ojos. Al sexto día poscoincidencia, además de los datos anteriores, un ratón coinfectado de virus de la influenza y *S. pneumoniae* presentó dificultad respiratoria. Al séptimo día poscoincidencia continuaron los signos y tres ratones con virus de la influenza y *S. pneumoniae* presentaron dificultad respiratoria. Los ratones con mayores efectos por la coinfección fueron sacrificados al octavo día poscoincidencia. En el día 12 poscoincidencia, algunos ratones continuaban con infección en ojos y pelo erizado. Los signos mencionados disminuyeron progresivamente en los ratones restantes, los cuales finalmente fueron sacrificados.

Los ratones infectados solo de virus de la influenza H1N1, *S. pneumoniae* o *H. influenzae* no presentaron datos de infección en órganos del tórax o cavidad abdominal.

En el estudio de los ratones sacrificados se identificaron distintas alteraciones según el momento de la coinfección por virus de la influenza y *S. pneumoniae*:

- A los cuatro días, en un ratón se identificó líquido en pleura; en uno, colapso de pulmón; en otro, hemorragia en íleon.
- A los ocho días, un ratón presentó líquido hemático en pleura, hemorragia en pulmón y nódulos blanquecinos en pulmón (Figura 1); en otro se observó hemorragia toracoabdominal y hemorragia en intestino (melena); y en uno más, vasodilatación en intestino (Figura 2);
- A los 12 días, un ratón presentó hemorragia en pulmones y otro, pequeñas hemorragias en ambos pulmones y vasodilatación en intestino (Figura 1).

La concentración en suero de las citocinas IL-1 β , IL-6 y TNF α se determinó a los cuatro días posteriores a la infección; se encontró disminución de las citocinas, tanto en los ratones con infección por virus H1N1, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, como en los ratones control. La disminución fue mayor en las muestras de sangre provenientes de los ratones con coinfección (Figura 3).

Si bien los niveles de las tres citocinas disminuyeron en los ratones control, permanecieron constantes durante las cuatro semanas, solo con pequeñas variaciones. Los ratones infectados de *H. influenzae* presentaron los valores más elevados de las tres citocinas y los infectados del virus de la influenza H1N1, los más bajos. Las concentraciones de las tres citocinas fueron más bajas a los cuatro días poscoinfección; sin embargo, se restablecieron en los ratones coinfectados de virus H1N1 y *H. influenzae*, a diferencia de los ratones coinfectados de virus H1N1 y *S. pneumoniae* (Figura 3).

Discusión

Durante la pandemia de 1918, la coinfección bacteriana estuvo implicada en casi todas las muertes de personas infectadas del virus de la influenza. De igual manera sucedió en la pandemia de 2009: se observó coinfección bacteriana hasta en 34 % de los pacientes con influenza pandémica A (H1N1) tratados en unidades de cuidados intensivos. Los patógenos que

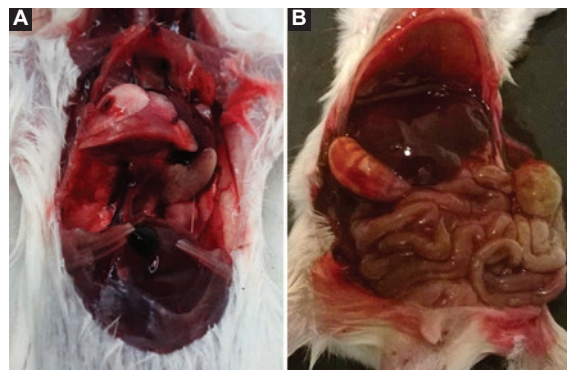


Figura 1. Hallazgos en un ratón a los ocho días poscoinfección por virus de la influenza y *S. pneumoniae*. **A)** Nódulos blanquecinos en pulmón. **B)** Hemorragia toracoabdominal y hepatoesplenomegalia.

colonizan la nasofaringe, (incluidos *S. aureus*, *S. pneumoniae* y *S. pyogenes*) se aislaron con mayor frecuencia.¹⁴

En numerosos artículos se ha documentado que el virus de la influenza tipo A produce inflamación y necrosis en el epitelio del tracto respiratorio. En diferentes modelos animales, Wu *et al.*¹⁵ encontraron que la coinfección afectaba la respuesta inmunitaria adaptativa: en comparación con los ratones infectados solo por el virus de la influenza, los ratones coinfectados por virus de la influenza y neumococo tuvieron una pérdida de peso corporal significativa; en el pulmón disminuyeron los niveles de IgG, IgM e IgA, así como el número de células plasmáticas, CD4 y B. La coinfección letal redujo el tamaño y el peso del bazo, así como el número de células B. En los ganglios linfáticos del mediastino, la coinfección letal disminuyó las células B del centro germinal, las células T foliculares auxiliares y las células plasmáticas.

Walters *et al.*¹⁶ encontraron que los ratones coinfectados mostraban cambios histopatológicos en más de la mitad del parénquima alveolar, con espacios aéreos alveolares repletos de infiltrado inflamatorio, pleuritis supurativa aguda extensa, necrosis generalizada, bronquiolitis y abundantes trombos de fibrina en venas, vénulas y capilares. Los hallazgos anteriores fueron similares a los observados en nuestra investigación: los ratones coinfectados con el virus de la influenza H1N1 y *S. pneumoniae* mostraron líquido hemático en pleura, hemorragia y nódulos blanquecinos en pulmón. Walters *et al.* documentaron mayor expresión de genes que inhiben la función plaquetaria y la coagulación solo en los ratones coinfectados, datos que coinciden con los observados en nuestra investigación.

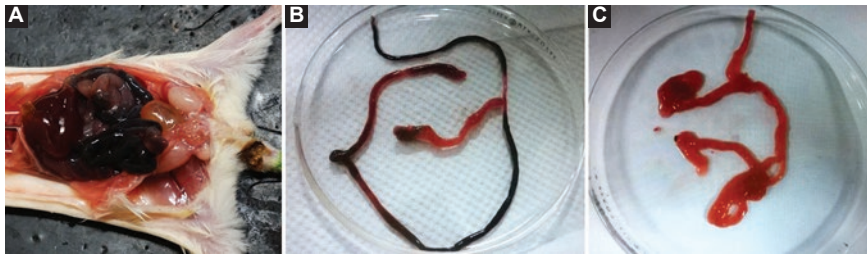


Figura 2. Hallazgos en un ratón a los ocho días posco infección por virus de la influenza y *S. pneumoniae*. **A)** Hemorragia toracoabdominal. **B)** Hemorragia en intestino (melena). **C)** Vasodilatación en intestino.

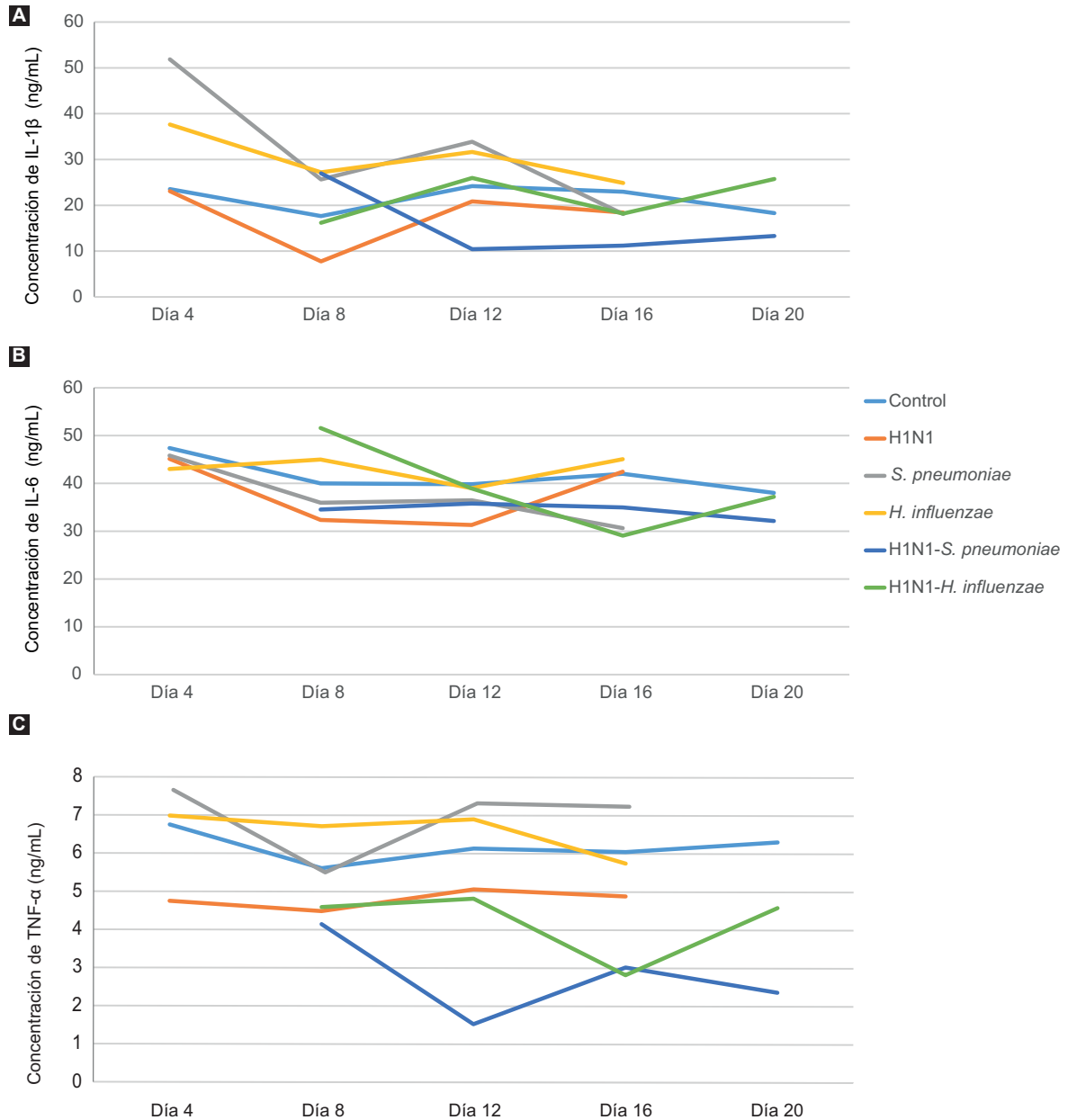


Figura 3. Concentración de citocinas en suero de ratones con el virus de la influenza H1N1 o con las bacterias *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, y de ratones coinfectados por el virus de la influenza H1N1 y *S. pneumoniae* o virus de la influenza H1N1 y *H. influenzae*. **A)** Interleucina 1 β . **B)** Interleucina 6. **C)** Factor de necrosis tumoral α (TNF- α).

En los ratones que estudiamos detectamos hemorragias torácica y abdominal, así como sangre digerida en intestino (melena), lo cual sugiere que las hemorragias se deben a incremento en el tiempo de coagulación, probablemente relacionado con mayor expresión en la inhibición de los genes involucrados en la función plaquetaria y en la coagulación, como lo demostraron Walters *et al.*

Es probable que los pacientes con infección por el virus de la influenza que fallecen hayan presentado coinfección bacteriana; *S. pneumoniae* pudo ocasionar alteraciones en el tiempo de coagulación, sangrado y pérdida de líquidos y, en consecuencia, mala irrigación sanguínea a los órganos, falla multisistémica, choque hipovolémico y muerte.

En un modelo murino coinfectado por el virus de la influenza H1N1 y *S. pneumoniae*, Wu *et al.*¹⁵ demostraron disminución en los niveles de IgG, IgA e IgM específicas, así como en el número de células B, células TCD4 y células plasmáticas en pulmón y órganos linfoides. En la investigación que realizamos, la concentración de citocinas proinflamatorias disminuyó en todos los grupos de ratones; ese decremento pudiera atribuirse a la disminución de las células productoras de dichas citocinas, como lo demostraron Wu *et al.*

Conclusiones

En nuestro estudio es probable que, particularmente en el grupo de ratones con daño torácico y abdominal, la inflamación y la necrosis causadas por el virus de la influenza hayan sido exacerbadas por *S. pneumoniae* y evolucionaran a alteración en el tiempo de coagulación y sangrado, tanto en órganos torácicos como de la cavidad abdominal.

Ahora bien, a la patogénesis de la coinfección contribuyen también factores de virulencia virales y bacterianos, así como del hospedero; por ello, la disminución de la morbilidad y la mortalidad dependerá de la prevención con las vacunas y del diagnóstico y tratamiento tempranos.

Agradecimientos

Esta investigación fue apoyada por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Conflictos de intereses

Ninguno

Fuentes de financiamiento

Para la presente investigación no se recibió beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que los procedimientos realizados se llevaron a cabo conforme a las normas éticas de la experimentación en animales y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

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

Referencias

1. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y Adolescencia [Internet]. México: Prevención de la mortalidad infantil 2007-2012. Secretaría de Salud; 2008. Disponible en: <http://www.censia.salud.gob.mx/descargas/infancia/pronaremi.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Ginebra: Neumonía. 2016 Aug 02. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/pneumonias>
3. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis.* 2008;198:962-970.
4. Chien YW, Klugman KP, Morens DM. Bacterial pathogens and death during the 1918 influenza pandemic. *N Engl J Med.* 2009;361:2582-2583.
5. McCullers JA. The co-pathogenesis of influenza viruses with bacteria in the lung. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12:252-262.
6. Xiao YL, Kash JC, Beres SB, Sheng ZM, Musser JM, Taubenberger JK. High-throughput RNA sequencing of a formalin-fixed, paraffin-embedded autopsy lung tissue sample from the 1918 influenza pandemic. *J Pathol.* 2013;229:535-545. DOI:10.1002/path.4145.
7. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:571-582.
8. Haste L, Hulland K, Bolton S, Yesilkaya H, McKechnie K, Andrew PW. Development and characterization of a long-term murine model of *Streptococcus pneumoniae* infection of the lower airways. *Infect Immun.* 2014; 82:3289-3298.
9. Leggiadro RJ. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May-August 2009. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;58:1071-1074.
10. Lee EH, Wu C, Lee EU, Stoute A, Hanson H, Cook H A, et al. Fatalities associated with the 2009 H1N1 influenza A virus in New York city. *Clin Infect Dis.* 2010; 50:1498-504.
11. Bosshart H, Heinzelman M. Targeting bacterial endotoxin two sides of a coin. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1096:1-17.
12. Myc A, Buck J, Gonin J, Reynolds B, Hammerling U, Emanuel D. The level of lipopolysaccharide-binding protein is significantly increased in plasma in patients with the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997;19:113-136.
13. Castro AM. En Bacteriología médica basada en problemas. Segunda edición. México: El Manual Moderno. 2014. p: 37-88.
14. Chertow DS, Memoli MJ. Bacterial coinfection in influenza: a grand rounds review. *JAMA.* 2013;309:275-282.
15. Wu Y, Tu W, Lam KT, Chow KH, Ho PL, Guan Y, Peiris JS, et al. Lethal coinfection of influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* lowers antibody response to influenza virus in lung and reduces numbers of germinal center B cells, T follicular helper cells, and plasma cells in mediastinal lymph node. *J Virol.* 2015;89:2013-223.
16. Walters KA, D'Agnillo F, Sheng ZM, Kindrachuk J, Schwartzman LM, Keustne RE, et al. 1918 pandemic influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* coinfection results in activation of coagulation and widespread pulmonary thrombosis in mice and humans. *J Pathol.* 2016;238:85-97.

Diseño, fabricación y pruebas iniciales de una endoprótesis coronaria liberadora de fármaco

Arturo Abundes-Velasco,¹ Jorge Padilla-Ibarra,² Gian M. Jiménez-Rodríguez,² Julio I. Farjat-Pasos,² Eduardo A. Arias-Sánchez,² Félix Damas-de los Santos,² Marco A. Martínez-Ríos,² Francisco J. Molina-Méndez,³ Tomás E. Sánchez-Pérez,¹ Marco M. Arai-Ito,¹ Sebastián Aceves-Díaz González,¹ David A. Rodríguez-Parra,¹ Alberto Aranda-Fraustro,⁴ Felipe A. Masso-Rojas,⁵ Ramsés Galaz-Méndez⁶ y Marco A. Peña-Duque^{1*}

¹Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Desarrollo e Innovación Tecnológica; ²Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Cardiología Intervencionista; ³Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Anestesiología Cardiovascular; ⁴Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Patología; ⁵Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Fisiología; ⁶Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey Campus Ciudad de México, Ingeniería Biomédica. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: En el Instituto Nacional de Cardiología de México se desarrolla una endoprótesis (stent) coronaria liberadora de fármacos para el tratamiento de la cardiopatía isquémica. **Objetivo:** Establecer el mejor modelo animal para las pruebas, mostrar los avances en el prototipo del stent liberador de fármacos, evaluar la actividad antiproliferativa de dos fármacos y los resultados histológicos. **Método:** Se realizaron cultivos de células de músculo liso para evaluar las propiedades antiproliferativas de sirolimus y paclitaxel. Los fármacos fueron encapsulados en el interior de la matriz polimérica de los stents. Se emplearon conejos y cerdos como modelos animales. **Resultados:** Sirolimus y paclitaxel mostraron efecto inhibitorio, mayor en el segundo. La espectroscopia infrarroja y la microscopía óptica y electrónica mostraron que la capa del polímero con el fármaco se adhería adecuadamente al stent. A las cuatro semanas de seguimiento, ambos modelos animales mostraron evolución clínica satisfactoria y adecuada respuesta histológica, si bien el modelo porcino resultó más conveniente para protocolos futuros. **Conclusiones:** Las pruebas preliminares del stent liberador de fármaco brindó bases para desarrollar el protocolo con un número adecuado en cerdos y con seguimiento clínico angiográfico e histopatológico a tres meses.

PALABRAS CLAVE: Endoprótesis coronaria liberadora de fármaco. Sirolimus. Stent coronario.

Design, manufacture and initial tests of a drug-eluting coronary stent

Abstract

Introduction: A drug-eluting coronary stent is being developed at the National Institute of Cardiology of Mexico for the treatment of ischemic heart disease. **Objective:** To establish the best animal model for the tests, to show the advances in the drug-eluting stent prototype, to assess two drugs' antiproliferative activity and histological results. **Method:** Smooth muscle cell culture tests were performed in order to assess sirolimus and paclitaxel antiproliferative properties. The drugs were encapsulated inside the polymeric matrix of the stents. Rabbits and pigs were used as animal models. **Results:** Sirolimus and paclitaxel showed an inhibitory effect, which was higher for the latter. Infrared spectroscopy and light and optical microscopy showed that the drug/polymer layer properly adhered to the stent. At a four-week follow-up, both animal models showed satisfactory clinical evolution and adequate histological response, although the porcine model was shown to be more suitable for future

Correspondencia:

*Marco A. Peña-Duque

E-mail: marcopduque@gmail.com

Fecha de recepción: 09-12-2019

Fecha de aceptación: 17-03-2020

DOI: 10.24875/GMM.20005675

Gac Med Mex. 2020;156:279-285

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

protocols. **Conclusions:** Preliminary tests of the drug-eluting stent provided bases for the development of a study protocol with an adequate number of pigs and with clinical angiographic and histopathological three-month follow-up.

KEY WORDS: Drug-eluting coronary stent. Sirolimus. Coronary stent.

Introducción

Es incuestionable la importancia de las endoprótesis vasculares (*stents*) liberadoras de fármacos (SLF) en el manejo de la cardiopatía isquémica aguda o crónica.¹⁻³ Los SLF de primera generación (Cypher™ y Taxus™) ocasionaron un efecto espectacular en la práctica clínica, principalmente por la drástica reducción de la reestenosis: de 30 % o más con los *stents* convencionales disminuyó a menos de 6 %.^{4,5} Sin embargo, a largo plazo se mantenía el riesgo de trombosis⁶ y se comenzó a reportar la presencia de neoateroesclerosis.⁷

Han sido importantes los avances en la tecnología de los actuales SLF de segunda generación: desde el material para su fabricación, el diseño, el recubrimiento y el tipo de polímero, hasta el tipo de fármaco antiproliferativo.⁸ Entre las mejoras destacan los numerosos metales y aleaciones que se han estudiado, los cuales brindan mayor fuerza radial o desplazamiento a los dispositivos. El soporte más utilizado en la actualidad es el fabricado con cromo-cobalto, el cual ha permitido disminuir el grosor de las paredes de las endoprótesis y, en consecuencia, la frecuencia de la reestenosis. Otra innovación son los polímeros bioabsorbibles que se aplican en la cara externa del dispositivo.⁹ En una publicación reciente en la que se comparó un SLF recubierta con polímero biodegradable que libera sirolimus *versus* un SLF recubierto por polímero no biodegradable que libera everolimus, a 12 meses de seguimiento se demostró que no existían diferencias.¹⁰

No cabe duda de que los progresos y mejoras continuarán y probablemente los mayores esfuerzos se encaminarán a lograr, además del efecto antiproliferativo, una endotelización más rápida y completa de la superficie tratada, para evitar no solo la reestenosis sino también la trombosis, el empleo de terapia antiplaquetaria dual a largo plazo y la neoateroesclerosis.

Desde hace varios años, en México se han realizado esfuerzos por desarrollar endoprótesis vasculares.¹¹⁻¹³ Desde 2014, en el Instituto Nacional de Cardiología se comenzó el desarrollo de un *stent* metálico desnudo (INC-01) con dos modelos, los cuales han sido sometidos a pruebas computacionales

de elemento finito, así como pruebas mecánicas y biológicas, con resultados satisfactorios,^{14,15} por lo que se ha iniciado el protocolo en seres humanos.

Con la finalidad de continuar con este proyecto, se planeó desarrollar un SLF (INC D), con el mismo soporte del INC-01. En este reporte inicial se describen los avances, la evaluación antiproliferativa de varios fármacos, el establecimiento del modelo animal y la evaluación histológica de los resultados.

Método

En el Departamento de Fisiología del Instituto Nacional de Cardiología se efectuaron pruebas de las propiedades antiproliferativas en cultivo de células musculares lisas de dos fármacos: paclitaxel y sirolimus. El efecto de los medicamentos fue evaluado mediante citometría en cultivos de células musculares lisas, las cuales se tiñeron con CellTrace™, (Thermo Fisher); con el paclitaxel se emplearon dosis de 15, 50 y 100 nM y en el sirolimus, dosis equimolares.

Los SLF fueron fabricados por la empresa GSE Biomedical y el Instituto Nacional de Cardiología, con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología. Se utilizaron los siguientes fármacos:

- Sirolimus (Vetranal®, grado analítico) de Sigma-Aldrich.
- Paclitaxel (≥ 95 %, grado HPLC) de Sigma-Aldrich.

Se usó poliácido láctico, con una proporción de 20:80 de poliácido-L láctico:poliácido-D láctico. El estudio se llevó a cabo en 18 *stents* INC-01 de aleación cromo-cobalto.

El recubrimiento del polímero se colocó por pulverización a través de un actuador ultrasónico de 113 kHz y 4-12 V a 4.5 cm del sustrato, con soluciones de concentración 1.0 % w/v de poliácido láctico.

Los fármacos se integraron encapsulados en el interior de la matriz polimérica en una proporción de 20:80 de peso del fármaco y el polímero, respectivamente, siguiendo las concentraciones recomendadas en la literatura.^{16,17}

De los 18 *stents*, seis fueron recubiertos con la preparación de sirolimus (INC D1) y seis con la preparación de paclitaxel (INC D2), manteniendo la

cantidad recomendada de $150 \pm 10 \mu\text{g}$ de los fármacos por *stent*. Todos los materiales fueron esterilizados en autoclave.

Se evaluó el recubrimiento de los *stents* mediante microscopía óptica digital y por espectroscopía infrarroja para confirmar la ausencia de interacción entre la matriz polimérica y el fármaco encapsulado; además, se realizó un ensayo de microscopía electrónica de transmisión para calcular el grosor del recubrimiento.

La preparación y montaje de los SLF se llevó a cabo en un área especialmente diseñada para montaje de dispositivos médicos, con ambiente controlado y en condiciones de esterilidad. Se adquirieron balones para angioplastia (genéricos): dos de 3.0 mm de diámetro \times 20 mm de longitud y dos de 3.5 mm de diámetro \times 20 mm de longitud, sobre los cuales se colocaron las endoprótesis mediante equipo especial (dispositivo de prensado); la película de polímero se protegió con papel teflón. Se aseguró la sujeción y centrado del *stent* en el balón. Se realizó la medición del perfil del *stent* montado mediante un calibrador vernier y mediante microscopía estereoscópica se revisó la superficie. Se montaron dos *stents* con paclitaxel sobre balones de 3.0 y 3.5 mm de diámetro, respectivamente. Se procedió de la misma forma con dos *stents* con sirolimus.

Se realizó empaquetado y sellado individual de los dispositivos, con la identificación del fármaco y el tamaño del balón. La esterilización se realizó mediante gas.

Modelo lepórico

Se emplearon dos conejos para cada una de las tres técnicas de acceso vascular que se probaron: disección carotídea, disección femoral y punción percutánea, las cuales resultaron de difícil ejecución, requirieron mucho tiempo y presentaron complicaciones locales. El acceso vascular se llevó a cabo sin complicaciones solo en un espécimen mediante punción percutánea, en el cual se implantó el *stent* INC D1 (sirolimus). Se trató de un conejo Nueva Zelanda (*Oryctolagus cuniculus*) macho de cuatro meses y 3.5 kg, obtenido del Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Avícola de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), previa autorización del comité científico y de manejo de animales del Instituto Nacional de Cardiología. El conejo recibió aspirina y clopidogrel como premedicación y fue sedado una hora antes del procedimiento quirúrgico.

Se realizó punción de la arteria femoral izquierda mediante técnica de Seldinger y se colocó un catéter introductor de calibre 4 Fr. Se administraron 400 unidades de heparina. Se dirigió una guía coronaria de 0.014" hasta el arco aórtico y a continuación se desplazó el *stent* INC D1 de 3.5 \times 18 mm, el cual se implantó en la aorta abdominal a 16 atmósferas, con una relación *stent*/aorta de 1.2/1 (ligeramente sobreexpandido). La adecuada expansión del *stent* fue corroborada mediante aortografía de control. El tiempo de fluoroscopia fue de 12 minutos y se utilizaron 10 mL de medio de contraste (Hexabrix™, Guerbet).

Durante cuatro semanas de seguimiento se administraron 50 mg/día de aspirina y 7.5 mg/día de clopidogrel, ambos por vía oral. Al finalizar el seguimiento se realizó eutanasia bajo sedación profunda con 1 mEq/kg de solución de cloruro de potasio. Posteriormente se realizó autopsia de corazón, corte de aorta torácica-abdominal y extracción manual de la endoprótesis vascular. Se llevaron a cabo cortes de 5 μm de las muestras, las cuales fueron fijadas en formol a 10 %. El estudio histopatológico se realizó con tinciones de hematoxilina-eosina y de Masson y el análisis morfométrico del sitio tratado se efectuó en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Cardiología.

Modelo porcino

Se utilizó un solo espécimen, el cual resultó exitoso, un cerdo Yorkshire hembra de tres meses de edad y 46 kg, obtenido del Centro de Enseñanza, Investigación y Extensión en Producción Porcina de la UNAM, previa autorización del comité científico y de manejo de animales del Instituto Nacional de Cardiología. Se administró premedicación con 100 mg de aspirina y 300 mg de clopidogrel.

Previo sedación, asepsia y antisepsia de la región femoral derecha y anestesia local con lidocaína simple a 2 %, se realizó punción de arteria femoral derecha; mediante técnica de Seldinger se colocó un catéter introductor femoral de calibre 6 Fr. Posteriormente, se introdujo guía teflonada de 0.035" para continuar con el desplazamiento de un catéter guía tipo Judkins derecho de calibre 6 Fr. Se instaló una cánula en la arteria coronaria derecha, para introducir un filamento guía de 0.014" al segmento distal y avanzar el *stent* INC D2 (paclitaxel) de 3.5 \times 18 mm, el cual se implantó en el segmento medio de la arteria coronaria derecha a una presión de 18 atmósferas, con una relación *stent*/

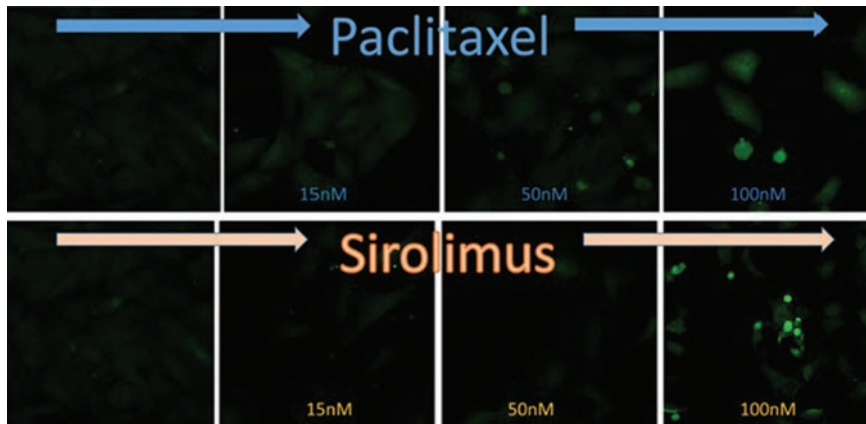


Figura 1. Tinción celular mediante método CellTrace: de izquierda a derecha se puede observar la disminución de la división celular con paclitaxel. La mayor intensidad demuestra que las células se dividieron menos veces; la retención del tinte indica la actividad antiproliferativa.

coronaria de 1.2/1. Posteriormente se insufló el balón para corroborar la adecuada expansión del *stent*. Se utilizaron 80 mL de medio de contraste (Hexabrix). El tiempo de fluoroscopia fue de 12 minutos. Se emplearon 7000 unidades de heparina no fraccionada.

Durante las cuatro semanas de seguimiento, se administraron 100 mg/día de ácido acetilsalicílico y 75 mg/día de clopidogrel, vía oral. Al final de este periodo se realizó eutanasia bajo sedación profunda con 1 mEq/kg de solución de cloruro de potasio, seguida de autopsia de corazón y disección de arterias coronarias, fijación con formol a 10 %, tratamiento con electrodeposición del *stent* INC D2¹⁸ y cortes con microtomo de 5 µm. Para el estudio histopatológico se utilizaron tinciones de hematoxilina-eosina y de Masson. El análisis morfométrico de la arteria coronaria tratada se realizó en el Departamento de Patología del Instituto.

Resultados

Del efecto antiproliferativo evaluado

Mediante tinción CellTrace se identificó que el número de células resultó menor conforme aumentó la dosis del fármaco, pero la intensidad del colorante fue mayor, lo que sugiere menor división celular y, por lo tanto, mayor tinción del colorante, lo cual indica la actividad antiproliferativa de los dos medicamentos.

Con las mismas dosis de sirolimus se observó que si bien las células mostraban mayor intensidad del

colorante, existió mayor número de células que en la evaluación de paclitaxel, cuyo efecto antiproliferativo al parecer es superior al del sirolimus a dosis equimolares (Figura 1).

Del recubrimiento polímero/fármaco

Se corroboró la integridad de la película del poliácido láctico de las endoprótesis mediante fotomicrografías.

Los SLF se sometieron a microscopía electrónica de transmisión. El recubrimiento polimérico con paclitaxel y sirolimus tuvo un grosor de 0.600 y 0.130 µm, respectivamente (Figura 2).

La ausencia de señales nuevas en la espectroscopía infrarroja indicó que no se formaron grupos funcionales nuevos como producto de una reacción entre la matriz polimérica y el fármaco encapsulado.

Del modelo leporino

Se consideró que la intervención resultó exitosa. Mediante angiografía se confirmó diámetro luminal adecuado después del implante, desplazamiento normal del medio de contraste, sin evidencia de disección, fugas de material de contraste o trombo intravascular; además, se preservó la anatomía del sitio tratado y los vasos secundarios. No se presentaron complicaciones con el implante del *stent* INC D1 en la aorta abdominal de conejo ni eventos adversos.

Antes de este modelo se intentaron sin éxito dos implantes, el primero por disección quirúrgica carotídea y el segundo por disección inguinal de la femoral.

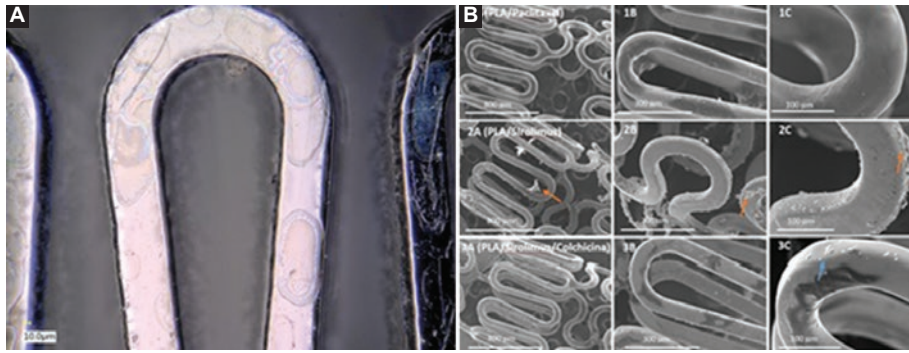


Figura 2. **A)** Microscopia electrónica del recubrimiento de polímero sobre la superficie de la endoprótesis vascular de cromo-cobalto. **B)** Microscopia electrónica de barrido en tres aumentos (75, 200 y 500x): 1A, 1B y 1C, polímero que libera paclitaxel; 2A, 2B y 2C, polímero que libera sirolimus.

Del modelo porcino

La intervención fue exitosa, sin complicaciones ni eventos adversos. Después del implante, por angiografía se corroboró expansión adecuada de la arteria, desplazamiento normal del medio de contraste, sin evidencia de disección, fuga de material de contraste o trombo intravascular; se preservó la anatomía del sitio tratado y los vasos secundarios. Este modelo resultó más adecuado y con mayor parecido a la anatomía y fisiología humanas.

Evaluación técnica del implante del stent

La implantación percutánea resultó satisfactoria en ambos modelos: la liberación, desplazamiento, implantación y expansión de los SLF fueron adecuadas, así como el retiro del catéter balón liberador y el análisis angiográfico. Además, fue posible preservar los vasos colaterales, con flujo sanguíneo final normal.

Seguimiento y resultados histopatológicos

Ambos modelos mostraron aumento ponderal adecuado durante el seguimiento de cuatro semanas, sin presencia de eventos adversos.

La aorta de conejo se disecó en forma longitudinal para la extracción del *stent*. No se observó proliferación neointimal ni datos de inflamación o hemorragia. El *stent* INC D1 mostró alta capacidad para inhibir la proliferación celular y la inflamación. El *stent* INC-D2 se extrajo mediante corte transversal de la arteria coronaria del cerdo. Los puntales (*struts*) de la endoprótesis se observaron de café oscuro dispuestos en forma oval o redonda en la zona de transición de la íntima y el músculo liso. Se evidenció acentuada proliferación

de la íntima sobre la endoprótesis. Los puntales se sujetaron parcialmente a la capa muscular, ligeramente esclerosada, y se proyectaron a la íntima fibrosa, con escasos lípidos en forma de gotas o circunferencias. El *stent* INC D2 no mostró potencia para inhibir la proliferación neointimal con la concentración del fármaco utilizado en el modelo porcino (Figura 3).

Discusión

El gasto en investigación y desarrollo experimental es un indicador y, a la vez, un promotor del crecimiento económico de los diferentes países. Gran parte de la economía de los países desarrollados se basa en el conocimiento científico y tecnológico

En Estados Unidos se destina 2.79 % del producto interno bruto a investigación y desarrollo tecnológico, el promedio en Latinoamérica es de 0.62 % y en México se invierte 0.44 %.^{19,20} Para acercarnos a cifras más competitivas, es indudable que en nuestro país se requieren esfuerzos enormes en los cuales participen el gobierno y la iniciativa privada.

Con apoyo de GSE Biomedical y el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", se inició el proyecto de un SLF (denominado INC D). Dado que se trata de tecnología de punta y que se requiere la selección adecuada de cada componente y recurso del proyecto, se estableció la ruta de desarrollo descrita en este manuscrito. Los resultados obtenidos son la base para elaborar el próximo proyecto de investigación: el protocolo animal con el *stent* INC D, con seguimiento de tres y seis meses para estudio final angiográfico e histopatológico.

Con base en esta exploración inicial concluimos que continuaremos con el soporte de cromo-cobalto, aleación que tiene una excelente fuerza radial, es

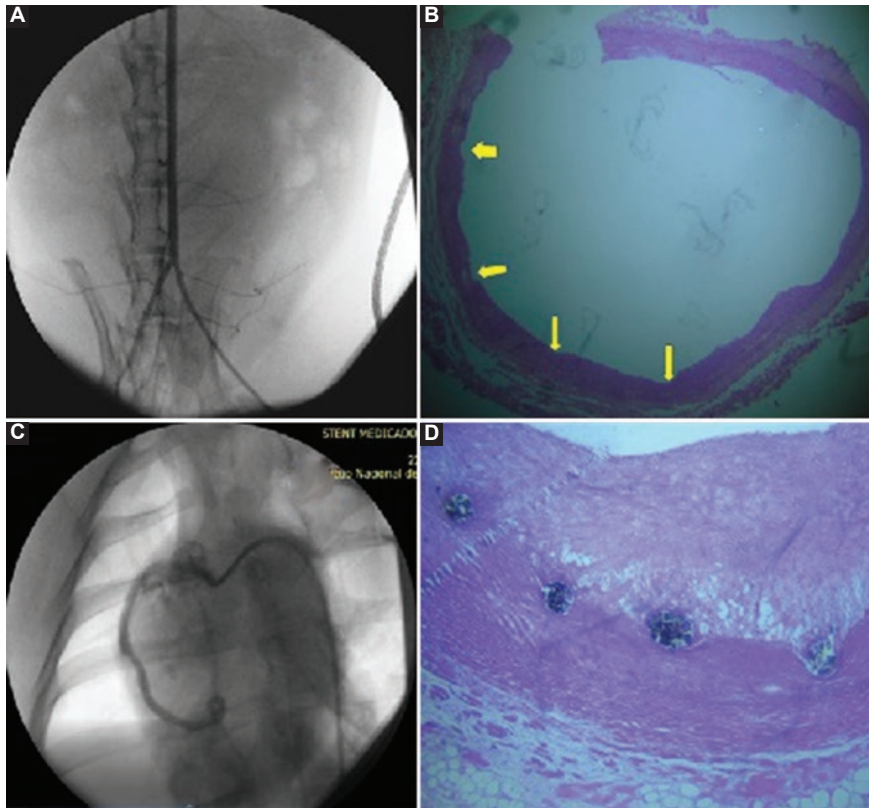


Figura 3. Angiografías e imágenes histopatológicas de los modelos animales. **A y B)** Modelo leporino en el que se llevó a cabo acceso percutáneo femoral izquierdo. La angiografía muestra integridad vascular de la aorta con el stent INC-D1 (sirolimus) y en la fotomicrografía de la aorta del conejo se observan las muescas (flechas amarillas) que dejan los puntales del stent INC-D1 (sirolimus), sin proliferación neointimal. **C y D)** Modelo porcino. La imagen angiográfica se obtuvo después del implante del stent INC-D2 (paclitaxel) en el tercio medio de la coronaria del cerdo. En la fotomicrografía de la arteria coronaria derecha del cerdo en corte transversal con el stent INC-D2 (paclitaxel) se observan dos puntales que sujetan parcialmente la capa muscular discretamente esclerosada y se proyectan a la íntima fibrosa con escasos lípidos en forma de gotas o circunferencias (40x).

radiopaca y puede ser sometida a resonancia magnética de imagen, lo que permite su visualización mediante fluoroscopia convencional.²¹

El protocolo con el INC D se realizará con recubrimiento de polímero biodegradable (poliácido láctico) en la cara externa del dispositivo.

Algunos poliésteres termoplásticos como el poliácido glicólico (PGA), poliácido láctico-coglicólico (PLGA) y el poliácido láctico han demostrado ser materiales biodegradables adecuados para aplicaciones médicas. Debido a su grupo metilo, el poliácido láctico es más hidrofóbico que el PGA y el PLGA, por lo que es más adecuado para el encapsulamiento de sustancias con baja o nula solubilidad en agua, como el sirolimus.⁹ La biodegradación del poliácido láctico ocurre por hidrólisis, en la cual el ácido láctico liberado es eliminado por el cuerpo a través del ciclo de Krebs en forma de bióxido de carbono y agua, productos metabólicos no tóxicos.⁹

El recubrimiento solo de la cara externa del SLF tiene la finalidad de inhibir el crecimiento celular y la

proliferación neointimal únicamente en la pared del vaso en contacto con los puntales del stent y, por otro lado, favorecer que la superficie luminal sea más fácilmente colonizada por endotelio sano.²²

El fármaco antiproliferativo para el INC D será sirolimus, por su importante actividad inmunosupresora que bloquea la síntesis proteica y el ciclo celular y porque ha demostrado mayor efectividad contra la reestenosis. En la actualidad, los macrólidos inmunosupresores son los más aceptados para incorporarlos a las endoprótesis vasculares farmacoactivas.⁸

El modelo animal será el porcino, ya que existe mayor evidencia en la literatura internacional para la evaluación de los SLF en esta especie, técnicamente el procedimiento es más sencillo y con menor morbimortalidad durante el implante. Para compensar el inconveniente del rápido aumento de talla y peso de los animales durante el seguimiento,^{23,24} se sobredimensionará ligeramente el diámetro del stent en

relación con el diámetro del segmento de la coronaria seleccionada.²⁵

La evaluación histológica se llevará a cabo mediante electrodeposición modificada,¹⁸ porque se trata de un método más rápido y económico que la fijación con metacrilato; además, permite la conservación intacta del tejido.

Conclusiones

Se iniciará la fase de experimentación con un número adecuado de cerdos con base en la evaluación de los fármacos, la factibilidad para producir la endoprótesis vascular, el procedimiento quirúrgico y el espécimen más apropiado. Si los resultados son satisfactorios, se continuará con el protocolo clínico.

Se destaca la importancia del desarrollo tecnológico de dispositivos realizados en México, lo que permitirá la independencia y competitividad del país.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo. El proyecto que se describe se realizó con apoyo de la empresa GSE Biomedical y con recursos propios del Instituto Nacional de Cardiología.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se llevaron a cabo conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable, la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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

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

Bibliografía

1. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.

2. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87:1001-1019.
3. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
4. Stone GW, Ellis SG, Colombo A, Grube E, Popma JJ, Uchida T, et al. Long-term safety and efficacy of paclitaxel-eluting stents final 5-year analysis from the TAXUS Clinical Trial Program. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:530-342.
5. Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, Feres F, Seixas AC, Tanajura LF, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents. *Circulation*. 2005;111:2326-2329.
6. Stone GW, Moses JW, Ellis SG, Schofer J, Dawkins KD, Morice MC, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med*. 2007;356:998-1008.
7. Ueda Y, Matsuo K, Nishimoto Y, Sugihara R, Hirata A, Nemoto T, et al. In-stent yellow plaque at 1 year after implantation is associated with future event of very late stent failure: The DESNOTE Study (detect the event of very late stent failure from the drug-eluting stent not well covered by neointima determined by angiography). *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8:814-821.
8. Lee DH, de la Torre-Hernandez JM. The newest generation of drug-eluting stents and beyond. *Eur Cardiol*. 2018;13:54-59.
9. Parker T, Davé V, Falotico R. Polymers for drug eluting stents. *Curr Pharm Des*. 2010;16:3978-3988.
10. De Winter RJ, Katagiri Y, Asano T, Milewski KP, Lurz P, Buszman P, et al. A sirolimus-eluting bioabsorbable polymer-coated stent (MiStent) versus an everolimus-eluting durable polymer stent (Xience) after percutaneous coronary intervention (DESSOLVE III): A randomised, single-blind, multi-centre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:431-440.
11. Abundes AV, Quintana PG, Navarro RJ, Ledesma VM, Autrey CA, Sorlorio MS, et al. Estudio piloto preliminar en humanos con la prótesis endovascular (stent saq). Resultados inmediatos y a mediano plazo. *Arch Cardiol Mex*. 2000;70:377-383.
12. Abstracts: Oral and poster presentations. The Society for Cardiac Angiography and Interventions' 24th Annual Scientific Sessions, May 16-19, 2001. Westin Galleria Houston, Texas. *Cathet Cardiovasc Intervent*. 2001;53:97-122.
13. Abundes A, Rivera JJ, Arizmendi E, Farell J, Ledesma M, Montoya S. Immediate and long-term results of implantation of the new platinum coronary stent (atlas stent) in patients with coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:1205-1208.
14. Abundes A, Romero JL, Sandoval JP, Galaz R, Ulacia P, Peña MA, et al. Diseño y fabricación de un stent coronario e inicio de pruebas en animales de experimentación. *Rev Mex Cardiol*. 2016;27.
15. Abundes A, Rodríguez E, Custodio P, Romero JL, Gala R, Ulacia P, et al. Experiencia fase animal del STENT coronario INC. *Arch Cardiol Mex*. 2017;87:79.
16. Waugh J, Wagstaff AJ. The paclitaxel (TAXUS)-eluting stent: A review of its use in the management of de novo coronary artery lesions. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:257-268.
17. Vishnevetsky D, Patel P, Tijerino H, Gandhi PJ. Sirolimus-eluting Coronary Stent. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61:449-456.
18. Zúñiga-Ayala M, Juárez-Alvarado O, Aranda-Fraustro A, Velázquez-Espejel R, Becerra-Luna B, Peña-Duque M. Estudio histopatológico de arteria coronaria, tratada con stent metálico, posterior a la técnica de electrodeposición. *Arch Cardiol Mex*. 2017;87:81-82.
19. De la Peña L. Ciencia y tecnología en México, país dependiente. *Ciencias*. 1987;10:38-45.
20. Grupo Banco Mundial [Internet]. EE. UU.: Gasto en investigación y desarrollo (% del PIB); 2020.
21. Karanasiou GS, Papafaklis MI, Conway C, Michalis LK, Tzafiriri R, Edelman ER, et al. Stents: Biomechanics, biomaterials, and insights from computational modeling. *Ann Biomed Eng*. 2017;45:853-872.
22. Kozuma K. Has the development of drug-eluting stents ended with limus-eluting stents? *Circ J*. 2018;82:330-331.
23. Suzuki Y, Yeung AC, Ikeno F. The representative porcine model for human cardiovascular disease. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:195483.
24. Goodman SL. Sheep, pig, and human platelet-material interactions with model cardiovascular biomaterials. *J Biomed Mater Res*. 1999;45:240-250.
25. Schwartz RS, Edelman E, Virmani R, Carter A, Granada JF, Kaluz GL, et al. Drug-eluting stents in preclinical studies: updated consensus recommendations for preclinical evaluation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2008;1:143-153.

Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo

Zaira Romero-López,^{1*} Fermín Alejandro Rojas-Cisneros,² María Dolores Ochoa-Vázquez,¹
Favio Gerardo Rico-Méndez³ y José Antonio Mata-Marín⁴

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General, Departamento de Neumología; ²Instituto de Seguridad y Servicios Social de los Trabajadores del Estado, Hospital Regional de Alta Especialidad "Centenario de la Revolución Mexicana"; ³Academia Nacional de Medicina; ⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Infectología, Departamento de Infectología. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el problema respiratorio de mayor prevalencia en el mundo. Los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen mayor prevalencia de tabaquismo e infecciones pulmonares recurrentes y mayor riesgo de EPOC. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de la EPOC en pacientes con diagnóstico de VIH referidos a un hospital de infectología. **Método:** Se incluyeron individuos con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo o actual, con sintomatología respiratoria crónica, con o sin antecedentes de exposición para desarrollar EPOC. Se realizó espirometría pre y posbroncodilatación, tomografía computarizada de alta resolución, determinación de carga viral y conteo de CD4. Las mediciones espirométricas se compararon con prueba de Wilcoxon. **Resultados:** Se incluyeron 66 pacientes con diagnóstico de VIH, con edad de 31.5 años; 64 hombres y dos mujeres. La prevalencia de EPOC fue de 7.6 %. El grupo con obstrucción presentó menor conteo de CD4 (27.3 versus 225.9) y mayor carga viral (165 000 versus 57 722), en comparación con el grupo sin obstrucción. Se observó correlación positiva entre menor carga viral y mayor relación de volumen espiratorio forzado al primer segundo/capacidad vital forzada. **Conclusión:** Los pacientes VIH-positivos con menor conteo de CD4 y mayor carga viral presentan disminución de los valores espirométricos.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades respiratorias. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Broncodilatación. Inmunodeficiencia humana.

Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in patients diagnosed with HIV without prior antiretroviral treatment

Abstract

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the most prevalent respiratory problem in the world. Patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection have a higher prevalence of smoking and recurrent lung infections and are at higher risk of COPD. **Objective:** To determine the prevalence of COPD in HIV-diagnosed patients referred to an infectious diseases hospital. **Method:** Individuals with HIV infection without previous or ongoing antiretroviral treatment, with chronic respiratory symptoms, with or without a history of exposure for the development of COPD were included. Pre- and post-

Correspondencia:

*Zaira Romero-López
E-mail: zaira_doctora@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 10-03-2020

Fecha de aceptación: 17-03-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000110

Gac Med Mex. 2020;156:286-293

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

bronchodilation spirometry, high-resolution computed tomography, viral load determination and CD4 count were carried out. Spirometry measurements were compared with Wilcoxon's test. **Results:** Sixty-six HIV-diagnosed patients, with a mean age of 31.5 years were included; 64 were males and two females. The prevalence of COPD was 7.6 %. The group with obstruction had a lower CD4 count (27.3 versus 225.9) and higher viral load (165,000 versus 57,722), in comparison with the group without obstruction. A positive correlation was observed between lower viral load and higher forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity ratio. **Conclusion:** HIV-positive patients with a lower CD4 count and a higher viral load show a decrease in spirometry values.

KEY WORDS: Respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease. Bronchodilation. Human immunodeficiency.

Introducción

La Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) define a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una limitación persistente del flujo aéreo, generalmente progresiva, asociada con incremento en la respuesta inflamatoria de la vía aérea y el pulmón, la cual es resultado de enfisema, inflamación de la vía aérea pequeña, broncoconstricción, exceso de moco o una combinación de estos factores.¹ La obstrucción fija del flujo aéreo se requiere para diagnosticar EPOC y el criterio utilizado por la GOLD es la relación entre dos parámetros espirométricos después de la administración de un broncodilatador: volumen espiratorio forzado al primer segundo/capacidad vital forzada (FEV_1/CVF) menor de 70 %.¹

En América Latina, de acuerdo con el estudio PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar), la EPOC tiene una prevalencia de 7.8 % en México.²

Entre los principales factores de riesgo descritos para el desarrollo de EPOC se encuentra principalmente el tabaquismo (índice tabáquico > 10, si bien solo 10 a 15 % de los pacientes fumadores desarrolla la enfermedad), la exposición al humo derivado de la combustión de la biomasa (índice de biomasa > 200 horas/año), edad > 40 años, historia de exposición a otros polvos, humos o sustancias químicas.³

Al considerar la EPOC, el desarrollo y agravamiento de comorbilidades propias de los cambios fisiopatológicos que conlleva y el impacto socioeconómico inherente a la prevalencia de la enfermedad como un problema de salud pública mundial, resulta trascendental establecer en forma inicial la relación epidemiológica que pudiera tener con enfermedades de carácter infectocontagioso como la ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con la que recientemente se ha señalado asociación.⁴ El VIH representa, junto con la tuberculosis, la enfermedad

infecciosa de mayor distribución en el mundo y con mayor impacto en las tasas de morbimortalidad.⁵

Aproximadamente 9 a 10 % de los individuos con infección por VIH tiene algún grado de obstrucción no reversible del flujo aéreo, según las tasas de prevalencia reportadas en otras partes del mundo.⁶ Los alcances epidemiológicos de la prevalencia de EPOC en los individuos con infección por VIH justifica la búsqueda de los datos estadísticos propios de la población en México, con la finalidad de establecer medidas específicas de prevención para limitar la mayor tasa de complicaciones pulmonares crónicas derivadas de la interacción de las dos enfermedades en cuestión.

El objetivo de esta investigación fue determinar la prevalencia de la EPOC en pacientes con diagnóstico de VIH referidos a un hospital de infectología.

Método

Se realizó un estudio transversal, observacional, prolectivo. Los pacientes incluidos en la muestra fueron individuos con infección documentada por VIH, sin importar el tiempo desde la adquisición de la misma, sin tratamiento antirretroviral previo o actual, con o sin antecedentes de exposición para el desarrollo de EPOC, que cursaron con sintomatología respiratoria crónica sugerente de dicha enfermedad, en quienes se descartó infección respiratoria activa o datos clínicos sugerentes de proceso infeccioso en las últimas semanas, sin antecedente de neumopatía crónica conocida y que fueron capaces de realizar una espirometría con criterios de aceptabilidad y repetibilidad de acuerdo con los estándares de calidad de la American Thoracic Society (ATS). Se incluyó a pacientes que asistieron a la consulta externa del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social, entre el 1 de marzo de 2016 y el 31 de agosto de 2016, previa firma de consentimiento informado.

Inicialmente se corroboró el diagnóstico de infección por VIH con base en el expediente clínico. Se revisó el expediente clínico para identificar antecedentes de enfermedades infecciosas previas con afección pulmonar que no hubieran condicionado neumopatía crónica conocida. Todos los pacientes fueron entrevistados y se realizó historia clínica completa para la búsqueda intencionada de síntomas respiratorios o antecedentes de neumopatía.

Un neumólogo experto realizó espirometría pre y posbroncodilatador a los pacientes, utilizando un espirómetro portátil (Datospir Micro, Sibelmed®, Barcelona) de acuerdo con los estándares de la ATS. Se clasificó con diagnóstico de EPOC a los individuos en quienes se documentó una relación de FEV₁/CVF < 0.70 posbroncodilatador y que, además, no cumplieron con el criterio de reversibilidad tras la aplicación del fármaco. Asimismo, se solicitó determinación de células CD4+ y carga viral ARN VIH-1 en el laboratorio del Hospital de Infectología. Como parte de los estudios de imagen se realizó tomografía computarizada de alta resolución a todos los participantes en el Departamento de Radiología del Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, en busca de cambios compatibles con enfisema centroacinar, panacinar o paraseptal, definido como áreas de baja atenuación en la tomografía menores a -950 unidades Hounsfield (UH); la valoración fue validada por un neumólogo experto.

Se realizó el análisis descriptivo de las características sociodemográficas, antecedentes personales, síntomas respiratorios, hallazgos tomográficos y resultados espirométricos de los pacientes con VIH. Las variables cualitativas fueron expresadas mediante conteos y porcentajes, mientras que las variables numéricas fueron resumidas con mediana y percentiles 25 y 75 (P25, P75). Se utilizó la prueba de Wilcoxon para comparar las mediciones espirométricas antes y después de la administración del broncodilatador.

Se calculó la prevalencia de obstrucción del flujo aéreo no reversible con intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %), asumiendo una distribución binomial.

Para comparar las características sociodemográficas, antecedentes personales, síntomas respiratorios, hallazgos tomográficos y resultados espirométricos entre los sujetos que presentaron obstrucción del flujo aéreo no reversible y aquellos que no la presentaron, se utilizaron las pruebas exacta de Fisher (para variables cualitativas) y U de Mann-Whitney (para variables cuantitativas).

Finalmente, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la correlación entre la FEV₁/CFV posbroncodilatador y edad, índice de masa corporal, índice tabáquico, exposición a biomasa, carga viral y conteo de CD4. El análisis se llevó a cabo con el programa Stata versión 13. Un valor de p < 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Se incluyeron 66 pacientes con diagnóstico de VIH, sin tratamiento antirretroviral previo, 64 hombres y dos mujeres, con mediana de edad de 31.5 años. Respecto al estado civil, 84.8 % fue soltero, 13.6 % casado y 1.5 % refirió vivir en unión libre; 31.8 % cursó la licenciatura; 47 %, bachillerato y 19.7 %, secundaria. El peso, la talla y el índice de masa corporal presentaron medianas de 65 kg, 1.7 m y 23 kg/m², respectivamente.

En cuanto a las comorbilidades, 39.4 % de los sujetos refirió diagnóstico previo de hipertensión arterial; 2.1 %, diagnóstico de diabetes; 16.7 %, zoonosis positiva y 10.6 %, Combe positivo. Respecto a los factores de riesgo para el desarrollo de EPOC, las medianas para índice tabáquico y exposición a biomasa fueron de 0.5 y 0, respectivamente. Es decir, no se identificaron antecedentes significativos de exposición en los individuos con y sin obstrucción del flujo aéreo (Tabla 1).

En relación con las características relacionadas con la infección por VIH, para el inicio de la vida sexual activa se obtuvo una mediana de 18 años y respecto al número de parejas sexuales la mediana fue de 10.

Tabla 1. Características de los sujetos con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo (n = 66)

Características sociodemográficas	n	%
Hombres	64	96.9
Mujeres	2	3.03
Comorbilidades		
Hipertensión arterial	26	39.4
Diabetes	8	12.1
Obesidad (IMC > 30)	5	7.5
	Mediana	
Edad (años)	31.5	
Índice tabáquico	0.5	

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IMC = índice de masa corporal.

El tiempo transcurrido desde la realización del diagnóstico se estimó en 0.8 años (Tabla 2).

Los síntomas respiratorios más frecuentes indicados por los sujetos con VIH fueron tos crónica (> 2 semanas de evolución), 10.6 %; 9.1 %, disnea según la escala Modified Medical Research Council (mMRC); 1.3 %, expectoración y 1.5 %, sibilancias. Estos síntomas se presentaron tanto en los sujetos con obstrucción al flujo aéreo como en los que presentaban espirometría normal, sin predominio en alguno de los dos grupos.

Como uno de los objetivos secundarios se realizó tomografía computarizada de alta resolución, sin embargo, solo 28.8 % de los sujetos pudo ser evaluado mediante este estudio de imagen. No se encontraron cambios que sugirieran enfisema o alteraciones estructurales asociadas a EPOC ni se registraron otros hallazgos en relación con afectación intersticial o alveolar.

Espirometría

No se observaron disminuciones significativas de los valores espirométricos en la medición posbroncodilatador en comparación con la prebroncodilatador, sin considerar por separado a los individuos que mostraron obstrucción del flujo aéreo (Tabla 3).

Al evaluar los resultados de la espirometría se observó una prevalencia de EPOC en cinco casos, es decir, en 7.6 % (IC 95 % =2.5-16.8). Respecto a los cinco pacientes que presentaron obstrucción del flujo aéreo (relación $FEV_1/CVF < 70$), cuatro presentaron un FEV_1 superior a 80 %, es decir, se clasificaron con un grado de obstrucción GOLD 1 (obstrucción leve); el paciente restante presentó FEV_1 de entre 50 y 80 % del valor predicho, por lo cual fue clasificado con grado GOLD 2, es decir, con obstrucción moderada. De igual forma, en tres individuos (1.98 %) pudo corroborarse la disminución del flujo espiratorio medio, definido por un flujo medido entre 25 y 75 % de la maniobra de espiración forzada (FEF25-75) inferior a 60 % del valor predicho.

Al realizar el análisis por separado de los grupos con y sin obstrucción del flujo aéreo, no se encontraron diferencias en relación con los antecedentes de Combe, zoonosis, diabetes, hipertensión, índice tabáquico, exposición a biomasa, inicio de la vida sexual activa, número de parejas sexuales, tiempo de evolución de la infección por VIH ni en la presencia de infecciones oportunistas. Sin embargo, el grupo con obstrucción del flujo aéreo no reversible presentó

Tabla 2. Características de los sujetos relacionadas con la infección por VIH

Infección por VIH	Mediana	
Tiempo de evolución de VIH (años)	0.8	
	Mediana	RIC
Conteo CD4 (células/ μ L)	203.5	111-358
Carga viral (copias/ μ L)	65 369	3165-160 000

DE = desviación estándar, RIC = rango intercuartílico.

Tabla 3. Resultados de la espirometría en los sujetos con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo

Medición espirométrica	Prebroncodilatador	Posbroncodilatador	p
FEV_1/CVF	82.5 (74.8)	82.9 (76.8)	0.053
FEV_1	109 (86.1)	108.5 (88.1)	0.812
Capacidad vital forzada (CVF)	108 (87.1)	106.5 (89.1)	0.526
FEF25-75	105.5 (76.1)	104 (77.1)	0.391
PEF	119 (82.1)	115 (82.1)	0.138

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartílico). Valor de p mediante prueba de Wilcoxon. $p < 0.05$. FEV_1 = volumen espiratorio forzado en el primer segundo, CVF = capacidad vital forzada, PEF = flujo espiratorio pico, FEF25-75 = flujo espiratorio forzado medido entre 25 y 75 % de la maniobra de espiración forzada.

menor conteo de CD4 (27.3 *versus* 225.9) y mayor carga viral (165 000 *versus* 57 722) que el grupo sin obstrucción (Figura 1).

De igual forma, no se encontraron diferencias respecto a los síntomas respiratorios (tos, disnea, expectoración o sibilancias) ni en los hallazgos tomográficos entre los sujetos con y sin obstrucción del flujo aéreo no reversible. Los pacientes con obstrucción presentaron una mediana para la relación $FEV_1/CVF = 69.3$ (P25, P75 =68.3, 69.9) en la medición prebroncodilatador y 69.3 (P25, P75 = 69, 69.8) en la maniobra posbroncodilatador (Tabla 4). Por otro lado, los sujetos sin obstrucción tuvieron una mediana de 83.2 (P25, P75 = 77.7, 88.1) y 83.3 (P25, P75 = 78.6, 88.2), respectivamente. En cuanto al FEV_1/CVF para los pacientes con obstrucción, las medianas fueron de 78 (P25, P75 = 76, 82) y 79 (P25, P75 = 77, 80) en las mediciones pre y posbroncodilatador; en los individuos sin obstrucción se registraron medianas de 111 (P25, P75 = 98, 135) y 113 (P25, P75 = 96, 136) pre y posbroncodilatador, respectivamente. Es decir, los sujetos con obstrucción presentaron medianas

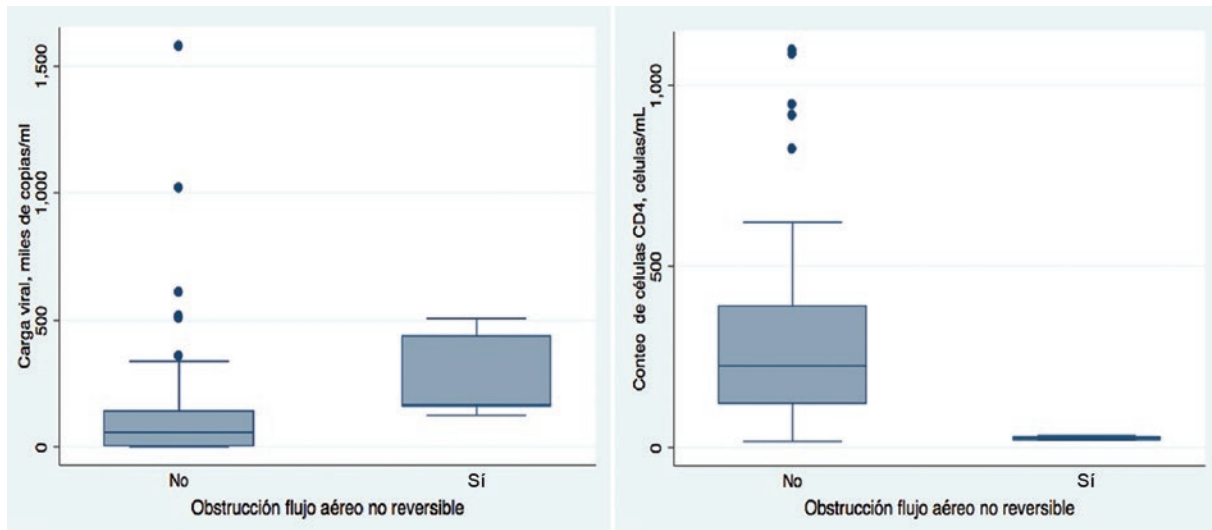


Figura 1. Carga viral y conteo de células CD4+ en los sujetos con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo, de acuerdo con la presencia de obstrucción del flujo aéreo no reversible.

Tabla 4. Resultados de la espirometría, en los sujetos con diagnóstico de VIH sin tratamiento antirretroviral previo, de acuerdo con la presencia de obstrucción del flujo aéreo no reversible

Medición espirométrica	Obstrucción del flujo aéreo no reversible (n = 5)*	Sin obstrucción del flujo aéreo no reversible (n = 61)*	p
Prebroncodilatador			
FEV ₁ /CVF	69.3 (68.3, 69.9)	83.2 (77.7, 88.1)	< 0.001
FEV ₁	78 (76, 82)	111 (98, 135)	0.007
Capacidad vital forzada	86 (86, 87)	109 (91, 124)	0.022
FEF25-75	68 (59, 69)	107 (79, 141)	0.006
PEF	76 (74, 82)	121 (84, 151)	0.008
Posbroncodilatador			
FEV ₁ /CVF	69.3 (69, 69.8)	83.3 (78.6, 88.2)	< 0.001
FEV ₁	79 (77, 80)	113 (96, 136)	0.005
Capacidad vital forzada	84 (84, 88)	108 (94, 124)	0.015
FEF25-75	67 (62, 69)	108 (78, 138)	0.005
PEF	78 (75, 82)	121 (85, 149)	0.011

*Los datos se presentan como mediana y percentiles (P25, P75). Valor de p mediante prueba exacta de Fisher o U de Mann-Whitney. p < 0.05

menores en todas las mediciones espirométricas pre y posbroncodilatador; sin embargo, los valores espirométricos más bajos no se relacionaron con incremento en los síntomas respiratorios, presencia de áreas con disminución de la atenuación o alteraciones estructurales en la tomografía de tórax de alta resolución.

Finalmente, se realizó un modelo de regresión lineal múltiple para evaluar la correlación entre la FEV₁/CFV posbroncodilatador y la edad, índice de masa corporal, índice tabáquico, exposición a biomasa, carga viral y conteo de CD4. Se observó una correlación entre la carga viral con la medición de FEV₁/CVF: a menor carga viral, mayor FEV₁/CVF. No se observó

correlación entre la edad, índice de masa corporal, índice tabáquico ni conteo de células CD4 (Tabla 5).

Discusión

En nuestro estudio se identificó una prevalencia de obstrucción no reversible del flujo aéreo medida mediante espirometría compatible con diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica de 7.6 %. Estos hallazgos contrastan con el informe de Kunisaki *et al.*⁷ en un estudio internacional en el que incluyeron 1026 pacientes de 20 países: la prevalencia en forma conjunta para México y Sudamérica de pacientes con VIH sin experiencia con terapia antirretroviral fue de

Tabla 5. Correlación entre variables seleccionadas y la medición espirométrica de FEV₁/CVF posbroncodilatador

Característica	Coefficiente	Error estándar	p
Edad, años	-0.2457	0.088	0.007*
Índice de masa corporal	-0.4758	0.2569	0.069
Índice tabáquico	0.1061	0.2837	0.710
Exposición a biomasa	-0.3364	0.1084	0.003*
Conteo CD4 (células/ μ L)	0.0027	0.0037	0.466
Carga viral (copias/ μ L)	-0.000008	0.000004	0.044*

Se muestran los valores del coeficiente y error estándar del modelo de regresión lineal múltiple. *p < 0.005

2.7 y 3.3 %, según el criterio GOLD, con límite inferior de la normalidad; la prevalencia global estimada fue de 5.5 %. Ese estudio solo incluyó individuos con un conteo de CD4 > 500 células/ μ L, mientras que en nuestra investigación no se consideró como criterio de inclusión un conteo de CD4 o una carga viral específica.

Pudimos documentar que los individuos en los que se realizó el diagnóstico EPOC presentaron menor conteo de CD4 (27.3 *versus* 225.9 células/ μ L) y mayor carga viral (165 000 *versus* 57 722) en comparación con los sujetos sin obstrucción del flujo aéreo. La observación respecto al conteo de CD4 coincide con las observaciones de Crothers *et al.* en un estudio de cohorte,⁸ en el que, además, se estimó una prevalencia de 10 % de EPOC en sujetos con VIH, sin importar su experiencia con terapia antirretroviral.

En relación con la carga viral, en un análisis de una muestra más grande de la Veterans Ageing Cohort Study realizado por Crothers,⁹ se encontró una incidencia significativamente mayor de EPOC en pacientes con mayor carga viral. Sin embargo, tras realizar un modelo de regresión lineal múltiple, en nuestro grupo no encontramos una correlación significativa para conteo de CD4 o carga viral en relación con el cociente FEV₁/CVF.

En relación con los síntomas respiratorios referidos, 10.6 % de los sujetos presentó tos crónica (> 2 semanas de evolución), 9.1 % presentó disnea según la escala mMRC; 3 %, expectoración de aspecto hialino y solo 1.5 %, sibilancias. Las prevalencias son muy bajas si se consideran los hallazgos de Díaz *et al.*¹⁰ en una cohorte de 327 pacientes con VIH sin complicaciones pulmonares previas: hasta 42 % reportó haber cursado con disnea y 40 % presentó tos; en ese estudio hasta 52.2 % de los pacientes con VIH

era fumador activo, con una media de 12.2 paquetes/año, lo cual podría explicar la proporción tan alta de síntomas respiratorios. En nuestra muestra ninguno de los sujetos tenía un índice tabáquico o de biomasa significativo.

La tomografía de alta de resolución se realizó en 19 pacientes (28.8 %); en ninguno se observaron áreas con disminución de la atenuación inferior a -950 UH, compatibles con enfisema. Cabe señalar que Gelman *et al.*¹¹ realizaron tomografías computarizadas de tórax en inspiración y espiración a 48 sujetos VIH-positivos y 11 VIH-negativos, con las cuales encontraron que hasta 62.5 % de los sujetos VIH-positivos presentaba atrapamiento aéreo focal comparado con 27.3 % de los sujetos VIH negativos; considerando que las medianas de índice tabáquico expresadas en paquetes/año fueron de 14.36 *versus* 18.59, respectivamente, la prevalencia de cambios enfisematoides fue mayor en el grupo de sujetos con VIH. El índice de consumo de tabaco significativo en dicha muestra podría explicar la discrepancia respecto a nuestros hallazgos: ninguno de los sujetos en quienes se realizó la tomografía presentó los cambios descritos.

Por otra parte, no se encontraron diferencias entre los grupos con y sin obstrucción del flujo aéreo no reversible en relación con los antecedentes de Combe, zoonosis, enfermedades crónicas degenerativas, índice tabáquico, exposición a biomasa, inicio de la vida sexual activa, número de parejas sexuales, tiempo de evolución de la infección por VIH e infecciones oportunistas. Lo anterior puede ser explicado porque particularmente la frecuencia de antecedentes de exposición fue muy baja en los sujetos incluidos en la muestra.

Entre las fortalezas de nuestro estudio podemos mencionar las siguientes:

- Si bien se calculó la muestra en un solo centro de referencia, no identificamos antecedentes en el país de la estimación de prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con VIH. Nuestra investigación fue la primera en evaluar la función pulmonar en pacientes sin experiencia con tratamiento antirretroviral, sin importar el conteo de CD4 o la carga viral al momento de la inclusión.
- Drummond *et al.*¹² reportaron el uso de tratamiento antirretroviral como un factor independiente asociado a mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva, por lo que se eliminó esa

variable de confusión al incluir solo a pacientes *naive* en nuestra muestra.

- Además de los parámetros básicos para interpretar la espirometría, se incluyó la evaluación de los flujos espiratorios medios para valorar los cambios incipientes en la vía aérea pequeña. Con lo anterior se detectó una disminución por debajo de 60 % del valor predicho en 1.98 % de los pacientes, lo que podría sugerir un cambio significativo de tipo obstructivo que aún no se manifiesta en el cociente FEV_1/CVF o en el FEV_1 . Ello coincide en forma parcial con los registros de Onyedum,¹³ quien encontró que los valores de FEF25-75 eran significativamente menores en hombres y mujeres con VIH comparados con controles VIH negativos; sin embargo, la proporción de pacientes con VIH que presentan alteración en este parámetro espirométrico por debajo de un valor predicho específico no ha sido establecida. Se utilizó la relación $FEV_1/CVF < 0.7$ como parámetro para realizar el diagnóstico, lo que permitió homogeneizar los criterios respecto a otros estudios publicados.

Nuestra investigación tiene ciertas limitaciones, la primera de ellas es que la mediana de edad de la muestra fue de solo 31.5 años, lo que podría subestimar la prevalencia de EPOC, la cual tiende a presentarse con mayor frecuencia en sujetos mayores de 40 años y se registra un incremento en la incidencia conforme aumenta la edad. Por otro lado, la investigación se realizó en un centro de referencia para pacientes con VIH, lo que podría sobreestimar la prevalencia de neumopatía crónica, el tentativo menor conteo de CD4 y la mayor carga viral en los sujetos referidos para tratamiento al momento de la inclusión.

Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de EPOC, entre los que destacan, en orden de importancia, la exposición a humo de tabaco, humos derivados de la combustión de la biomasa, gases industriales, etcétera. Sin embargo, el papel de la infección por VIH como factor independiente para el desarrollo de EPOC ha sido recientemente descrito, en el que están implicadas vías fisiopatológicas comunes que comprometen el balance proteasa/antiproteasa, la activación de metaloproteinasas, el incremento del estrés oxidativo y la formación de radicales libres.

Los resultados de nuestro estudio se correlacionan con los de Ronit *et al.*,¹⁴ quienes documentaron que el VIH es un factor de riesgo para la disminución del VEF_1 y la CVF sin relación con el tabaquismo o el estrato socioeconómico bajo. Considerando nuestros

hallazgos, surgen varias preguntas, sobre todo respecto a las potenciales diferencias en la tasa de declinación de la función pulmonar, comportamiento general de la enfermedad y características de las exacerbaciones en los sujetos con EPOC relacionada con infección por VIH y la clásicamente asociada a tabaco y humos derivados de la combustión. Algunas interrogantes que requieren investigación complementaria son ¿cuál de ellas tiene mejor pronóstico?, ¿cuál se asocia a mejor respuesta a tratamiento?, ¿los efectos deletéreos en el parénquima pulmonar y vía aérea aumentan a medida que disminuye el conteo de CD4 y se incrementa la carga viral?

Asimismo, nuestra investigación sugiere la necesidad de una evaluación con pruebas de función respiratoria de forma rutinaria en pacientes con VIH al momento del diagnóstico y durante su seguimiento en forma periódica, ya que en los sujetos de nuestra muestra se registró disminución en los parámetros espirométricos, incluso, sin síntomas respiratorios significativos. Por lo tanto, la identificación y el manejo temprano de las alteraciones estructurales incipientes que condicionan disminución del flujo aéreo podrían disminuir la progresión de la enfermedad y, por ende, intervenir en las vías fisiopatológicas que perpetúan el daño de la vía aérea de pequeño y gran calibre.

Conclusión

Los resultados de nuestro estudio sugieren que los individuos con diagnóstico de VIH que muestran menor conteo de CD4 y mayor carga viral tienden a presentar disminución de los valores espirométricos, independientemente de la edad, tiempo de evolución de la infección por VIH y otros factores de exposición.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. EE. UU.: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2019.
2. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Mucio A, López MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American Cities (The PLATINO Study): A prevalence study. *Lancet*. 2005;366:1875-1881.
3. Sansores R, Ramírez-Venegas A, et al. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Derivadas del Cuarto Consenso Mexicano para el Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC. *Neumol Cir Torax*. 2012;71:8-62.
4. Madeddu G, Fois AG, Calia GM, Babudieri S, Soddu V, Becciu F, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: An emerging comorbidity in HIV-infected patients in the HAART era? *Infection*. 2013;41:347-353.
5. Getahun H, Gunneberg C, Granich R, Nunn P. HIV infection associated tuberculosis: The epidemiology and the response. *Clin Infect Dis*. 2010;50:S201-S207.
6. Makinson A, Hayot M, Eymard-Duvernay S, Quesnoy M, Raffi F, Thirard L, et al. High prevalence of undiagnosed COPD in a cohort of HIV-infected smokers. *Eur Respir J*. 2015;45:828-831.
7. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Collins G, Nixon DE, Tedaldi E. Pulmonary function in an international sample of HIV-positive, treatment-naive adults with CD4 counts > 500 cells/ μ L: A substudy of the INSIGHT Strategic Timing of Antiretroviral Treatment (START) trial. *HIV Med* 2015; 16(1):119-128.
8. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodríguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC, et al. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV negative veterans. *Chest*. 2006;130:1326-1333.
9. Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Oursler KK, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:388-395.
10. Díaz PT, Wewers MD, Pacht E, Drake J, Nagaraja HN, Clanton TL, et al. Respiratory symptoms among HIV-seropositive individuals. *Chest*. 2003;123:1977-1982.
11. Gelman M, King MA, Neal DE, Pacht ER, Clanton TL, Diaz PT. Focal air trapping in patients with HIV infection: CT evaluation and correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;172:1033-1038.
12. Drummond MB, Kirk GD, Astemborski J, McCormack C, Marshall MM, Mehta SH, et al. Prevalence and risk factors for unrecognized obstructive lung disease among urban drug users. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:89-95.
13. Onyedum CC, Chukwuka JC, Onwubere BJ, Ulasi II, Onwuekwe IO. Respiratory symptoms and ventilatory function tests in Nigerians with HIV infection. *Afr Health Sci*. 2010;10:130-137.
14. Ronit A, Lundgren J, Afzal S, Benfield T, Roen A, Mocroft A, et al. Airflow limitation in people living with HIV and matched uninfected controls. *Thorax*. 2018;73:431-438.

Gestión integral de COVID 19 en un hospital regional en el noroeste de España

Cristina Sardiña-González, Manuel Lorenzo López-Reboiro, Rebeca Suárez-Fuentetaja, Beatriz Ares Castro-Conde, Enrique Álvarez-Asensio y José López-Castro*

Hospital Público de Monforte, Departamento de Medicina Interna, Lugo, España

Resumen

Introducción: La pandemia de COVID-19 provocó un cambio de paradigma en la atención médica. **Objetivo:** Evaluar una estrategia para abordar integralmente la pandemia en un distrito de salud que comprende 42 000 personas. **Método:** Entre el 10 de marzo y 15 de mayo de 2020 se creó la Unidad COVID en un hospital regional correspondiente al distrito y se estableció un circuito independiente para el diagnóstico y manejo de pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19; los centros de salud social fueron monitoreados mediante PCR. **Resultados:** Ingresaron 18 pacientes positivos a COVID-19 (edad de 72.9 ± 13.2 años), 66 % eran hombres; todos presentaron neumonía, 67 % desarrolló síndrome de dificultad respiratoria y ninguno requirió ventilación mecánica. La estancia hospitalaria fue de 9.4 ± 5.3 días y la mortalidad, de 11 %. Se realizaron pruebas de PCR a todos los residentes ($n = 827$) y trabajadores ($n = 519$) del hospital, se realizaron 1044 llamadas telefónicas y se evitaron 36 hospitalizaciones. Solo 50 pacientes necesitaron seguimiento cercano, cuatro (0.48 %) positivos a COVID-19. **Conclusión:** El monitoreo clínico en el hospital y centros de salud social mostró que el perfil de los pacientes fue similar al documentado en la literatura y que la incidencia de COVID-19 fue baja en los centros sociales de salud.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Salud pública. Estrategias integrales de salud.

COVID 19 comprehensive management in a regional hospital of Northwestern Spain

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic has brought about a paradigm shift in healthcare. **Objective:** To evaluate the utility of a strategy to comprehensively address the pandemic in a health area that covers 42,000 people. **Method:** Between March 10 and May 15, 2020, the COVID Unit was created in the corresponding regional hospital, and an independent circuit was established for the diagnosis and management of patients with suspected or confirmed COVID-19; social health centers were monitored with PCR testing. **Results:** Eighteen COVID-19-positive patients (age 72.9 ± 13.2 years) were admitted, out of which 66% were males. All these patients had pneumonia and 67% had respiratory distress syndrome; no one required mechanical ventilation. Mean hospital stay was 9.4 ± 5.3 days, and mortality, 11%. PCR tests were applied to all hospital residents ($n = 827$) and workers ($n = 519$), 1,044 phone calls were made and 36 hospital admissions were avoided. Only 50 patients required close follow-up, out of which four (0.48%) were positive for COVID-19. **Conclusion:** Clinical monitoring at the hospital and social health centers showed that patient profile was like that documented in the literature and that the incidence of COVID-19 was low in social health centers.

KEY WORDS: COVID-19. Public health. Comprehensive health strategies.

Correspondencia:

*José López-Castro

E-mail: jlcastro126@hotmail.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 18-05-2020

Fecha de aceptación: 02-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000299

Gac Med Mex. 2020;156:294-297

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La pandemia de COVID-19 representa un desafío para todos los sistemas de salud.¹ En un periodo muy corto ha obligado a la toma de decisiones para administrar la atención de los pacientes con esta enfermedad, así como la demarcación de circuitos diferenciados para evitar el contacto entre pacientes no infectados, pacientes sospechosos o confirmados de COVID-19, para lo cual se han creado nuevas salas de aislamiento en los hospitales y se han ampliado las salas de cuidados intensivos y de cuidados intermedios.

Los médicos hemos tenido que lidiar con la incertidumbre de no conocer la evolución o los tratamientos específicos de la enfermedad, y con situaciones desconocidas contra reloj.² Los ancianos institucionalizados (residentes en centros geriátricos, que incluyen viviendas protegidas y para personas con discapacidades) son el grupo más vulnerable, tanto al contagio como a la mortalidad asociada a la infección por COVID-19, no solo por la edad sino porque presentan más comorbilidades y menor capacidad intrínseca, tanto cognitiva como funcional.

Conforme a la investigación que realizamos, el estudio que a continuación presentamos es el primero en combinar el monitoreo clínico de COVID-19 en un hospital regional y en los centros de salud social del mismo distrito sanitario.

Método

Se realizó un estudio observacional prospectivo en el Hospital Público de Monforte, en Lugo, España, hospital regional con 141 camas que atiende a un distrito de salud de 42 000 personas y cuyo hospital de referencia es el Hospital Universitario Lucus Augusti, en la misma ciudad. La Unidad COVID está compuesta por médicos de medicina interna y una geriatra, quienes trabajaban en una red con atención primaria, centros de salud social y hospitalización domiciliaria. Se elaboró un plan de coordinación con las 11 residencias sociosanitarias o geriátricas del distrito, con las cuales se lleva a cabo seguimiento telefónico activo diario a través de una enfermera administradora de casos, para identificar a los pacientes que requieren intervención. Los pacientes son clasificados en dos grupos:

- Pacientes sin patología respiratoria infecciosa, con el fin de reducir los ingresos hospitalarios y las visitas al departamento de emergencias,

tratando de favorecer la atención médica en el entorno residencial (en las residencias que no dispongan de un médico o personal de enfermería que trabaje con el equipo de hospitalización domiciliaria y la colaboración de atención primaria).

- Pacientes con síntomas respiratorios infecciosos, que según su fenotipo se identificaron como robustos y frágiles.

Se realizó estadística descriptiva para conocer el perfil del paciente con COVID-19 y la reducción de ingresos hospitalarios con la aplicación de este sistema de trabajo.

Aspectos éticos

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado y su manejo se realizó de acuerdo con los documentos publicados recientemente por el Ministerio de Salud, Consumo y Bienestar Social de España.

Resultados

Solo los pacientes con COVID-19 y algún factor de riesgo o complicación fueron candidatos para ingreso hospitalario (los pacientes asintomáticos fueron seguidos en el lugar de residencia). Se admitieron 21 pacientes, de los cuales se excluyeron tres: dos que fueron transferidos al centro de referencia y otro cuyo diagnóstico de COVID-19 se estableció 15 días antes y en todo momento se encontró asintomático; su ingreso al hospital se debió a aneurisma aórtico abdominal.

Los 18 pacientes restantes tenían una edad promedio de 72.9 ± 13.2 años, la mayoría de ellos fue del sexo masculino (66 %) y solo 11 % perteneció al sector de la salud. En cuanto a la comorbilidad, 50 % presentaba hipertensión, 17 % broncopatía y 17 %, obesidad. El 88 % de ellos calificó con tres puntos o más en el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad.

Predominaron los síntomas respiratorios, disnea (78 %) y tos (61 %), seguidos de síntomas gripales: astenia (56 %), artromialgia (33 %) y anorexia (28 %). La ageneusia y la anosmia, síntomas altamente sugestivos de COVID-19, solo se observaron en 11 y 17 %, respectivamente. Los síntomas gastroabdominales se manifestaron en una minoría; 17 % indicó diarrea y 5 %, náuseas. Todos los pacientes presentaron neumonía y 67 %, síndrome de dificultad respiratoria; ninguno requirió ventilación mecánica no invasiva. Los tratamientos utilizados fueron azitromicina e hidroxyclo-roquina (87 %), ritonavir y lopinavir (78 %), interferón

Tabla 1. Datos clínico-terapéuticos, complicaciones y evolución de 18 pacientes con COVID-19 atendidos en el Hospital Público de Monforte, España

Edad en años (media \pm DE)	72.9 \pm 13. 2	
Días de estancia hospitalaria (media \pm DE)	9.4 \pm 5.3	
	n	%
Sexo masculino	12	67
Personal sanitario	2	11
Comorbilidad		
Hipertensión arterial	9	50
Broncopatía	3	17
Obesidad	3	17
Índice de Charlson \geq 3	14	78
Manifestaciones clínicas		
Disnea	14	78
Tos	11	61
Astenia	10	56
Artromialgia	6	33
Anorexia	5	28
Ageneusia	2	11
Anosmia	3	17
Diarrea	3	17
Náuseas	1	5
SDR	12	67
Tratamiento		
Azitromicina	15	87
Hidroxiclороquina	15	87
Lopinavir-ritonavir	14	78
Interferón beta-1	6	33
Metilprednisolona en bolos	11	61
Tocilizumab	6	33
HBPM, dosis intermedia o anticoagulante	13	72
Complicaciones		
Síndrome confusional agudo	4	22
Descompensación diabética	2	11
Sobreinfección respiratoria bacteriana	1	5
Mortalidad intrahospitalaria	2	11

DE = desviación estándar, SDR = síndrome de dificultad respiratoria, HBPM = heparina de bajo peso molecular.

(33 %), bolos de metilprednisolona (61 %), tocilizumab (33 %) y heparinas de bajo peso molecular a dosis intermedias o anticoagulantes (72 %). Las complicaciones más comunes durante el ingreso fueron el síndrome de confusión aguda (22 %) y la diabetes inducida por corticosteroides (11 %). Las superinfecciones respiratorias bacterianas representaron solo 6 % (Tabla 1). La estancia media fue de 9.4 \pm 5.3 días y la mortalidad hospitalaria, de 11 %.

Respecto al plan de coordinación con los centros de salud social, de 827 residentes de los 11 centros geriátricos del distrito (Figura 1) se incluyeron 50, cuatro (0.48 %) positivos a SARS-CoV-2. El síntoma

común en los cuatro casos fue fiebre alta; tres también presentaron tos no productiva y solo uno, disnea; tres fueron tratados en la residencia con hidroxiclороquina durante cinco días y azitromicina por tres días, además de antibióticos prescritos en forma empírica; el cuarto se trataba de un paciente con gran dependencia previa, por lo cual fue trasladado al hospital regional, ya que no se podía garantizar la atención médica adecuada en el centro geriátrico debido a la falta de personal médico o de enfermería. Durante el seguimiento del programa se realizaron pruebas de PCR a todos los residentes y trabajadores (n = 519), se realizaron 1044 llamadas telefónicas y se evitaron 36 hospitalizaciones, con un ahorro estimado en costos directos de 111 396.87 euros.

Discusión

Los pacientes estudiados eran ancianos, en su mayoría del sexo masculino y con comorbilidades, como se ha descrito en estudios previos.³⁻⁵ Ninguno experimentó enfermedad tromboembólica clínica, evento que se está registrando con mayor frecuencia en la literatura.⁶ En ausencia hasta la fecha de un tratamiento efectivo contra COVID-19, la piedra angular del manejo es la prevención de la transmisión, que a nivel comunitario se lleva a cabo mediante el confinamiento temprano y tratando de que los individuos infectados se mantengan en su domicilio habitual durante la enfermedad, siempre que sea posible. Es probable que esta medida sea la clave fundamental para la baja tasa de transmisión en el distrito de salud que cubre el Hospital Público de Monforte, junto con la implementación de circuitos COVID y no COVID absolutamente separados y la puesta en marcha de una red dinámica de atención domiciliaria, que en otros estudios recientes ha demostrado ser relevante.⁷

El tratamiento médico se basó en hidroxiclороquina y azitromicina, como se indica en los estudios iniciales.⁶ También se aplicó heparina de bajo peso molecular, a dosis intermedia para profilaxis; incluso, en casos seleccionados, a dosis anticoagulante, teniendo en cuenta que el SARS-CoV-2 es extremadamente protrombogénico.⁸

La estancia hospitalaria de nueve o 10 días fue menor que la descrita en la literatura, pues las muertes ocurrieron en los primeros 15 días y los casos que evolucionaron adecuadamente egresaron en menos de dos semanas.

Al tratarse de una serie pequeña, la mortalidad no permite una interpretación rigurosa, sin embargo, fue

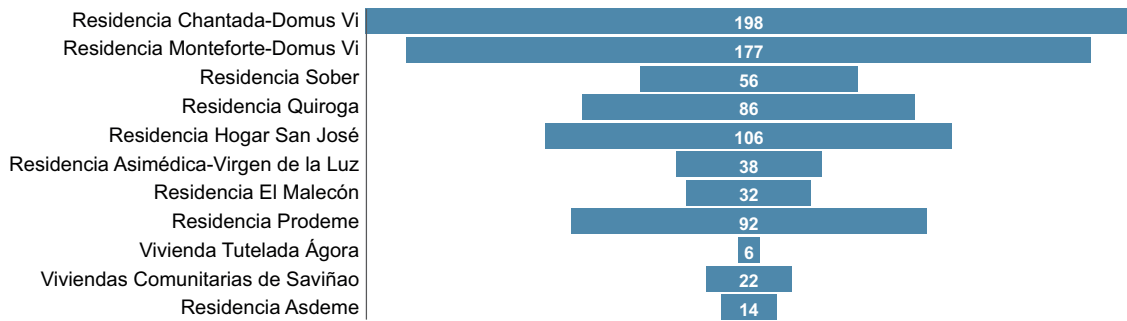


Figura 1. Número de residentes por centro geriátrico.

levemente superior a la global.^{9,10} A pesar de las limitaciones de este estudio, como el pequeño tamaño de la muestra que hace imposible realizar inferencias, en estos momentos de incertidumbre es necesaria la difusión de datos veraces que aumenten progresivamente el conocimiento acerca de COVID-19.

Conclusiones

Nuestros resultados indicaron una baja incidencia de casos de COVID-19 registrados en los centros de salud social, quizá por el confinamiento temprano, la dispersión de la población, el manejo combinado entre el hospital y la atención sociosanitaria, así como el traslado de los pacientes solo por motivos esenciales.

El perfil del paciente COVID-19 que ingresó al Hospital Público de Monforte fue similar al documentado en la literatura; la mayor mortalidad se debió principalmente a la comorbilidad significativa y a la edad avanzada. Se destaca la baja incidencia de casos de COVID-19 registrados en los centros de salud social del Distrito Sanitario de Monforte de Lemos. Entre las razones principales se encuentran el trabajo multidisciplinario y la atención centrada en el paciente, que se realiza de forma transversal entre el entorno hospitalario y el residencial; además de la realización exhaustiva de la prueba de PCR en los residentes y trabajadores de los centros geriátricos. Otros factores que influyeron en la baja incidencia de casos son la dispersión geográfica de la población del distrito y el decreto del estado de alarma y confinamiento antes de casos documentados en la región.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *JAMA*. 2020;323:707-708. DOI:10.1001/jama.2020.0757
2. López-Reboiro M, Sardiña-González C, López-Castro J. COVID-19 y Argumentum ad ignorantiam o "no todo vale". *Rev Clin Esp. Rev Clin Esp*. 2020 May 4. DOI: 10.1016/j.rce.2020.04.01
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-513.
4. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
5. Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020;12:6049-6057.
6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.
7. Sánchez-Duque JA, Arce-Villalobos LR, Rodríguez-Morales AJ. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Latin America: Role of primary care in preparedness and response. *Aten Primaria*. 2020;52:369-372.
8. López Castro J. COVID-19 and thrombosis: Beyond a casual association. *Med Clin (Barc)*. 2020.
9. Wang X, Fang X, Cai Z, Wu, X., Gao, X., Min, J. et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. *Research (Wash D C)*. 2020;2020:2402961.
10. Jan H, Faisal S, Khan A, Khan S, Usman H, Liaqat R, et al. COVID-19: Review of epidemiology and potential treatments against 2019 novel coronavirus. *Discoveries (Craiova)*. 2020;8:e108.

Síntomas de ansiedad, depresión y conductas de autocuidado durante la pandemia de COVID-19 en la población general

Oscar Galindo-Vázquez,^{1*} Mónica Ramírez-Orozco,² Rosario Costas-Muñiz,³
Luis A. Mendoza-Contreras,¹ Germán Calderillo-Ruiz⁴ y Abelardo Meneses-García⁵

¹Instituto Nacional de Cancerología, Servicio de Psicooncología, Ciudad de México, México; ²Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Psicología, Ciudad de México, México; ³Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Nueva York, Estados Unidos; ⁴Instituto Nacional de Cancerología, Subdirección de Medicina Interna, Ciudad de México, México; ⁵Instituto Nacional de Cancerología, Dirección General, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La pandemia por COVID-19 puede tener consecuencias psicosociales importantes en la población. **Objetivo:** Determinar los niveles de síntomas de ansiedad, depresión y conductas de autocuidado durante la pandemia de COVID-19 en población general. **Método:** Encuesta en línea distribuida durante tres semanas mediante muestreo no probabilístico. Se empleó el Cuestionario sobre la Salud del Paciente PHQ-9, la Escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada GAD-7 y la Escala análoga visual de conductas de autocuidado. Se realizaron análisis descriptivos y de comparación entre los grupos con ansiedad y depresión. **Resultados:** Se incluyeron 1508 participantes, 20.8 % presentó síntomas de ansiedad grave y 27.5 %, síntomas de depresión grave. Ser mujer, soltero(a) no tener hijos, presentar comorbilidad médica y antecedentes de atención a la salud mental estuvieron relacionados con la presencia de mayores niveles de síntomas de ansiedad y depresión; 66 a 80 % de la población cumplía con las recomendaciones de autocuidado. Se identificó la necesidad de recibir atención de salud mental. **Conclusión:** Se observó mayor número de individuos con síntomas de ansiedad y depresión moderadas a graves que en otras pandemias. Los efectos psicológicos de la pandemia de COVID-19 se consideran un problema de salud mental pública emergente, por lo que se recomienda la implementación de programas para su atención.

PALABRAS CLAVE: Ansiedad. COVID-19. Depresión. Pandemia.

Symptoms of anxiety, depression and self-care behaviors during the COVID-19 pandemic in the general population

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic can have important psychosocial consequences in the population. **Objective:** To determine the levels of anxiety, depression and self-care symptoms during the COVID-19 pandemic in the general population. **Method:** Online survey distributed over three weeks using a non-probability sampling. The PHQ-9 Patient Health Questionnaire, the GAD-7 Generalized Anxiety Disorder Scale and Visual analog scale for self-care behaviors were used. Between-group (anxiety and depression) descriptive and comparison analyses were carried out. **Results:** Out of 1508 included participants, 20.8% had symptoms of severe anxiety, while 27.5% showed symptoms of severe depression. Being a woman, being single, having no children, having medical comorbidities and a history of mental health care were risk factors for developing symptoms of anxiety and depression; 66 to 80 % of the population complied with self-care recommendations. A need for receiving mental health care was identified in our study population. **Conclusion:** A larger number of individuals with moderate to severe

Correspondencia:

*Oscar Galindo-Vázquez

E-mail: psigalindo@yahoo.com.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 07-05-2020

Fecha de aceptación: 22-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000266

Gac Med Mex. 2020;156:298-305

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

anxiety and depression symptoms were observed than in other pandemics. COVID-19 pandemic psychological effects are considered an emerging public health problem, and implementation of programs for their care is therefore recommended.

KEY WORDS: Anxiety. COVID-19. Depression. Pandemic.

Introducción

La pandemia por COVID-19 ha traído no solo el riesgo de contagios y muertes por infección, sino también efectos psicológicos importantes.¹ Se conoce que los factores psicológicos desempeñan un papel vital en el éxito de las estrategias de salud pública utilizadas para controlar epidemias y pandemias; así como en la comunicación de riesgos, vacunación y terapia antiviral, prácticas de higiene y distanciamiento social.²⁻⁴

Se ha reportado que las pandemias, como la del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), son situaciones estresantes que amenazan la salud física y el bienestar psicológico, además de causar interrupciones en las funciones interpersonales y la percepción de que el contagio es relativamente incontrolable aun cuando se lleven a cabo medidas que reducen el riesgo (por ejemplo, usar mascarillas, evitar aglomeraciones).⁵

En los brotes virales, una persona con ansiedad grave puede malinterpretar dolores musculares benignos o tos como signos de infección, así como presentar comportamientos desadaptativos como lavarse las manos compulsivamente, retraimiento social y realizar compras de pánico, que pueden tener consecuencias negativas para el individuo y su comunidad. Por ejemplo, la sensación de urgencia por productos necesarios para la cuarentena puede llevar a gastar demasiado en el almacenamiento de recursos y perjudicar a la comunidad, la cual necesita dichos recursos para otros fines, incluida la atención médica.³ Por otra parte, las personas que se consideran con bajo riesgo de infección es poco probable que cambien su comportamiento y sigan las recomendaciones de distanciamiento social, con el consecuente impacto negativo en los esfuerzos por mitigar la propagación del virus.

En relación con los síntomas psicológicos reportados, en 21.3 % de 7143 estudiantes universitarios expuestos a COVID-19 se identificó ansiedad leve; en 2.7 %, ansiedad moderada y en 0.9 %, ansiedad grave. Vivir en áreas urbanas y con los padres fueron factores protectores contra la ansiedad. Tener familiares o conocidos infectados de COVID-19, situación económica inestable y retrasos en las actividades académicas se asociaron a mayor ansiedad ($p < 0.001$). El

apoyo social se correlacionó negativamente con el nivel de ansiedad ($p < 0.001$).¹

Después de un mes de recuperación, en 35 % de 180 sobrevivientes de SARS se identificaron síntomas de ansiedad y/o depresión moderados a graves o graves. Los trabajadores de la salud o quienes tenían familiares fallecidos por SARS fueron más propensos a desarrollar niveles altos de angustia.⁶

Al comparar a trabajadores de la salud hospitalarios ($n = 82$) durante el pico de la epidemia y personal del hospital que se recuperó de SARS ($n = 97$), se identificó que ambos grupos presentaron el mismo nivel de preocupación de infectar a otros (especialmente a los miembros de su familia). Los trabajadores tenían más miedo relacionado con la infección; en los sobrevivientes, el miedo relacionado con el SARS se correlacionó con síntomas de estrés postraumático; además, manifestaron preocupación por otros problemas de salud y la discriminación ($p < 0.05$).⁷ Las personas que han experimentado emergencias de salud pública tienen diversos grados de estrés, incluso después de que el evento ha terminado o se han recuperado y egresado del hospital.^{6,8}

Teniendo en cuenta los límites de interacción social y las medidas de confinamiento, los servicios de salud mental han adoptado el uso de líneas directas, plataformas de aplicaciones móviles, internet y redes sociales para compartir estrategias para lidiar con el estrés,⁹ así como para evaluar el impacto psicosocial en la población expuesta. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue determinar los niveles de síntomas de ansiedad y de depresión, así como conductas de autocuidado durante la pandemia de COVID-19 en población general.

Método

Se realizó un estudio no experimental, transversal,¹⁰ para el cual se realizó una encuesta en línea mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia; se incluyeron 1508 participantes, hombres y mujeres de México y el extranjero. Como criterios de inclusión se consideró edad mínima de 12 años y saber leer y escribir. Los individuos con deterioro cognitivo que les impidiera contestar la encuesta fueron excluidos y fueron eliminados de la investigación quienes durante

o después del llenado de la encuesta decidieron no continuar participando.

Se diseñó una cédula de identificación que incluía datos sociodemográficos y clínicos. Se emplearon los siguientes instrumentos de evaluación:

- *Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9)*. El PHQ-9 (Patient Health Questionnaire-9), desarrollado por Kroenke *et al.* en 2001,¹¹ es una herramienta de tamizaje que evalúa la posible presencia de trastorno depresivo mayor y la gravedad de los síntomas de depresión. Su estructura es unidimensional, cuenta con nueve reactivos basados en los criterios del DSM IV TR (Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition, Text Revision) y un alfa de Cronbach global de 0.89. Fue validado en la población mexicana,* con una consistencia interna de 0.86 y una varianza explicada de 47 %.
- *Escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7, Generalized Anxiety Disorder-7)*. Desarrollada por Spitzer *et al.* en 2006,¹² se trata de una herramienta de tamizaje que evalúa la presencia de posible trastorno de ansiedad generalizada. Cuenta con una estructura unidimensional de siete reactivos basados en los criterios del DSM IV TR, que explican 63 % de la varianza y un alfa de Cronbach global de 0.92. Fue validada en población mexicana,* con una consistencia interna de 0.88 y una varianza explicada de 57.72 %.
- *Escala visual análoga de conductas de autocuidado*. Las conductas se valoraron mediante una escala visual análoga de 10 puntos, en la que 0 significa “para nada sigo la recomendación” y 10, “sigo la recomendación todo el tiempo”, que especifican cómo los individuos realizaban las estrategias de autocuidado.

La recolección de la muestra se llevó a cabo del 26 de marzo al 12 de abril de 2020. Por medio electrónico se explicó a cada participante el objetivo de la investigación, procedimiento, confidencialidad de los datos, así como los posibles riesgos y beneficios. Todos los individuos participaron voluntariamente y concedieron su consentimiento por escrito. Los procedimientos de esta investigación cumplieron con las

disposiciones de la Declaración de Helsinki respecto a la investigación en humanos.

Los datos se analizaron con SPSS versión 22.0. Se realizó análisis descriptivo de medidas de tendencia central y dispersión para ilustrar las características demográficas y clínicas, así como análisis univariado para identificar las diferencias entre las variables sociodemográficas y el nivel de los síntomas de ansiedad y depresión. La normalidad de las variables se determinó por medio de la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov ($p < 0.001$), con la que se observó una distribución no normal, por lo que se utilizaron medianas y las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis.¹³ Finalmente, se realizó análisis de correlación de Pearson. Se estableció un valor de $p < 0.05$ como significativo estadísticamente.

Resultados

Como se observa en la Tabla 1, la muestra total estuvo integrada por 1508 participantes, 1123 mujeres y 385 hombres, con edad promedio de 34 años; 61.3 % sin hijos, 50.8 % soltero, 55.2 % con licenciatura, 35.6 % se desempeñaba laboralmente como profesional y 24 % mencionó tener alguna enfermedad crónico-degenerativa.

Se exploraron diferentes áreas comportamentales relacionadas con la contingencia y sus consecuencias psicosociales. La mayoría de los participantes (92 %) refirió que sí se realizaría la prueba para la detección de COVID-19, en tanto que 90 % no contaba en ese momento con algún familiar o amistad con infección por el virus.

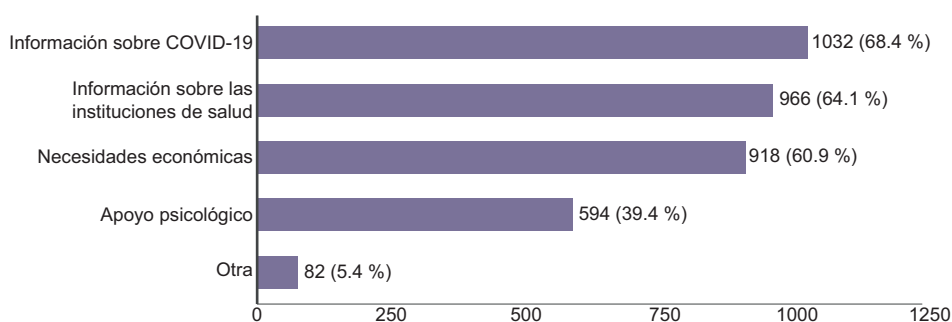
Respecto a las conductas de autocuidado, destacó una adecuada adhesión a las recomendaciones, ya que 80 % cumplía con no asistir a reuniones o sitios conglomerados, 88 % lavaba o desinfectaba sus manos de forma frecuente, 66 % mantenía la distancia recomendada (1.5 a 2 m) y 72 % se quedaba en casa.

En relación con las estrategias de afrontamiento, 41 % se preocupaba poco por enfermar, aproximadamente 15 % se preocupaba de forma frecuente por contagiarse, mientras que 31 % analizaba continuamente sus sensaciones corporales y las interpretaba como síntomas de la enfermedad. La mitad de los participantes usó frecuentemente estrategias de experiencias estresantes pasadas para reducir el miedo y generó una lista de actividades para mantenerse con actividad; el mismo porcentaje aseguró mantener una actitud optimista y objetiva ante la

* Mendoza-Contreras L, Flores-Juárez J, Núñez-Hernández J, Guzmán Saldaña R, Lerma A, Galindo-Vázquez O. Propiedades psicométricas del Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9) y de la Escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7) en población general mexicana. México: Servicio de Psicooncología, Instituto Nacional de Cancerología; 2020. Documento no publicado.

Tabla 1. Características de los individuos encuestados en relación a síntomas depresión y ansiedad ante la pandemia de COVID-19 (n = 1508)

Edad (años)			\bar{X} = 34.46, rango 18-82		
	n	%		n	%
Sexo			Escolaridad		
Mujer	1123	74.5	Educación básica	34	2.3
Hombre	385	25.5	Bachillerato	209	13.9
			Licenciatura	833	55.2
Pais			Posgrado	406	26.9
México	1421	94.2	Otro	26	1.7
Otro	87	5.8			
Estado civil			Ocupación		
Soltero	817	54.2	Hogar	58	5.8
Casado	397	26.3	Estudiante	256	25.6
Viudo	17	1.1	Empleado	254	25.4
Divorciado o separado	111	7.4	Desempleado	48	4.8
Unión libre	157	10.4	Profesional	356	35.6
Otro	9	0.6	Jubilado	27	2.7
Paternidad			Residencia en México (n = 1426)		
Sí	583	38.7	Ciudad de México	688	42.8
No	925	61.3	Estado de México	265	18.6
			Otros estados	473	33.2
Comorbilidad médica (n = 417)			Enfermedad		
Hipertensión	85	20.4	Sí	400	26.5
Diabetes	43	10.3	No	1108	73.5
Cáncer	29	7.0	Seguro médico		
Depresión	75	18	Sí	1035	68.6
Ansiedad	116	27.8	No	473	31.4
Otra	196	47.0	Atención de salud mental previa		
			Sí	929	61.6
			No	579	38.4

**Figura 1.** Aspectos percibidos para adaptarse a la pandemia de COVID-19.

situación, así como contar con redes de apoyo para hablar y solucionar problemas (Tabla 2).

En cuanto a las necesidades específicas para enfrentar la problemática de salud actual, 68 % respondió que tener información sobre la enfermedad era indispensable, conocer las instituciones de salud a las que puede acudir y cubrir las necesidades

económicas de subsistencia; 34 % consideró necesario atender el aspecto psicológico (Figura 1).

Las puntuaciones de los síntomas de ansiedad y depresión tuvieron medias de 12.35 y 14.4, respectivamente. Resaltó que 20.8 % presentaba síntomas de ansiedad grave y 27.5 %, de depresión grave (Tabla 3). Se observó que los participantes sin hijos, con

Tabla 2. Afrontamiento y conductas de autocuidado ante la pandemia de COVID-19 en individuos encuestados en relación con síntomas depresión y ansiedad

	Nunca		Pocas veces		Frecuentemente		Casi todo el tiempo		Todo el tiempo	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
¿Con qué frecuencia se preocupa por contagiarse de COVID-19?	7.4	6.9	629	41.7	523	34.7	164	10.9	81	5.4
¿Se encuentra continuamente analizando e interpretando sus sensaciones corporales como síntomas de enfermedad?	329	21.8	704	46.7	340	22.5	84	5.6	51	3.4
¿Se siente frustrado por los efectos que ha tenido COVID-19 en su vida?	207	13.7	585	38.8	436	28.9	185	12.3	95	6.3
Cuando siente miedo, se apoya en las experiencias que ha tenido en situaciones similares para reducir el miedo	140	9.3	361	23.9	437	29.0	365	24.2	205	13.6
Genera una lista de actividades diarias y trata de mantenerme ocupado (a)	138	9.2	302	20.0	390	25.9	390	25.9	288	19.1
Mantiene una actitud optimista y objetiva ante la situación	20	1.3	134	8.9	423	28.1	521	34.5	410	27.2
Cuenta con alguien en quien puede apoyarse o con quien puede hablar de sus problemas	40	2.7	200	13.3	244	16.2	341	22.6	683	45.3
	Puntuación en la escala visual análoga									
	0-1		2-3		4-5		6-7		8-10	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
¿Qué tanto ha seguido las siguientes recomendaciones?										
- No asistir a reuniones sociales o sitios conglomerados	44	2.9	44	2.9	82	5.4	92	6.8	1236	82.0
- Lavarse o desinfectarse las manos con frecuencia	10	0.7	12	0.8	40	2.7	97	6.4	1349	89.4
- Mantenerse al menos 1.5 m de distancia de otras personas	64	4.3	46	3.3	167	11.1	225	26.3	1006	66.8
- Quedarse en casa	97	6.5	49	3.3	120	7.9	123	8.8	1109	73.0

Tabla 3. Nivel de ansiedad y depresión derivadas de la pandemia de COVID-19

Ansiedad			Depresión		
Nivel	n	%	Nivel	n	%
Mínima	525	34.8	Mínima	598	39.7
Leve	253	16.8	Leve	337	22.3
Moderada	416	27.6	Moderada	158	10.5
Grave	314	20.8	Grave	415	27.5
Total	1508	100.0	Total	1508	100.0

enfermedad médica y antecedentes de atención a la salud mental presentaban mayores niveles de depresión y ansiedad ($p < 0.001$). Específicamente el sexo femenino reportó mayores niveles de ansiedad y los individuos solteros, mayores niveles de depresión ($p < 0.001$) (Tablas 4 y 5).

Cabe destacar que puede existir variabilidad en los datos de cada país, pues la encuesta se efectuó en diferentes momentos de acuerdo con la fase epidemiológica de cada nación. A pesar de lo cual, 88.4 % de los participantes consideró que experimentará repercusiones negativas en su economía individual.

Se identificó una correlación positiva, de magnitud media y estadísticamente significativa (r de Pearson = 0.721, $p < 0.001$), entre los niveles de los síntomas de depresión y ansiedad.

Discusión

Las principales estrategias para combatir el contagio por coronavirus COVID-19 implican conductas de autocuidado, las cuales deberían abordarse desde la perspectiva psicológica ya que requieren la modificación o implementación de conductas en las personas que aparentemente no tienen un reforzador inmediato, lo cual complica su ejecución.

Tabla 4. Comparación de variables sociodemográficas de los participantes con síntomas de ansiedad (n = 1508)

Variable	Puntuación GAD-7										p
	Mínima		Leve		Moderada		Grave		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo											
Mujer	352	67	199	78.7	316	76	256	81.5	1123	74.5	< 0.001
Hombre	173	33	54	21.3	100	24	58	18.5	385	25.5	
Paternidad											
Sí	223	42.5	98	38.7	158	38	104	33.1	583	38.7	0.008
No	302	57.5	155	61.3	258	62	210	66.9	925	61.3	
Estado civil											
Soltero	268	51	142	56.1	215	51.7	192	61.1	817	54.2	0.151
Casado	145	27.6	71	28.1	112	26.9	69	22.0	397	26.3	
Viudo	9	1.7	3	1.2	4	1.0	1	0.3	17	1.1	
Divorciado/separado	40	7.6	19	7.5	28	6.7	24	7.6	111	7.4	
Unión libre	60	11.4	17	6.7	54	13	26	8.3	157	10.4	
Otro	3	0.6	1	0.4	3	0.7	2	0.6	9	0.6	
Enfermedad											
Sí	105	20	58	22.9	105	25.2	132	42	400	26.5	< 0.001
No	420	80	195	77.1	311	74.8	182	58	1108	73.5	
Vivienda											
Ciudad de México	237	48	122	50.6	178	45.3	151	50.7	688	48.2	0.645
Estado de México	87	17.6	45	18.7	75	19.1	58	19.5	265	18.6	
Otro estado	170	34.4	74	30.7	140	35.6	89	29.9	473	33.2	
Seguro médico											
Sí	348	66.3	180	71.1	278	66.8	229	72.9	1035	68.6	0.120
No	177	33.7	73	28.9	138	33.2	85	27.1	473	31.4	
Atención de salud mental previa											
Sí	265	50.5	155	61.3	274	65.9	235	74.8	929	61.6	< 0.001
No	260	49.5	98	38.7	142	34.1	79	25.2	579	34.8	

GAD-7 = Generalized Anxiety Disorder-7.

Se identificaron mayores niveles de ansiedad y depresión que los reportados en las pandemias de SARS e influenza, lo que denota mayor efecto en la salud mental de la población general. El sexo femenino, no tener hijos, estado civil soltero, comorbilidad médica y antecedentes de atención a la salud mental coincidieron con las variables indicadas en literatura como relacionadas con la presencia de mayores síntomas psicológicos; adicionalmente, se identificaron las preocupaciones económicas, las repercusiones de la pandemia en la vida diaria y el retraso académico.¹ El 26.5 % de la muestra reportó una enfermedad médica, principalmente de índole cardiometabólica, lo que significa que este grupo tiene mayor riesgo de enfermar gravemente de COVID-19¹⁴ y durante la pandemia pudiera enfrentarse a dificultades para obtener el tratamiento adecuado.⁹

Una posible explicación de los niveles altos de ansiedad y depresión es la alta exposición a información

acerca de COVID-19, que Avitney relaciona con la exposición constante a titulares de noticias abrumadoras e información errónea.¹⁵

Se identificó la necesidad de información general acerca de las instituciones de salud a las que se puede acudir, así como la preocupación por los efectos de la pandemia de COVID-19 en la economía. La inestabilidad o disminución del ingreso familiar ha sido identificada como un factor significativo en la ansiedad durante la crisis.¹⁶

Aun cuando en el presente estudio se registró adherencia aceptable a las recomendaciones sanitarias, 5.8 % no evitaba reuniones, 7.4 % no guardaba la distancia adecuada entre personas y 9.8 % continuaba saliendo de casa, situación que conlleva repercusiones en la salud pública, pues la diseminación y el contagio del virus se incrementan en la medida en que no se cumplen las estrategias de confinamiento y distanciamiento social.

Tabla 5. Comparación de variables sociodemográficas entre participantes con síntomas de depresión (n = 1508)

Variable	Puntuación PHQ-9										p
	Mínima		Leve		Moderada		Grave		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo											
Mujer	429	71.7	247	73.3	127	80.4	320	77.1	1123	74.5	0.024
Hombre	169	28.3	90	26.7	31	19.6	95	22.9	385	25.5	
Paternidad											
Sí	285	47.7	124	36.8	51	32.3	123	29.6	583	38.7	< 0.001
No	313	52.3	213	63.2	107	67.7	292	70.4	925	61.3	
Estado civil											
Soltero	274	45.8	175	51.9	95	60.1	273	65.8	817	54.2	< 0.001
Casado	196	32.8	94	27.9	39	24.7	68	16.4	397	26.3	
Viudo	10	1.7	1	0.3	0	0.0	6	1.4	17	1.1	
Divorciado/separado	45	7.5	23	6.8	9	5.7	34	8.2	111	7.4	
Unión libre	69	11.5	42	12.5	14	8.9	32	7.7	157	10.4	
Otro	4	0.7	2	0.6	1	0.6	2	0.5	9	0.6	
Enfermedad											
Sí	117	19.6	80	23.7	46	29.1	157	37.8	400	26.5	< 0.001
No	481	80.4	257	76.3	112	70.9	258	62.2	1108	73.5	
Vivienda											
Ciudad de México	278	48.7	149	47.2	67	46.5	194	49.1	688	48.2	0.173
Estado de México	95	16.6	54	17.1	39	27.1	77	19.5	265	18.6	
Otro estado	198	34.7	113	35.8	38	26.4	124	31.4	473	33.2	
Seguro médico											
Sí	421	70.4	232	68.8	113	71.5	269	64.8	1035	68.6	0.100
No	177	29.6	105	31.2	45	28.5	146	35.2	473	31.4	
Atención de salud mental previa											
Sí	296	49.5	224	66.5	106	67.1	303	73	929	61.6	< 0.001
No	302	50.5	113	33.5	52	32.9	112	27	579	38.4	

PHQ-9 = Patient Health Questionnaire-9.

Finalmente, si bien se identificaron adecuadas estrategias psicológicas para afrontar la pandemia de COVID-19, la mitad de los participantes no contaba con dichas herramientas ni condiciones para adaptarse a la situación, por lo que es necesario enfocarse en las necesidades particulares de la población y cubrirlas para ayudar a mejorar las estrategias de afrontamiento. El 24 % de los participantes consideró necesario recibir atención de salud mental, sin embargo, 72 % no disponía de algún servicio de atención a distancia, ya fuera telefónicamente o en línea.

Es relevante considerar recomendaciones como las reportadas por Li⁹ respecto a que la población expuesta a COVID-19 se puede clasificar en cuatro niveles:

1. Personas más vulnerables a problemas de salud mental, como pacientes hospitalizados con infección confirmada o condición física grave, profesionales de salud de primera línea y personal administrativo.

2. Pacientes aislados y en clínicas con síntomas de infección atípica.
3. Individuos con contactos nivel 1 y 2, es decir, miembros de la familia, colegas, amigos y rescatistas.
4. Personas afectadas por las medidas de prevención y control de epidemias, las personas susceptibles y población general.

Entre las limitaciones debe destacarse que la muestra se recolectó por conveniencia y que se utilizó un diseño de investigación transversal, por lo que se sugiere hacer un seguimiento prospectivo, lo cual permitirá observar cambios en los síntomas y las medidas de seguridad conforme la situación de salud pública se modifica.

Conclusiones

Los problemas de salud mental en la población general durante la pandemia de COVID-19 representan

un reto para el sistema de salud pública, por lo que se requieren intervenciones psicosociales válidas y confiables para identificar oportunamente la aparición e intensidad de los síntomas de depresión y ansiedad, así como para evaluar los efectos de las intervenciones psicosociales clínicas y comunitarias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los participantes referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Cao W, Fang Z, Hou G, Han M, Xu X, Dong J, et al. The psychological impact of the COVID-19 epidemic on college students in China. *Psychiatry Res.* 2020;287:112934.
2. Taylor S, Asmundson GJ. *Treating health anxiety: a cognitive-behavioral approach.* EE. UU.: Guilford; 2004.
3. Asmundson GJ, Taylor S. How health anxiety influences responses to viral outbreaks like COVID-19: what all decision-makers, health authorities, and health care professionals need to know. *J Anxiety Disord.* 2020;71:102211.
4. Wheaton MG, Abramowitz JS, Berman NC, Fabricant LE, Olatunji BO. Psychological predictors of anxiety in response to the H1N1 (swine flu) pandemic. *Cognit Ther Res.* 2012;36:210-218.
5. Gan Y, Liu Y, Zhang Y. Flexible coping responses to severe acute respiratory syndrome-related and daily life stressful events. *Asian J Soc Psychol.* 2004;7:55-66.
6. Cheng SK, Wong CW, Tsang J, Wong KC. Psychological distress and negative appraisals in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Psychol Med.* 2004;34:1187-1195.
7. Ho SM, Kwong-Lo RS, Mak CW, Wong JS. Fear of severe acute respiratory syndrome (SARS) among health care workers. *J Consulting Clin Psychol.* 2005;73:344-349.
8. Fan F, Long K, Zhou Y, Zheng Y, Liu X. Longitudinal trajectories of post-traumatic stress disorder symptoms among adolescents after the Wenchuan earthquake in China. *Psychol Med.* 2015;45:2885-2896.
9. Li W, Yang Y, Liu ZH, Zhao YJ, Zhang Q, Zhang L, et al. Progression of mental health services during the COVID-19 outbreak in China. *Int J Biol Sci.* 2020;16:1732-1738.
10. Babbie E. *Fundamentos de la investigación social.* México: International Thomson; 2000.
11. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med.* 2001;16:606-613.
12. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166:1092-1097.
13. Juárez F, Villatoro J, López E. *Apuntes de estadística inferencial.* México: Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente; 2002.
14. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. EE. UU.: *Enfermedad del coronavirus 2019*; 2020.
15. Ayittey FK, Ayittey MK, Chiwero NB, Kamasah JS, Dzuvoor C. Economic impacts of Wuhan 2019-nCoV on China and the world. *J Med Virol.* 2020;92.
16. Liu ZF. A study on the relationship between adverse family experiences in childhood and emotional and anxiety disorders. *Dalian Medical University*; 2013.

El ventilador mecánico como recurso divisible ante la pandemia de COVID-19

Gilberto F. Vázquez-de Anda,^{1*} Manuel Ruíz-de Chávez,² Ana I. Pérez-Castañeda,³ Pamela Vázquez-Moreno,⁴ Juan C. Dávila-Fernández⁵ y Ma. Guadalupe Delaye-Aguilar⁶

¹Universidad Autónoma del Estado de México, Estado de México; ²Academia Nacional de Medicina de México, Ciudad de México; ³Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Psicología, Estado de México; ⁴Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey, Escuela de Ciencias Sociales y Gobierno, Nuevo León; ⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona 1, Unidad de Cuidados Intensivos, Oaxaca; ⁶Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Humanidades, Estado de México. México

Resumen

COVID-19, cuyo agente causal es un nuevo tipo de coronavirus denominado SARS-CoV-2, ha provocado la pandemia más grave en los últimos 100 años. La afección es principalmente respiratoria y hasta 5 % de los pacientes desarrolla enfermedad crítica, lo cual ha producido una enorme presión sobre los sistemas de salud de los países afectados. Principalmente se ha observado alta demanda de atención en las unidades de cuidados intensivos y de recursos de atención vital. De ahí la necesidad de redistribuir los recursos en medicina crítica, con énfasis en la justicia distributiva, la cual establece atender al mayor número de personas y salvar el mayor número de vidas. Un principio estriba en asignar los recursos a pacientes con mayores expectativas de vida. Se ha dado por hecho que el ventilador mecánico es un bien indivisible; sin embargo, técnicamente es posible la ventilación mecánica simultánea a más de un paciente con COVID-19. La acción de compartir el ventilador no está exenta de riesgos, pero prevalecen los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia. Conforme la justicia distributiva, al ser un bien divisible, el ventilador mecánico puede ser compartido, sin embargo, cabe preguntarse si esta acción es éticamente correcta.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Pandemia. SARS-COV-2. Ventilación mecánica. Bioética.

Mechanical ventilator as a shared resource for the COVID-19 pandemic

Abstract

COVID-19, the causative agent of which is a new type of coronavirus called SARS-CoV-2, has caused the most severe pandemic in the last 100 years. The condition is mainly respiratory, and up to 5% of patients develop critical illness, a situation that has put enormous pressure on the health systems of affected countries. A high demand for care has mainly been observed in intensive care units and critical care resources, which is why the need to redistribute resources in critical medicine emerged, with an emphasis on distributive justice, which establishes the provision of care to the largest number of people and saving the largest number of lives. One principle lies in allocating resources to patients with higher life expectancy. Mechanical ventilator has been assumed to be an indivisible asset; however, simultaneous mechanical ventilation to more than one patient with COVID-19 is technically possible. Ventilator sharing is not without risks, but the principles of beneficence, non-maleficence and justice prevail. According to distributive justice, being a divisible resource, mechanical ventilator can be shared; however, we should ask ourselves if this action is ethically correct.

KEY WORDS: COVID-19. Pandemic. SARS-COV-2. Mechanical ventilator. Bioethics.

Correspondencia:

*Gilberto F. Vázquez-de Anda
E-mail: gf_vazquez@hotmail.com

Fecha de recepción: 02-06-2020

Fecha de aceptación: 25-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000352

Gac Med Mex. 2020;156:306-310

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La actual pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha puesto de manifiesto la limitación de los sistemas de salud para proporcionar una atención adecuada a la población que ha contraído este virus.¹ Ha sido tal la presión en las áreas clínicas, especialmente las de medicina crítica, que se han emitido recomendaciones, con base en el precepto de justicia distributiva, para la adecuada administración de recursos en medicina crítica y así atender al mayor número de personas y salvar, en lo posible, el mayor número de vidas humanas.²⁻⁴ En este sentido y bajo este precepto, la distribución justa y equitativa de los recursos limitados ante una demanda al alza en medicina crítica ha sido uno de los retos más apremiantes por lograr en la presente pandemia.⁵

A pesar de las recomendaciones de óptima distribución y administración de recursos, se observó escasez de ventiladores en los primeros países donde se propagó la pandemia, debido a la alta demanda de pacientes con insuficiencia respiratoria.⁶ Ante la incapacidad de aminorar el flujo de pacientes, fue necesario clasificarlos mediante un proceso de triaje, cuyo objetivo es destinar los recursos a los individuos con mayores posibilidades de sobrevivir, con lo cual el personal de salud enfrenta un conflicto ético⁶ y se evidencia la incapacidad del sistema de salud de cumplir con la justicia distributiva.¹

Bajo este contexto, el Consejo de Salubridad General de México, a través del Comité de Ética de la Comisión Consultiva Científica, reunió a un grupo de expertos y vocales que emitieron la *Guía bioética para asignación de recursos limitados de medicina crítica en situación de emergencia*.² El objetivo de este documento es proporcionar criterios para orientar la toma de decisiones de triaje cuando una emergencia de salud pública genera una demanda en los recursos de medicina crítica que no es posible satisfacer. Ante un escenario como el anterior, en la Guía se establece que "...los bienes escasos son aquellos cuya demanda, en determinado contexto de atención, sobrepasa el número en existencia de bienes por repartir...".² A su vez, se menciona que estos pueden ser clasificados en divisibles e indivisibles. Los primeros son "aquellos que por su naturaleza pueden ser segmentados y proveer una fracción de su utilidad original a un grupo de pacientes determinado (por ejemplo, la pastilla de un medicamento puede ser cortada en dos y cada paciente solo recibe la mitad

del beneficio terapéutico..."). Los segundos (los bienes escasos indivisibles), como su nombre lo indica, son aquellos que "...por su naturaleza no se pueden segmentar y solo un paciente se puede beneficiar de ellos en determinado momento", por ejemplo, la máquina de diálisis. En este sentido, la comunidad médica por lo general considera a los ventiladores mecánicos entre estos últimos.

Dicho lo anterior, se da por entendido que los bienes divisibles no generan un conflicto ético al compartirlos entre pacientes en un momento de emergencia.²⁻⁴ Sin embargo, para los investigadores de este artículo persiste la pregunta de si un ventilador mecánico es un bien indivisible.

La neumonía por COVID-19 y sus consecuencias en el intercambio de gases de los pacientes con ventilación mecánica

Ha sido más que evidente que SARS-CoV-2 es de alta contagiosidad: la tasa de letalidad global es de 6.7 %. Aunado al gran número de infectados, 5 % de los pacientes ha requerido atención en cuidados intensivos y ventilación mecánica, proporción suficiente que ha generado escasez de recursos en las áreas de medicina crítica, principalmente de ventiladores mecánicos.⁶

SARS-CoV-2 produce la enfermedad denominada COVID-19, que afecta el sistema respiratorio en cinco formas bien delimitadas de presentación, desde una forma asintomática o con síntomas leves en 80 % de la población, hasta una forma crítica en 5 % de los casos. La forma grave se observa en 15 % de los pacientes como una neumonía cuyas manifestaciones clínicas son tos, fiebre, disnea e hipoxemia.⁷

Se ha documentado que la presentación clínica de la insuficiencia respiratoria producida por COVID-19 es la hipoxemia progresiva que, en el transcurso de tres a cinco días, puede evolucionar a deterioro severo de la función respiratoria, cuya atención requiere ventilación mecánica y cuidados intensivos.⁵⁻⁷ La expresión más crítica de la enfermedad se asocia con 80 % de mortalidad en los pacientes que la presentan.

El ventilador mecánico como un bien indivisible en COVID-19

El ventilador mecánico es un dispositivo médico cuya principal función es mantener un adecuado

intercambio de gases en los pacientes incapacitados para ello.⁸ Hasta el momento no existe un tratamiento específico de COVID-19,⁷ sin embargo, la ventilación mecánica es una de las principales estrategias para contrarrestar los efectos deletéreos de la insuficiencia respiratoria observada en esta enfermedad.

Contrario a lo que se busca con la justicia distributiva en casos de pandemia, la ventilación mecánica en COVID-19 ha sido usada como una medida paliativa, ya que solo restablece el intercambio de gases mientras transcurre la evolución natural de la enfermedad en un solo paciente.^{2,7} Recientemente fue publicada una opinión de expertos acerca de la factibilidad técnica de compartir simultáneamente un ventilador.⁸⁻¹⁰

El ventilador mecánico como bien divisible para ser compartido en el mismo ciclado

El 24 de marzo del presente año, el Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad de Columbia, en Estados Unidos, publicó un protocolo de atención para ventilación compartida: *Ventilator sharing protocol: Dual-patient ventilation with a single mechanical ventilator for use during critical ventilator shortages*.¹¹ En este documento se describen las indicaciones clínicas y condiciones mediante las cuales dos pacientes pueden compartir un ventilador; se detallan los riesgos y beneficios a los cuales se someterán los pacientes durante el tiempo que permanezcan bajo ventilación compartida y con suficientes medidas de seguridad para que los eventos que sucedan a un paciente no afecten al otro.

Diversos grupos han analizado la posibilidad técnica, estableciendo algunas consideraciones, del uso de un ventilador para dos pacientes como última medida en caso de carencia de ventiladores mecánicos.⁸⁻¹² En contraste, asociaciones científicas de Estados Unidos emitieron un consenso en el cual no recomiendan el uso de la ventilación compartida;^{13,14} señalan la preocupación de que se pierdan dos vidas con la intención de salvar una vida, dando por hecho que el paciente que acepta compartir el ventilador puede resultar con daño y fallecer.¹⁴ A mediados de abril, la Food and Drug Administration de Estados Unidos autorizó el uso de un dispositivo de bajo costo diseñado por la Universidad de Yale para ser instado en un ventilador mecánico y proporcionar ventilación segura al mismo tiempo a dos pacientes con COVID-19 (manteniendo las indicaciones y recomendaciones para el caso).¹¹

Ahora bien, enlazando este tema con los tipos de bienes en medicina crítica ante la pandemia por COVID-19, la ventilación asistida compartida ha sido aplicada en más de una ocasión tanto en medicina como en otras situaciones, por citar un ejemplo, en el buceo: ante la eventualidad de que un buzo se quede sin aire, un segundo buzo puede compartir su tanque de aire y ambos subir a la superficie de manera eficiente y con un grado razonable de seguridad. En medicina, el mejor ejemplo es la ventilación de boca a boca o boca-mascarilla, ejercicio ampliamente aceptado en los procedimientos de soporte básico y de soporte avanzado de vida, en el cual un sujeto proporciona ventilación con presión positiva, mediante su propia respiración, a otro que presenta un paro respiratorio o cardiorrespiratorio (el llamado “beso de la vida”). Es importante resaltar que este tipo de apoyo es temporal mientras se restablece la ventilación espontánea o, en su defecto, se sustituye por un ventilador mecánico. En ambos ejemplos, no compartir la ventilación tendría resultados inmediatos funestos.

Bajo el supuesto de que las unidades receptoras de pacientes con COVID-19 cuentan con un protocolo para compartir ventiladores en caso de que no se encuentren disponibles para pacientes con insuficiencia respiratoria grave por esta enfermedad, el siguiente ejemplo expone los preceptos de la justicia distributiva: no se dispone de un ventilador mecánico para un paciente con COVID-19 confirmada (paciente 1), cuya condición respiratoria se ha deteriorado a tal grado que el suplemento de oxígeno suministrado no es suficiente para paliar la hipoxemia y que si bien no se encuentra en una condición terminal, evidentemente requiere intubación endotraqueal, sedoanalgesia y apoyo mecánico ventilatorio. De acuerdo con las guías de disponibilidad de recursos,² es necesario evaluar a los pacientes que se encuentra con ventilación mecánica y, de acuerdo con el triaje, determinar a quien se le va a retirar el recurso (ventilador) para otorgárselo a ese primer paciente. ¿Qué opciones tiene el equipo de triaje para este caso?

1. El paciente 1 se encuentra en las mismas condiciones de enfermedad que los pacientes ventilados, por lo cual el comité de triaje decide mitigar el sufrimiento con la administración de sedación paliativa, con la posibilidad de que el paciente presente paro respiratorio, ya sea por la insuficiencia respiratoria, la sedación paliativa o ambas. El resultado final, el paciente fallece.

2. De acuerdo con diferentes escalas pronósticas (ninguna específica para COVID-19), el equipo de triaje determina retirar el ventilador y proporcionar sedación paliativa a un paciente que muestra una puntuación mayor que denota “mal pronóstico” (paciente 2) para otorgarlo al paciente 1, quien tiene mayores probabilidades de sobrevivir. Es muy probable que el paciente 2 presente paro respiratorio por la insuficiencia respiratoria, la sedación paliativa o ambas. El resultado final: el paciente 1 se mantiene vivo y el paciente 2 fallece.
3. El equipo de triaje determina que el paciente 2 tiene un escenario similar o equiparable al del paciente 1, por lo cual decide ventilar simultáneamente a ambos (situación no descrita en las guías, pero técnicamente posible). El resultado en ese momento es que el paciente 1 recibe el oxígeno y soporte ventilatorio necesario para mitigar el sufrimiento de la insuficiencia respiratoria y contrarrestar los efectos deletéreos de la hipoxemia, con lo cual mejora la oxigenación y la saturación arterial. El paciente 2 mantiene la función pulmonar que presentaba antes de compartir el ventilador. Ambos pacientes ventilados tienen la misma probabilidad de morir (de 60 a 80 %). La medida es temporal en tanto se restablece la función pulmonar de uno o ambos pacientes o se dispone de un ventilador mecánico para separarlos.

Durante la ventilación mecánica con el sistema dual, los pacientes pueden presentar la siguiente evolución:

- a) El paciente 1 fallece por neumonía grave por COVID-19 y el paciente 2 se mantiene con vida con elevada probabilidad de fallecer a pesar de la ventilación mecánica.
- b) El paciente 1 se mantiene con vida, con elevada probabilidad de fallecer a pesar de la ventilación mecánica. El paciente 2 fallece por neumonía grave por COVID-19.
- c) El paciente 1 fallece al igual que el paciente 2. En ambos la causa de muerte es la neumonía grave por COVID-19.
- d) El paciente 1 sobrevive hasta que se restablece su función pulmonar, al igual que el paciente 2.

En el ejemplo, los escenarios a y b muestran uno de los argumentos bioéticos más utilizados bajo el concepto utilitario de que es “mejor” salvar a uno que a ninguno, por lo que es preferible proporcionar apoyo a quien tiene mayores probabilidades de sobrevivir. Mientras que los escenarios c y d muestran que al

compartir un bien divisible existe la posibilidad de que sobreviva uno o ambos pacientes.

La justicia distributiva es un concepto que se aplica en salud pública para emergencias y cuando los recursos limitados deben ser administrados de tal manera que se pueda atender al mayor número de personas y salvar el mayor número de vidas.^{1,2} Conforme este principio, compartir un ventilador mecánico es éticamente correcto ante la falta del recurso durante una emergencia.

La acción de compartir el ventilador mecánico se basa en el concepto igualitario de que cada persona debe ser tratada igual de acuerdo con sus necesidades (igual tratamiento para igual necesidad). Aliviar en ambos pacientes el sufrimiento por la insuficiencia respiratoria los mantiene con vida con igual probabilidad de sobrevivir inmediatamente después de la intubación endotraqueal y al inicio de la ventilación mecánica.¹ Con el cuidado apropiado es posible que los dos pacientes se mantengan con vida hasta encontrar un ventilador mecánico disponible o se resuelva la insuficiencia respiratoria en uno de ellos. De esta forma se cumple el principio de atender al mayor número de pacientes y se amplía la posibilidad de salvar más vidas, preservando la posibilidad de mayor esperanza de vida en cada paciente, sin discriminar a uno u otro.¹⁵

En la práctica clínica, sin considerar el bien social que se sujeta a la salud pública, al compartir el ventilador se cumple el principio hipocrático de “no dañar” y preservar los principios de beneficencia y no maleficencia. Cuando se comparte un ventilador se restablece total o parcialmente (según el grado de afectación pulmonar de los pacientes, que en principio son equiparables) la función pulmonar mediante el intercambio de gases en ambos pacientes (beneficencia). Sin embargo, existen riesgos inherentes^{13,14} que pueden afectar al paciente que “comparte” (por ejemplo, infecciones diferentes a COVID-19, inequidad en la distribución del gas en los pulmones, etcétera), pero prevalece el hecho de que los dos pacientes reciben el mismo tratamiento (no maleficencia). De tal forma, además, se cumple con objetivos primarios como mitigar el sufrimiento que produce la insuficiencia respiratoria del paciente que recibe los beneficios del recurso compartido.

El precepto de justicia distributiva se mantiene al compartir la ventilación mecánica, ya que se optimiza el recurso al atender a un mayor número de personas (dos pacientes con un ventilador) y duplicar tácitamente el número de ventiladores disponibles en caso de

escasez de estos. También se cumple con el segundo principio de salvar el mayor número de vidas, pues al impedir que uno u otro paciente fallezca por asfixia, ambos se mantienen con vida con los mismos recursos y la misma probabilidad de desenlace.

Conclusión

Conforme el principio de justicia distributiva que prevalece en los casos de pandemia, un ventilador mecánico puede ser considerado un bien divisible y ser compartido al menos por dos pacientes en un mismo momento. Con esta medida se atiende al mayor número de personas con la misma probabilidad de salvar a un mayor número de personas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Emmanuel E, Persad G, Upshur R, Thome B, Parker M, Glickman A, et al. Fair allocation of scarce medical resources in the time of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2049-2055.
2. Consejo de Salubridad General. Guía bioética para asignación de recursos limitados de medicina crítica en situación de emergencia. México: Consejo de Salubridad General; 2020.
3. Savulescu J, Cameron J, Wilkinson D. Equality or utility? Ethics and law of rationing ventilators. *Br J Anaesth.* 2020;125:10-15.
4. U. S. Department of Health and Human Services. Pandemic influenza plan: 2017 update. EE. UU.: US Department of Health and Human Services; 2017.
5. Ranney M, Griffith V, Jha AK. Critical supply shortages-The need for ventilators and personal protective equipment during the Covid-19 pandemic. *N Engl J Med.* 2020;382:e41.
6. Rosenbaum L. Facing Covid-19 in Italy- Ethics, logistics, and therapeutics on the epidemic's front line. *Recent Prog Med.* 2020;111:192-197.
7. Wu Z, McGoorgan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239-1242.
8. Beitler J, Kallet R, Kacmarek R, Banson R, Brodie D, Mittel AM, et al. Ventilator sharing protocol: Dual-patient ventilation with a single mechanical ventilator for use during critical ventilator shortages. EE. UU.: Columbia University College of Physicians & Surgeons; 2020.
9. Castañón-González JA, Camacho-Juárez S, Gorordo-Delsol LA, Garduño-López J, Pérez-Nieto O, Amezcua-Gutiérrez MA, et al. Ventilación mecánica simultánea con un solo ventilador a varios pacientes. *Gac Med Mex.* 2020;156:250-253.
10. Han JS, Mashari A, Singh D, Dianti J, Goligher E, Long M, et al. Personalized ventilation to multiple patients using a single ventilator: description and proof of concept. *Crit Care Expl.* 2020;2:1-6.
11. Bonenberger A. Sharing a ventilator sparing a life: Two Yale groups create different ways to maximize ventilator capacity in a crisis. EE. UU.: Yale School of Medicine; 2020.
12. Tonetti T, Zanella A, Pizzilli G, Babcock CH, Venturi S, Nava S, et al. One ventilator for two patients: Feasibility and considerations of a last resort solution in case of equipment shortage. *Thorax.* 2020;75:517-519.
13. Society of Critical Care Medicine [Internet]. EE. UU.: Consensus statement on multiple patients per ventilator; 2020.
14. Single ventilator use to support multiple patients. ECRI. 2020 Apr. Disponible en: https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0009/1000314/COVID-ECRI_HTA_Single-Ventilator-Use-Multiple-Patients.pdf
15. Harris J. 6 Harris J. What is the good of health care? *Bioethics.* 1996;10:269-291.

El reto de COVID-19 respecto a la responsabilidad social de las escuelas de medicina: nuevas perspectivas profesionales y humanas

Luis F. Abreu-Hernández,¹ Jorge E. Valdez-García,² Ramón I. Esperón-Hernández³ y
Silvia L. Olivares-Olivares^{2*}

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, Ciudad de México; ²Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Nuevo León; ³Universidad Westhill, Facultad de Medicina, Ciudad de México. México

Resumen

Las escuelas de medicina desempeñan un papel central en la acumulación y desarrollo del conocimiento profesional, por lo cual poseen privilegios y recursos que se justifican solo en la medida en que los retribuyan a la comunidad, en particular a los más necesitados. La responsabilidad social de las escuelas de medicina se centra en los servicios formativos, asistenciales y de investigación que ofrecen. Los principios de la educación médica y la estructura propuesta por el Informe Flexner están en crisis debido a la pandemia de COVID-19 y se requiere la redefinición del contrato social. El presente documento ofrece una propuesta de responsabilidad social de las escuelas de medicina que incluye previsión de las necesidades de la comunidad, atención interprofesional centrada en el paciente, formación de profesionales en el área de salud y colaboración entre instituciones. Resalta la necesidad de una institución consciente que encuentre nuevos espacios de entrenamiento diferentes al hospitalario, donde se atienda a cada paciente de forma personalizada, con modelos formativos interprofesionales que consideren al alumno como persona que cuida de sí misma en colaboración abierta con las organizaciones. Los líderes deben actuar ya porque es su responsabilidad social y porque es lo correcto.

PALABRAS CLAVE: Responsabilidad social. Atención centrada en el paciente. Autocuidado. Equipo interprofesional. Currículo integrado.

COVID-19 challenge with regard to medical schools social responsibility: new professional and human perspectives

Abstract

Medical schools play a central role in the compilation and development of professional knowledge, which is why they have privileges and resources that are justified only to the extent that they use them to serve the community, particularly those who are most in need. Medical schools social accountability focuses on the training, healthcare provision and research services they offer. The principles of medical education and the structure proposed by the Flexner Report are in crisis due to the COVID-19 pandemic, and redefinition of the social contract is required. This document offers a proposal for medical schools social accountability that includes anticipation of the needs of the community, patient-centered inter-professional care, training of people in the area of health and collaboration between institutions. It highlights the need for a conscious institution that finds new training spaces other than hospitals, where each patient is cared for in a personalized way, with inter-professional training

Correspondencia:

*Silvia L. Olivares-Olivares

E-mail: solivares@tec.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 20-05-2020

Fecha de aceptación: 29-05-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000306

Gac Med Mex. 2020;156:311-316

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

models that consider the student as a person who takes care of him/herself in open collaboration with organizations. Leaders must act now because it is their social accountability and because it is the right thing to do.

KEY WORDS: Social accountability. Patient-centered care. Self-care. Inter-professional team. Integrated curriculum.

Introducción

Desde sus estudios iniciales, Freidson¹ señalaba que la medicina, como profesión, se sustenta en una autonomía garantizada y reconocida por el Estado, lo cual conduce a la creación de una especie de monopolio, producto del reconocimiento de los beneficios que aporta esta disciplina. Este contrato social se concede a cambio de un profesionalismo y un comportamiento ético que incluye la empatía, la compasión, la honestidad, la integridad, el altruismo y la excelencia profesional.

En las últimas décadas, la autonomía profesional ha sido constantemente limitada porque se involucran organismos burocráticos altamente jerarquizados que pretenden controlar los costos o incrementar las ganancias.¹ La práctica de la medicina se ha sometido a todo tipo de lineamientos, guías, protocolos y estándares adoptados de los procesos de producción, en detrimento de la relación con el paciente.^{2,3} Esta situación ha derivado en un alejamiento de las expectativas de los individuos, las familias y las comunidades, que lejos de promover el sentido de servicio, soslaya las necesidades sociales.

A pesar de lo anterior, el contrato social de las escuelas de medicina indica que estas instituciones tienen la responsabilidad de influir en los cambios en el sistema de atención de la salud, para que evolucione a un modelo eficaz, eficiente, accesible, equitativo y sostenible. Para lograrlo se formularon principios de la educación médica congruentes con las declaraciones de la Organización Mundial de la Salud⁴ y el Consenso General de Responsabilidad Social de las Escuelas de Medicina.⁵ La pandemia de COVID-19 constituye un reto directo a estas premisas que, si bien han evolucionado a lo largo de los años, hoy son obsoletas e insuficientes.⁶

La responsabilidad social de las escuelas de medicina en la actualidad

La Organización Mundial de la Salud define la responsabilidad social de las escuelas de medicina como la obligación de dirigir sus actividades de educación, investigación y servicios a la solución de los problemas prioritarios de salud en el lugar donde les corresponde

servir.⁴ Esta necesidad se hizo evidente al verificar que diversas escuelas de medicina obtenían bajas puntuaciones en su vinculación social.⁷

En esa misma línea de pensamiento, el Consenso Global sobre Responsabilidad Social de las Escuelas de Medicina (GCSA, Global Consensus for Social Accountability of Medical Schools) señala que las escuelas de medicina deben dar respuesta a las necesidades de salud actuales y futuras, reorientar sus prioridades educativas y de investigación, reforzar su asociación con los grupos de interés y utilizar la acreditación basada en el desempeño.⁴ Parte de estas responsabilidades se cumplen con la formación de los profesionales de la salud a partir de una estructura derivada del Informe Flexner, la cual ha sido aceptada durante décadas.⁸

Principios básicos de la educación médica

El modelo dominante en la educación médica se organiza en torno a cuatro principios básicos, los cuales son insuficientes en las condiciones actuales de la pandemia de COVID-19 (Tabla 1).

Primer principio: concentración de la instrucción en los niveles superiores del sistema de salud

Desde el Informe Flexner se ha perpetuado una estructura curricular que establece la enseñanza de la ciencia seguida del aprendizaje clínico; una primera etapa de aprendizaje sobre contenido biomédico y después la enseñanza en los hospitales junto a la cama del paciente.⁹ Lo anterior contradice lo que establece el GCSA: "la facultad de medicina reconoce que un sistema de salud sólido debe estar basado en un enfoque firme de atención primaria de la salud".⁵ Estudios recientes demuestran que la medicina en casa tiene mejores resultados clínicos, especialmente en pacientes con comorbilidades;¹⁰ sin embargo, los alumnos excepcionalmente dedican tiempo a intervenciones de atención domiciliaria o en escuelas y centros de trabajo.

Reto 1. La aparición de COVID-19 ha requerido la atención intradomiciliaria a través de telemedicina,

Tabla 1. Principios de la educación médica en los que se enfrentan retos evidenciados por la pandemia de COVID-19

Principios de la educación médica	Retos
Concentración de la instrucción en los niveles superiores del sistema de salud	La emergencia requiere prevención y manejo de los enfermos en el hogar. El hospital deja de ser el ambiente propicio para el tratamiento de pacientes y la enseñanza.
Segmentación y desagregación de componentes	El virus afecta a múltiples órganos y niveles de organización. Las comorbilidades e indefiniciones demandan una acción coordinada de varios servicios clínicos, incluyendo su polifuncionalidad.
Homogeneidad de los pacientes	No hay patrones únicos en la evolución de la enfermedad.
Generación centralizada del conocimiento	La agenda de investigación incluye áreas que no han sido de mayor interés para los investigadores académicos, como la ciencia básica y la salud pública.

paramedicina comunitaria y servicios de atención virtuales.¹¹ El correcto manejo implica la orientación médica a distancia, realizar pruebas para la detección temprana de síntomas e, incluso, utilizar el monitoreo capilar de oxigenación para evitar complicaciones y la hospitalización de los pacientes.^{12,13} A lo anterior se debe añadir la prevención, la educación de las comunidades, el aislamiento de casos y el seguimiento de los contactos como eje del sistema de salud, en los cuales el hospital solo debe ser un mecanismo de apoyo.

Segundo principio: segmentación y desagregación de componentes

La propuesta de Flexner postula una medicina científica que guía la práctica clínica unidireccional y linealmente.¹⁴ Los futuros médicos son formados en la orientación reduccionista, que descompone a las personas en partes para localizar las fallas y corregirlas. Esta tradición disciplinar genera dificultades para la integración curricular.¹⁵ Los estudiantes de medicina aprenden contenidos y prácticas independientes, los cuales experimentan aislada y descoordinadamente en servicios clínicos, bajo el concepto de privilegiar la causalidad inmediata.

Reto 2. El paradigma lineal está en crisis, puesto que el conocimiento se genera tanto en el laboratorio como en la práctica clínica, conforme el concepto de la medicina traslacional.¹⁶ COVID-19 actúa en todos los niveles: molecular, celular, órganos, aparatos y sistemas, lo cual requiere el manejo por equipos interdisciplinarios y polifuncionales.¹⁷ La emergencia requiere articular expertos de los diferentes niveles de atención para empoderar la acción en las comunidades.¹⁸

Tercer principio: homogeneidad de los pacientes

Los alumnos son educados en el paradigma de que todos los pacientes responden de la misma manera a las mismas enfermedades y se tratan de la misma forma. Este enfoque ha sido denominado por Montori³ como “medicina industrializada”, porque actúa con parámetros característicos de la producción fabril. Esta orientación implica ignorar el contexto y evitar la adaptación al caso concreto. Berwick¹⁹ ha demostrado el daño que puede resultar al eliminar dichas variaciones.

Reto 3. Una persona con COVID-19 puede cursar sin manifestaciones o desarrollar complejos fenómenos moleculares, de inflamación, tormenta de citocinas y coagulación intravascular, hasta desembocar en falla orgánica múltiple.¹² La incertidumbre y la diversidad brindan mayores oportunidades de aprendizaje, como el basado en retos.^{20,21}

Cuarto principio: generación centralizada del conocimiento

Los centros académicos capaces de hacer investigación están centralizados y articulados con el complejo biomédico-industrial líder que dirige la investigación médica en el mundo. Los estudiantes solo son instruidos en localizar, leer y valorar la calidad de un artículo de investigación.²² Esta realidad carece de formación metodológica y de oportunidades para realizar investigación o hacer innovaciones para mejorar la calidad de la atención.²³

Reto 4. Cada miembro de la comunidad académica está aprendiendo sobre el SARS-CoV-2 en múltiples fuentes, en las cuales puede investigar desde

la biología molecular del virus, la fisiopatología, la utilidad de fármacos, el manejo clínico o las medidas preventivas.²⁴ Actualmente, las investigaciones pueden desarrollarse en los tres niveles de la atención y de forma descentralizada en multitud de países y grupos internacionales, gracias a los avances de la informática. Están adquiriendo relevancia otras modalidades de publicación rápida como los *preprints*, a los cuales la comunidad científica tiene acceso de forma inmediata y gratuita.²⁵

El perfil tradicional de los egresados

Desde el año 2000, varios países y organismos internacionales de educación médica se han esforzado por establecer las competencias del médico moderno.^{26,27} Sin embargo, este trabajo de diseño de competencias se llevó a cabo bajo un supuesto diferente al mundo que hoy se colapsa por la pandemia. El cambio es tan radical que algunos apuntan a dos épocas distintas, antes y después del COVID-19, A. C. y D. C. por sus siglas.^{28,29}

Ante este nuevo escenario se debe cuestionar si las competencias médicas son suficientes para la denominada nueva normalidad. Para este análisis se utilizan las competencias del médico general mexicano establecidas por la Asociación de Facultades y Escuelas de Medicina (AMFEM):³⁰

1. Dominio de la atención médica general.
2. Dominio de las bases científicas de la medicina.
3. Capacidad metodológica e instrumental en ciencias y humanidades.
4. Dominio ético y del profesionalismo.
5. Dominio de la calidad de la atención médica.
6. Dominio de la atención comunitaria.
7. Capacidad de participación en el sistema de salud.

Esta conceptualización coincide con las competencias establecidas en países europeos y por las asociaciones médicas, por lo que representa el pensamiento y significado de la medicina de quienes fueron formados en décadas pasadas.²⁶ Al revisar estas competencias destaca que se privilegia la salud, seguridad y expectativas del paciente, ignorando al médico en formación como persona. Al contrastarlas con los principios del GCSA se identifica que hay consistencia respecto al enfoque individuo-familia-comunidad, la promoción de la salud, la educación para la salud, la prevención y protección específica de las enfermedades, el enfoque epidemiológico y la atención de los derechos humanos, entre otros.³⁰

Sin embargo, ante la pandemia de COVID-19 se hace evidente la necesidad de una nueva competencia que considere al estudiante como una persona

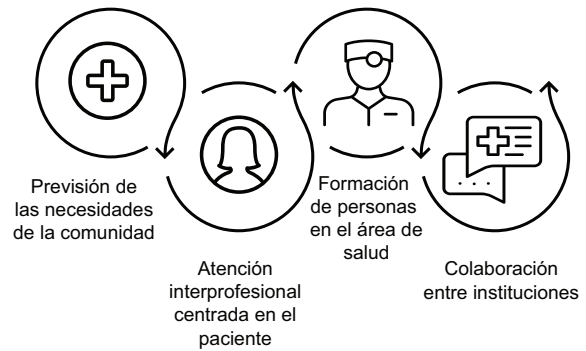


Figura 1. La nueva responsabilidad social de las escuelas de medicina.

con necesidades y expectativas.^{*31,32} Esta perspectiva se incluye parcialmente en la competencia denominada “dominio ético y del profesionalismo”, en la cual se identifica el apartado “compromiso consigo mismo”, que se centra en la reflexión y el análisis personal.³⁰

Esta visión sesgada de beneficio exclusivo a la sociedad se ha interpretado como heroísmo, servilismo y caridad, lo cual ha incidido en contagios, suicidios, limitaciones en la libertad de conciencia y hasta sarcasmo, por una remuneración digna por los servicios otorgados.^{33,34} Los mismos alumnos carecen de una visión centrada en el paciente debido a la constante amenaza a su identidad profesional.³⁵ La pandemia de COVID-19 ha destacado la necesidad de formación en los siguientes aspectos: fortaleza emocional, autoprotección contra riesgos inherentes a la profesión y autocuidado de la salud personal y la propia economía.³⁴

La nueva función social de las escuelas de medicina a partir de la pandemia

La responsabilidad social se reorienta y reconceptualiza ante la contingencia de COVID-19. Se propone un modelo que refleje las funciones de la previsión de las necesidades de la comunidad, la atención interprofesional centrada en el paciente, la formación de personas en el área de salud y la colaboración entre instituciones (Figura 1).

Clithero-Eridon, Albright y Ross³⁶ encuentran que —desde la perspectiva de los estudiantes de medicina, mentores y médicos—, la responsabilidad social significa primordialmente dar servicio a la comunidad,

* Olivares S, Rivera N, López M, Turrubiates M. Etapas de la identidad para ser profesionista: Evolución de las expectativas de los retos académicos a lo largo de la carrera. Formación Universitaria, 2020. En prensa.

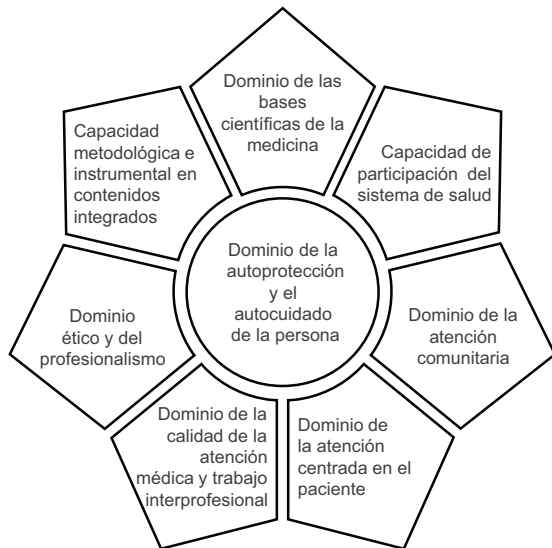


Figura 2. Modelo de competencias para el médico general mexicano adaptado del modelo de la Asociación de Facultades y Escuelas de Medicina.³⁰

asegurando la salud y el bienestar. Por años se ha identificado el hospital como el escenario más importante de aprendizaje para las escuelas de medicina, sin embargo, según Woolliscrof,³⁷ tal vez sea momento de considerar el “hospital en casa” y la comunicación virtual como recursos efectivos y eficientes para la atención clínica y la educación. La pandemia está demandando aprender continuamente, actuar en forma creativa frente a lo incierto y desconocido, así como evaluar críticamente la propia actuación.³⁸

Los nuevos modelos requieren ser estructurados desde la realidad centrada en el paciente y la comunidad, con un enfoque integral y personalizado.³⁹ La estratificación de las disciplinas y las profesiones se desdibuja junto con la línea que divide las fronteras del conocimiento entre las mismas. La educación interprofesional se convierte en una necesidad fundamental para colaborar en ambientes de incertidumbre.⁴⁰ Este tipo de enseñanza y colaboración permite a los integrantes del equipo tomar decisiones como iguales para asegurar la calidad y seguridad de la atención clínica.⁴¹ La intervención interprofesional se convierte en una oportunidad para encontrar nuevas estrategias para el tratamiento de los pacientes con COVID-19.¹⁸

Respecto a la función social de formar profesionales de salud es indispensable agregar una competencia: el dominio de la autoprotección y el autocuidado de la persona, donde la persona puede ser el paciente, el alumno, el docente o el médico (Figura 2).

El compromiso de la institución debe ampliarse hacia programas educativos que garanticen la seguridad, la integridad física, la salud, la libertad, el desarrollo profesional, el prestigio, la dignidad, el cuidado de las emociones, la autonomía y las relaciones.²⁶ Según Kofman,⁴² la empresa consciente es aquella con consciencia tanto del mundo interior como del exterior. Esto implica atender a la sociedad sin descuidar a la comunidad académica. Los programas educativos actuales para los profesionales de la salud están siendo insuficientes para abordar una realidad multifactorial en el nuevo paradigma complejo.⁴³ Lo único constante de los últimos años es la incertidumbre, el azar, la indeterminación y la emergencia, lo cual se hace tangible con la pandemia de COVID-19.

Los profesionales del presente y del futuro deben ser formados para enfrentar las adversidades de forma creativa e innovadora. La emergencia sanitaria ha impulsado a utilizar innovaciones antes poco exploradas como la atención clínica a distancia, la determinación de diagnósticos e intervenciones terapéuticas con técnicas avanzadas y la educación virtual, lo cual está transformando la manera de conceptualizar la educación médica.^{37,44,45}

COVID-19 ha demostrado la incapacidad para hacer converger los programas educativos y los sistemas de salud. Hay una necesidad imperativa de atender a las comunidades desde las escuelas de medicina a través de modelos abiertos de colaboración entre instituciones, que incluyan a la educación superior, el sector salud, la iniciativa privada y el gobierno.⁵ Según Boelen, Dharamsi y Gibbs,⁴⁶ la escuela de medicina socialmente responsable trabaja en dicha asociación para lograr impactar en la salud de las personas y lo demuestra con resultados relevantes, de alta calidad. Torre⁴⁷ advierte acerca de la necesidad de convergencia de los sectores público y privado para atender las necesidades biológicas de salud y, además, las económicas, que se incrementan a medida que avanza la pandemia.

Conclusión

A medida que avanza una nueva era hacia la atención centrada en el paciente, se evidencia la necesidad de que las escuelas de medicina del país articulen y expliquen las percepciones del público y sus obligaciones internas y externas. Las escuelas de medicina deben dejar de autoconceptualizarse bajo esquemas lineales y aislados para pasar a estructuras flexibles, integradas y activas, hacia una transformación que tenga un impacto directo en la salud de todos.

Los líderes de las instituciones deben involucrar a la comunidad académica y otros grupos de interés de la sociedad en la planeación y ejecución acelerada de políticas, programas e intervenciones que inicien un nuevo sistema de salud y la educación médica D.C. Los líderes deben hacerlo ya, simplemente porque es lo correcto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Freidson E. Profession of medicine: a study of the sociology of applied knowledge. EE. UU.: Dodd, Mead & Co.; 1970.
- Topol E. Deep medicine: how artificial intelligence can make healthcare human again. EE. UU.: Basic Books; 2019.
- Montori V. Why we revolt: a patient revolution for careful and kind care. The patient Revolution. EE. UU.: Rochester; 2017.
- Boelen C, Heck J. Defining and measuring the social accountability of medical schools: WHO/HRH/95.5. Suiza: Division of Development of Human Resources for Health; 1995.
- Boelen C, Woollard R. Consenso global sobre la responsabilidad social. *Edu Med.* 2011;14:7-14.
- Valdez-García JE, López-Cabrera MV, Jiménez MA, Díaz-Elizondo JA, Dávila-Rivas JA, Olivares-Olivares SL. Me preparo para ayudar: respuesta de escuelas de medicina y ciencias de la salud ante COVID-19. *Inv Edu Med.* 2020;9:1-11.
- Mullan F, Chen C, Petterson S, Kolsky G, Spagnola M. The social mission of medical education: Ranking the schools. *Ann Inter Med.* 2010;152:804-811.
- Oriol Bosch A. De Flexner a Bologna. *Edu Med.* 2010;13:193-195.
- Dornan T, Osler, Flexner, apprenticeship and 'the new medical education'. *J Roy Soc Med.* 2005;98:91-95.
- Low LL, Vasanwala FF, Ng B, Chen C, Kheng HL, Yun ST. Effectiveness of a transitional home care program in reducing acute hospital utilization: A quasi-experimental study. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:100.
- Hollander JE, Carr BG. Virtually perfect? Telemedicine for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1679-1681.
- Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: A storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130:2202-2205.
- Chen GE, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease. *J Clin Invest.* 2020;130:2620-2629.
- Godin B. The linear model of innovation: The historical construction of an analytical framework. *Sci Tech Hum Val.* 2006;31:639-667.
- Haramati A. Educating the educators: A key to curricular integration. *Acad Med.* 2015;90:133-135.
- Valdés IP, Ramírez-Santana M, Basagoitia A, Testar X, y Vásquez J A. Medicina traslacional e innovación en salud: mecanismos y perspectivas. *Rev Med Chile.* 2018;146:890-898.
- Gutiérrez D. Prueba TecSalud tratamiento integral. *El Norte (México).* 2020 Abr 19.
- Brazeau G. Leadership challenges and collaborative opportunities unveiled through COVID-19. *Mashall J Med.* 2020;6. DOI: 10.33470/2379-9536.1282
- Berwick D. Eating soup with a fork. En: 19th Annual IHI National Forum. EE. UU; 2007.
- Olivares-Olivares SL, López-Cabrera MV, Valdez-García JE. Aprendizaje basado en retos: una experiencia de innovación para enfrentar problemas de salud pública. *Edu Med.* 2018;19:230-237.
- Kalinga EA, Ibwe KS, Mvungi NH, Tenhunen H. Active learning through smart grid model site in challenge based learning course. *Syst Cybern Inform.* 2018;16:53-64.
- Rader H. Bibliographic instruction or information literacy. *Coll Res Libr News.* 2019;51:18-20.
- Collins F, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2105;372:793-795.
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: A recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020.
- Sánchez-Mendiola M. Educación médica y la pandemia: ¿aislarse o colaborar? *Rev Inv Edu Med.* 2020;9:1-3.
- Esperón-Hernández R. Desarrollo de competencias para la toma de decisiones médicas basadas en la evidencia en estudiantes de medicina de pregrado. España: Universidad de Granada; 2014.
- Frank J, Snell LS. CanMEDS 2015 physician competency framework. Canadá: Royal College of Physicians and Surgeons of Canada; 2015.
- Friedman T. Our new historical divide: B.C. and A.C. the world before corona and the world after. *The New York Times (EE. UU).* 2020 Mar 17.
- Moe M, Rajendran V. Dawn of the age of digital learning: an acceleration of trends that have been building for years. 2020 May 6. En: GSV Ventures [Internet]. EE. UU: GSV Ventures; 2020. Disponible en: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html#electronic
- Abreu-Hernández LF, Cid-García AN, Herrera-Correa G, Manuel JV, Laviada-Delgado R, Rodríguez C, Sánchez-Aparicio JA. Perfil de competencias del médico general mexicano. México: Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina A. C.; 2008.
- Olivares S, Rivera N, López M y Turrubiates M. Etapas de la identidad para ser profesionalista: Evolución de las expectativas de los retos académicos a lo largo de la carrera. *Form Univ.* 2020; 13(4).
- Gruppen LD, Irby DM, Durning SJ, Maggio LA. Conceptualizing learning environments in the health professions. *Acad Med.* 2019;94:969-974.
- Esperón-Hernández R. ¿Las escuelas de medicina se deben ocupar en las competencias emocionales de sus estudiantes? *Rev Inv Edu Med.* 2018;7:10-12.
- Leo-Ramírez C, Zapata-González A, Esperón-Hernández R. Estudio y desarrollo de las competencias emocionales en estudiantes de medicina: Una aproximación bibliométrica. *Rev Inv Edu Med.* 2019;3:92-102.
- González-Amarante P, Olivares-Olivares S, Fouquet A. La visión de los estudiantes de medicina sobre su profesión: obstáculos para la transición a la perspectiva centrada en el paciente. *Edu Med.* 2019 Nov 27. DOI: 10.1016/j.edumed.2019.09.006
- Clithero-Eridon A, Albright D, Ross A. Conceptualising social accountability as an attribute of medical education. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2020 Feb 18;12:e1-e8. doi: 10.4102/phcfm.v12i1.221
- Wooliscroft JO. Innovation in response to the COVID-19 pandemic crisis. *Acad Med.* 2020 Apr 8;10.1097/ACM.0000000000003402. DOI: 10.1097/ACM.0000000000003402.
- Valdez-García JE. Brevisima historia de la educación médica. *Rev Avances.* 2019;1:37-38.
- Olivares-Olivares SL, Valdez-García JE. Aprendizaje centrado en el paciente: cuatro perspectivas para un abordaje integral. México: Editorial Médica Panamericana; 2017.
- Sundberg K, Reeves S, Josephson A, Nordquist J. Framing IPE. Exploring meanings of interprofessional education within an academic health professions institution. *J Interprof Care.* 2019;33:628-635.
- Koehn ML and Charles SC. A Delphi study to determine leveling of the interprofessional core competencies for four levels of interprofessional practice. *Med Sci Edu.* 2019;29:389-398.
- Kofman F. La empresa consciente. Argentina: Aguilar; 2016.
- Taeli-Gómez F. El nuevo paradigma de la complejidad y la educación: una mirada histórica. *Polis Rev Latinoam.* 2010;25:1-13.
- Fawns T, Jones D, Aitken G. Challenging assumptions about "moving online" in response to COVID-19, and some practical advice. *MedEdPublish.* 2020 Abr 30. DOI: 10.15694/mep.2020.000083.1
- White RH. Report on the Future of Higher Education. EE. UU: OSRE; 2018.
- Boelen C, Dharamsi S, Gibbs T. The social accountability of medical schools and its indicators. *Edu Health (Abingdon).* 2012;25:180-194.
- Torre G. COVID-19: salud y economía. *Reforma (México).* 2020 May 3.

Manifestaciones neurológicas en la enfermedad del coronavirus 2019

Teresita Corona,^{1,2} Mayela Rodríguez-Violante^{2,3} y Guillermo Delgado-García^{2,3*}

¹Academia Nacional de Medicina; ²Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Universidad Nacional Autónoma de México; ³Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19), infección causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), actualmente afecta al mundo en forma de una pandemia. Debido a que algunos reportes apuntan a que esta infección puede cursar también con manifestaciones neurológicas, en esta revisión narrativa se abordan los aspectos básicos y clínicos concernientes a la afectación del sistema nervioso por esta enfermedad. Más de un tercio de los pacientes hospitalizados por COVID-19 pueden presentar manifestaciones neurológicas, tanto centrales como periféricas. Entre las primeras se encuentran el mareo y la cefalea; y entre las segundas, las alteraciones del gusto y el olfato. Otras manifestaciones neurológicas reportadas son la enfermedad vascular cerebral y las crisis epilépticas. Según los informes publicados, los padecimientos neurológicos no son infrecuentes en COVID-19 y en ocasiones pueden representar la primera manifestación de la enfermedad, de modo que los neurólogos deberán considerar esta posibilidad diagnóstica en su práctica cotidiana. Dado que no todas las manifestaciones neurológicas de COVID-19 pudieran deberse a efectos directos de SARS-CoV-2, es importante monitorear el resto de los parámetros clínicos, por ejemplo, la oxigenación. De igual forma, es recomendable el seguimiento de los pacientes, ya que hasta el momento se ignora si las complicaciones neurológicas pueden desarrollarse tardíamente.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Coronavirus. Neurología. Manifestaciones neurológicas. Enfermedades del sistema nervioso.

Neurological manifestations in coronavirus disease 2019

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), an infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), is currently hitting the world in the form of a pandemic. Given that some reports suggest that this infection can also occur with neurologic manifestations, this narrative review addresses the basic and clinical aspects concerning the nervous system involvement associated with this disease. More than one third of patients hospitalized for COVID-19 can present with both central and peripheral neurological manifestations. The former include dizziness and headache, while the latter include taste and smell disturbances. Other reported neurological manifestations are cerebrovascular disease and epileptic seizures. According to published reports, neurological disorders are not uncommon in COVID-19 and can sometimes represent the first manifestation of the disease; therefore, neurologists should consider this diagnostic possibility in their daily practice. Since maybe not all COVID-19 neurological manifestations are due to SARS-CoV-2 direct effects, it is important to monitor the rest of the clinical parameters such as, for example, oxygen saturation. Similarly, follow-up of patients is advisable, since whether neurological complications may develop lately is thus far unknown.

KEY WORDS: COVID-19. Coronavirus. Neurology. Neurological manifestations. Diseases of the nervous system.

Correspondencia:

*Guillermo Delgado-García

E-mail: guillermo.delgadogr@comunidad.unam.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 14-04-2020

Fecha de aceptación: 12-05-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000195

Gac Med Mex. 2020;156:317-320

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) es causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), un virus envuelto de ácido ribonucleico monocatenario positivo. A finales de diciembre de 2019, un brote de neumonía de causa desconocida se presentó en Wuhan, China, y posteriormente se propagó con rapidez en ese país. Al poco tiempo se determinó que un nuevo coronavirus era el agente causal.^{1,2} Para el 13 de abril de 2020, el brote se había convertido en una pandemia que afectaba a 213 países, áreas o territorios en todo el mundo, con más de 1.8 millones de casos confirmados, entre los cuales 117 217 (6.3 %) tuvieron un desenlace fatal.³ En México se habían confirmado 5014 casos y 332 (6.6 %) defunciones por esta enfermedad. La entidad federativa con mayor número de casos positivos y defunciones era y es hasta el momento de este informe la Ciudad de México.⁴

El SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotas respiratorias (de entre 5 y 10 μm) y por contacto. Este coronavirus también se ha detectado en materia fecal y lágrimas; su periodo de incubación es de cinco días en promedio, con un rango de uno a 14 días. Prácticamente todos los pacientes (95 %) presentan síntomas en los primeros 12.5 días después del contacto. No obstante, existen portadores asintomáticos, quienes constituyen una fuente potencial de infección. Los síntomas más comunes son fiebre, fatiga y tos no productiva, seguidos de cefalea, congestión nasal, odinofagia, mialgias y artralgias.^{1,2} Sin embargo, desde finales de febrero aparecieron los primeros reportes de pacientes con COVID-19 que cursaban con manifestaciones neurológicas.^{5,6} A esos reportes iniciales siguieron otros que al parecer apuntan en esta misma dirección.⁷ Debido a lo anterior, en esta revisión se abordan los aspectos básicos y clínicos concernientes a la afectación del sistema nervioso en esta enfermedad.

Aspectos básicos

Los coronavirus no son completamente desconocidos en neurología; se han empleado, por ejemplo, en el desarrollo de modelos murinos de enfermedades desmielinizantes.⁸ Existe evidencia que identifica el neurotropismo como una característica de los coronavirus.⁹

SARS-CoV-2 pertenece al género de los betacoronavirus (junto con SARS-CoV y MERS-CoV, entre otros) y actualmente se conoce la propensión de los betacoronavirus a la neuroinvasividad.⁹

Las primeras propuestas acerca de la potencial neuroinvasividad de SARS-CoV-2 fueron inferidas por analogía, considerando la evidencia obtenida de otros betacoronavirus, especialmente de SARS-CoV, ya que ambos comparten secuencias (79.5 %) y, además, utilizan el mismo receptor para ingresar en las células humanas, una proteína transmembranal llamada enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2),^{9,10} la cual se expresa normalmente en el endotelio de la vasculatura cerebral.^{11,12} La catepsina L, una endopeptidasa lisosomal ampliamente distribuida en el sistema nervioso central, es la mediadora en la interacción inicial entre el virus y la célula del hospedero.¹²

Otro aspecto relevante es la patofisiología tras la disfunción olfatoria en los pacientes con COVID-19, la cual al parecer no es exclusiva de SARS-CoV-2 y puede hallarse en infecciones por otros coronavirus, que se detectan en la descarga nasal de pacientes con disfunción olfatoria. Algunos de estos pacientes no recobraron la olfacción después de recuperarse de la infección, aun cuando los resultados de la rino-metría acústica eran normales, lo cual podría indicar que la inflamación nasal y la obstrucción asociada no son los únicos factores subyacentes de la disfunción olfatoria en estas infecciones.¹³

Se ha sugerido la diseminación directa de SARS-CoV-2 a través del transporte neuronal retrógrado (olfatorio o vagal) o la circulación sistémica;^{11,12} la primera de estas dos hipótesis ya ha sido demostrada en otros coronavirus utilizando modelos murinos.¹⁴ En uno de esos modelos, después de atravesar el bulbo olfatorio, SARS-CoV se diseminó hacia zonas relacionadas anatómicamente con la vía olfatoria, incluyendo la corteza piriforme.¹³

Aspectos clínicos

Más de un tercio (36.4 %) de los pacientes hospitalizados por COVID-19 puede presentar manifestaciones neurológicas, tanto centrales como periféricas. Entre las primeras se encuentra el mareo y la cefalea y entre las segundas, las alteraciones del gusto y el olfato. Las manifestaciones neurológicas son más frecuentes en los pacientes con neumonía grave, incluidos el infarto y las hemorragias cerebrales. En este contexto también pueden presentarse crisis epilépticas

focales;^{5,6} algunos reportes sugieren que las crisis epilépticas durante esta infección podrían tener una frecuencia mayor a la registrada en la literatura.¹⁵ Excepto la enfermedad vascular cerebral (EVC) y la alteración del estado de vigilia, la mayoría de los trastornos neurológicos suelen ocurrir tempranamente en el curso de la enfermedad, es decir, uno o dos días después del inicio de los síntomas o, incluso, es posible que constituyan las primeras manifestaciones.^{5,6}

Las alteraciones del olfato y el gusto se presentan en la mayoría de los pacientes con COVID-19 leve a moderada (85.6 y 88.8 %, respectivamente); en uno de cada 10 pacientes, la disfunción olfatoria precede al resto de los síntomas. Estos trastornos se han reportado con mayor frecuencia en pacientes del sexo femenino. Las disfunciones específicas más frecuentes son la anosmia (79.6 %) y la hipogeusia (78.9 %). Al parecer, la disfunción olfatoria en el contexto de COVID-19 no se explica del todo por la obstrucción nasal o la rinorrea, como se ha observado en SARS-CoV. En poco menos de una cuarta parte de los pacientes, la disfunción gustatoria ha sido reportada como fluctuante. Menos de la mitad (44 %) de los pacientes con COVID-19 leve a moderada recupera la olfacción en el periodo temprano. Por otra parte, también se ha observado disfunción gustatoria residual, aunque menos frecuentemente que la olfatoria.¹³

En el espectro de la EVC, el infarto es la presentación más frecuente en pacientes con COVID-19; otras manifestaciones son la hemorragia y la trombosis venosa.⁷ Algunos autores sostienen que la hemorragia cerebral en pacientes con COVID-19 es más frecuente de lo que se ha reportado en la literatura.¹⁶ En general, la edad (71.6 ± 15.7 años), la gravedad y el riesgo cardiovascular son mayores en los pacientes con COVID-19 y EVC. Los factores de riesgo cardiovascular más comunes en estos pacientes son la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus y la historia de EVC. Un reporte preliminar indicó 38 % de mortalidad en estos pacientes.⁷

En un artículo se indicó que la potencial neuroinvasividad de SARS-CoV-2 podría estar asociada a la insuficiencia respiratoria que puede presentarse por COVID-19; en ese mismo documento, los hallazgos en uno de los sobrevivientes⁹ podrían interpretarse como síndrome de Ondina, es decir, falla en el automatismo respiratorio durante el estado de vigilia.

Otras manifestaciones menos frecuentes son ataxia,^{5,6} mielitis¹⁷ y polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda.¹⁸ A principios de mayo de 2020, en Pekín se reportó por primera vez la presencia de SARS-CoV-2

en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de un hombre de 56 años con síntomas compatibles con encefalitis.^{10,14} En un caso de meningoencefalitis, reportado en Japón, el SARS-CoV-2 se detectó en el LCR, pero no en la muestra nasofaríngea.¹⁹ Un caso de COVID-19 asociado a encefalopatía necrosante hemorrágica aguda fue reportado en Detroit, si bien no fue posible determinar la presencia de SARS-CoV-2 en el LCR.²⁰

Los pacientes con manifestaciones neurológicas de origen central suelen también presentar linfopenia, trombocitopenia y azoemia.^{5,6} Es importante considerar que posiblemente no todas las afectaciones del SARS-CoV-2 al sistema nervioso sean directas y podrían estar mediadas por la hipoxia o la respuesta inmune.^{10,15}

Aunque en diversas publicaciones se ha sugerido que los pacientes que fallecieron a causa de COVID-19 grave presentaban edema cerebral y degeneración neuronal parcial, en el análisis histopatológico del tejido obtenido durante la autopsia¹⁰ no se incluyó tejido cerebral.²¹ Reportes subsecuentes tampoco incluyeron este tejido.²² Debido a lo anterior, recientemente se ha propuesto la realización de un estudio neuropatológico estandarizado en pacientes con COVID-19.²³

Posibilidades terapéuticas

Algunos autores han sugerido que COVID-19 debería tratarse tempranamente para reducir las complicaciones extrapulmonares, incluyendo las neurológicas;²⁴ sin embargo, esta recomendación no está basada en evidencia sólida. En *Stroke and Vascular Neurology* se publicó un consenso sobre la prevención y manejo de COVID-19 dirigido específicamente a los neurólogos. Entre las múltiples recomendaciones se sugiere tratar a los pacientes con infección leve con umifenovir o cloroquina (500 mg cada 12 horas por 10 días) durante los primeros días.²⁵ Recientemente se ha discutido que el uso de cloroquina en China está asociado a un ensayo clínico multicéntrico²⁶ cuyos resultados no están disponibles para su consulta.²⁷ Actualmente, múltiples ensayos clínicos en China y otros países se encuentran reclutando pacientes para valorar el efecto y seguridad de la cloroquina en COVID-19.²⁶⁻²⁸ No hay que olvidar que la cloroquina puede asociarse a múltiples efectos adversos, incluyendo prolongación del segmento QT y arritmias ventriculares.²⁸ Por otra parte, el umifenovir no está disponible en México.

En la actualidad, no se ha reportado trombólisis intravenosa ni trombolectomía mecánica en pacientes

con COVID-19, los cuales han sido tratados con antiagregantes (ácido acetilsalicílico o clopidogrel) o anticoagulantes (heparina de bajo peso molecular) cuando presentan EVC.⁷

Conclusiones

Los padecimientos neurológicos no son infrecuentes en COVID-19 y en ocasiones pueden representar la primera manifestación de la enfermedad; por ello, los neurólogos deben considerar esta posibilidad diagnóstica en su labor rutinaria. Como probablemente no todas las manifestaciones neurológicas de los pacientes de COVID-19 se deban a efectos directos de SARS-CoV-2, es importante monitorizar el resto de las variables clínicas de los pacientes, por ejemplo, la oxigenación.

Agradecimientos

Guillermo Delgado García agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca nacional para cursar los estudios de maestría.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

1. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A clinical update. *Front Med.* 2020;14:126-135.
2. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Mar 24. DOI: 10.1002/jmv.25766

3. World Health Organization [Internet]. Suiza: Coronavirus disease (COVID-19) pandemic; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Secretaría de Salud [Internet]. México: Comunicado técnico diario nuevo coronavirus en el mundo (COVID-19), 13/04/2020; 2020. Disponible en: https://beta.slp.gob.mx/SSALUD/Documentos%20compartidos/Coronavirus/abril/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.04.13.pdf
5. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. *medRxiv.* 2020 Feb 25. DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020:e201127.
7. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: A single center, retrospective, observational study. *SSRN.* 2020 Jan. DOI: 10.2139/ssrn.3550025
8. Libbey JE, Lane TE, Fujinami RS. Axonal pathology and demyelination in viral models of multiple sclerosis. *Discov Med.* 2014;18:79-89.
9. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients *J Med Virol.* 2020 Mar 11. DOI: 10.1002/jmv.25728
10. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun.* 2020 Jul;87:18-22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.
11. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: Tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:995-998.
12. Toljan K. Letter to the editor regarding the viewpoint "Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanism". *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:1191-1194.
13. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siaty DR, Horoi M, le Bon SD, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020:1-11.
14. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology.* 2020;94:809-810. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009455.
15. Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther.* 2020;26:499-501.
16. Wang HY, Li XL, Yan ZR, Sun XP, Han J, Zhang BW. Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020 Mar 28. DOI: 10.1177/1756286420917830
17. Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: A case report. *medRxiv.* 2020 Apr 09. DOI: 10.1101/2020.03.16.20035105
18. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19:383-384.
19. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58.
20. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology.* 2020 Mar 31;201187. DOI: 10.1148/radiol.2020201187.
21. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-422.
22. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through post-mortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020;33:1007-1014. DOI: 10.1038/s41379-020-0536-x
23. Cevik L, Alves M, Otero J. Neuropathologists play a key role in establishing the extent of COVID-19 in human patients. *Free Neuropathology.* 2020;1:11 Apr 02. DOI: 10.17879/freeneuropathology-2020-2736
24. Li Z, Huang Y, Guo X. The brain, another potential target organ, needs early protection from SARS-CoV-2 neuroinvasion. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar 31:1-3. DOI: 10.1007/s11427-020-1690-y
25. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Apr 1. DOI: 10.1136/svn-2020-000382.
26. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14:72-73.
27. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020;57:279-283.
28. Yazdany J, Kim AHJ. Use of hydroxychloroquine and chloroquine during the COVID-19 pandemic: What every clinician should know. *Ann Intern Med.* 2020;172:754-755.

Oportunidades perdidas en la enseñanza de especialidades médicas, a propósito de la influenza y COVID-19

Jesús Reyna-Figueroa,^{1*} Arely A. Bejarano-Juvera,² César A. Arce-Salinas,³ Hilario Martínez-Arredondo⁴ y Rodolfo Lehmann-Mendoza⁵

¹Departamento de Enseñanza e Investigación; ²Servicio de Pediatría; ³Dirección; ⁴Gerencia de Prevención Médica; ⁵Subdirección de los Servicios de Salud. Petróleos Mexicanos, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Ciudad de México, México

Resumen

La enseñanza en las especialidades médicas es un rubro de los sistemas de salud que merece consideraciones especiales de acuerdo con las lecciones aprendidas de la influenza y COVID-19. Deben reevaluarse los programas educativos y las estrategias de capacitación implementadas, ya que la preparación escolar de la mayoría de los alumnos no les permite ser considerados como personal que pueda enfrentar esos problemas globales. Los cursos de especialización han crecido en número, pero su principal amenaza es la suspensión de los programas académicos o que sean parcialmente cubiertos como consecuencia de no implementar estrategias operativas funcionales durante una contingencia.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Influenza. Pandemia. Educación médica. Especialidades médicas.

Opportunities in the teaching of medical specialties, regarding influenza and COVID-19

Abstract

Medical specialties' teaching is an area of health systems that deserves special consideration in light of the lessons learned from influenza and COVID-19; educational programs and implementation of the training strategies that are used must be reevaluated, since the level of training of most specialty students does not allow to consider them as personnel who can face these global problems. The number of specialization courses has exponentially grown, and their main threat is the cancellation or partial execution of their academic programs as a consequence of not implementing functional operational strategies during a contingency.

KEY WORDS: COVID-19. Influenza. Pandemic. Medical education. Medical specialties.

Introducción

Las pandemias infecciosas se producen cuando emerge una nueva cepa microbiana virulenta contra la cual la población humana no tiene inmunidad y causan un número importante de enfermos y muertes. En el siglo XX, el virus de la influenza ocasionó tres de ellas: la gripe española (1918), la gripe asiática (1957) y la gripe de Hong Kong (1968),¹ y una más en 2009

provocada por el tipo A subtipo H1N1.² Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades notificaron al menos 52 millones de muertes acumuladas entre las cuatro,^{3,4} lo que corresponde aproximadamente a 18 millones de muertes menos que las acontecidas por las dos guerras mundiales,^{5,6} 118 veces más que los 439 mil fallecimientos por los cinco terremotos con mayor número de defunciones de la historia moderna. COVID-19 acumula 9.8 veces más muertes

Correspondencia:

*Jesús Reyna-Figueroa

E-mail: jesusreynaf@gmail.com

Fecha de recepción: 30-04-2020

Fecha de aceptación: 29-05-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000238

Gac Med Mex. 2020;156:321-327

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

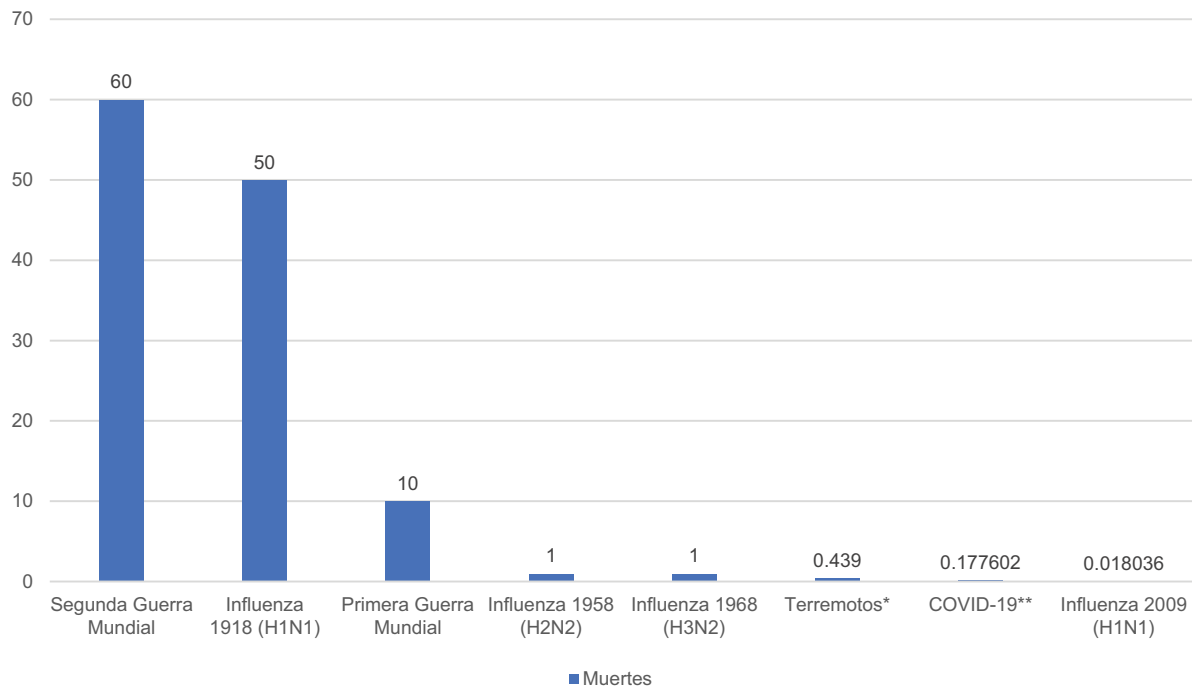


Figura 1. Número de muertes reportadas históricamente en pandemias y desastres. Escala = $n \times 1$ millón. *Suma de muertes de los cinco terremotos considerados más mortíferos: Haití en 2010, Perú en 1970, Chile en 1939, Guatemala en 1976 y Nicaragua en 1972. **Cifra de muertes por COVID-19 al 21 de abril de 2020.

que las causadas por la influenza H1N1 en 2009 (Figura 1).

Las crisis sanitarias son situaciones que proporcionan la oportunidad de reordenar los sistemas de salud, ya que para enfrentarlas se modifican las acciones que muestran limitaciones durante la contingencia.⁷ El consenso general establece que las pandemias son inevitables, por lo que podría suponerse que el mundo está preparado para la atención de estos eventos de gran impacto poblacional;^{8,9} sin embargo, los analistas han reiterado que no hay una preparación suficiente para una respuesta adecuada y pronostican el colapso de los sistemas hospitalarios y la pérdida de muchas vidas por esa razón.¹⁰

Según los expertos, después de superar la crisis por COVID-19, los problemas en la economía, la educación y la salud serán las consecuencias para los países inadecuadamente preparados.¹¹⁻¹³ Desafortunadamente, en medicina se desaprovechan las oportunidades que generan los cambios epidemiológicos, demográficos y económicos para realizar las adecuaciones a sus programas, con pérdidas de magnitud similar a ignorar las ocasiones de vacunar a los individuos.¹⁴⁻¹⁶

La educación médica es un rubro de los sistemas de salud que merecería consideraciones especiales durante el tiempo que coinciden los periodos pos y

prepandémicos (espacio que se inicia cuando se supera una crisis y se abre una nueva alerta en espera de otra contingencia),¹⁷ durante el cual se pueden analizar las lecciones aprendidas. En este periodo debe ser imperativo mejorar la enseñanza en los cursos de medicina, con base en el análisis de las acciones realizadas, evaluando los aciertos, poniendo énfasis especial en los errores y puntualizando las mejoras. Los resultados y las conclusiones serán las bases para la preparación prepandémica de los recursos humanos, la mejora en los planes de estudio, el aseguramiento de insumos y la elaboración de acuerdos interinstitucionales; siempre considerando que este periodo es de duración incierta ya que es difícil predecir cuándo será la próxima crisis sanitaria. En ambos periodos, que realmente son inseparables e indivisibles, el factor común siempre será la vigilancia epidemiológica y la mejora tecnológica (Figura 2).

Oportunidades en la educación de especialidades médicas

La enseñanza en salud, considerada en nuestros días como anacrónica, se encuentra en medio de una transformación, en la que deben reevaluarse los requisitos para ingresar a un curso de especialización,

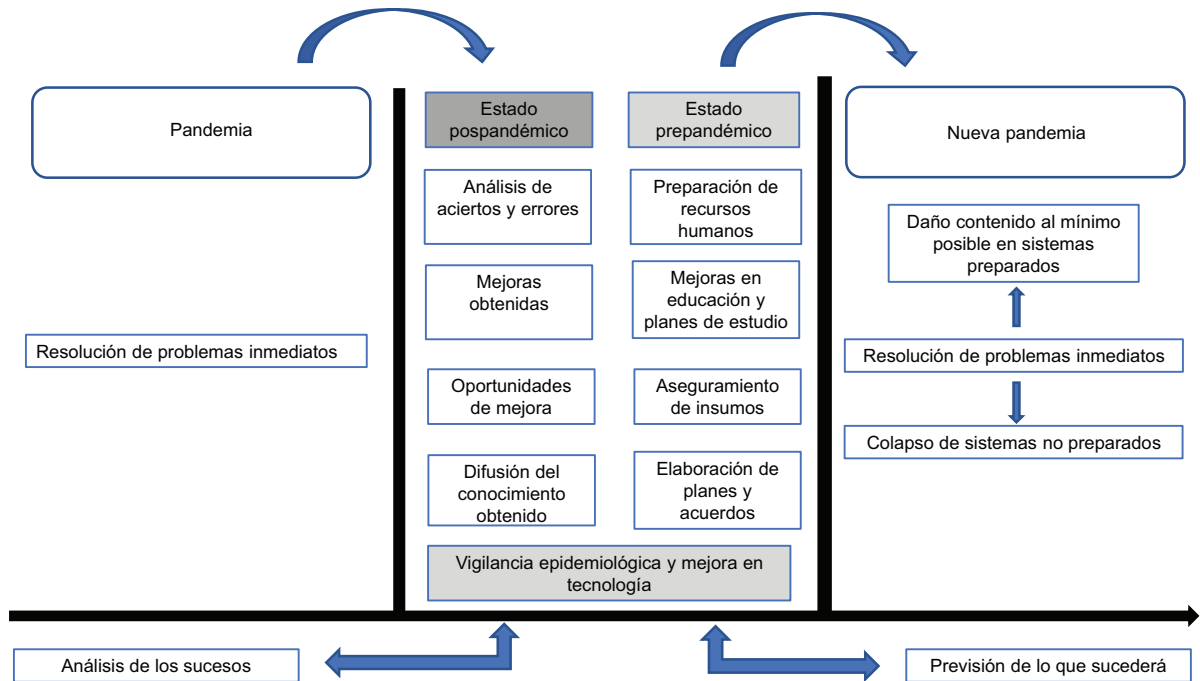


Figura 2. Los sistemas de salud desempeñan un papel de liderazgo en las pandemias y establecen acciones para la resolución de problemas inmediatos. Una vez que la pandemia se ha superado, se preparan las acciones para contener la siguiente. En el periodo en el que convergen ambos momentos, pos y prepandemia, existe la oportunidad de reestructurar la educación en las especialidades médicas, buscar estrategias para que en un futuro no sean interrumpidas y para mejorar el conocimiento del personal de salud.

la calidad de los programas, las estrategias de capacitación utilizadas y la manera como los recursos humanos pueden incluirse en el sistema que los formó, para que la inversión realizada retorne beneficios a la organización.¹⁷

Entonces, las crisis sanitarias tienen al menos dos vertientes de oportunidad para las especializaciones médicas. La primera puede modificar la forma como se enseña en las especializaciones médicas, de tal suerte que en eventos futuros las medidas de contención y mitigación no impacten en el desarrollo de los programas operativos y eviten su interrupción. Generalmente, las medidas para contener el contagio de microorganismos que se transmiten de persona a persona, como los de índole respiratorio, se basan en el distanciamiento y aislamiento social, con los que se busca disminuir la velocidad de propagación de la enfermedad;^{6,18} en un sistema mal preparado, estas medidas contribuyen a implementar cursos incompletos, con riesgo de la formación inadecuada de los futuros médicos especialistas.

La otra vertiente respecto a la educación médica está relacionada con la capacidad de las pandemias para revelar las respuestas deficientes de los sistemas, en las que destacan los científicos con limitado conocimiento y las dificultades en la toma de decisiones.^{19,20}

Los sistemas de salud en materia docente deben estar mejor preparados, disponer de trabajadores capacitados en el manejo de los protocolos generales de actuación; de no ser así, en conjunción con las escuelas de medicina deben adquirir una mayor responsabilidad en la preparación de los médicos que en el futuro enfrentarán las contingencias.²¹ Cada profesional de la salud debería poseer los conocimientos básicos que coadyuven a disminuir el caos, la resistencia y el pánico, pero, sobre todo, para que sea un verdadero apoyo en la ejecución de las decisiones, protegido por el enfoque global de un sistema que funciona independientemente de la naturaleza del patógeno o de su origen.¹⁰

Factores asociados al cumplimiento de programas académicos durante una pandemia

El número de cursos de especialización en las residencias médicas ha crecido exponencialmente. En forma contradictoria, la inversión y el aumento del presupuesto para soportar su éxito no parece ser una prioridad para los sistemas de salud,²² si bien es evidente que los países que más han invertido en educación médica y que poseen un sistema de selección

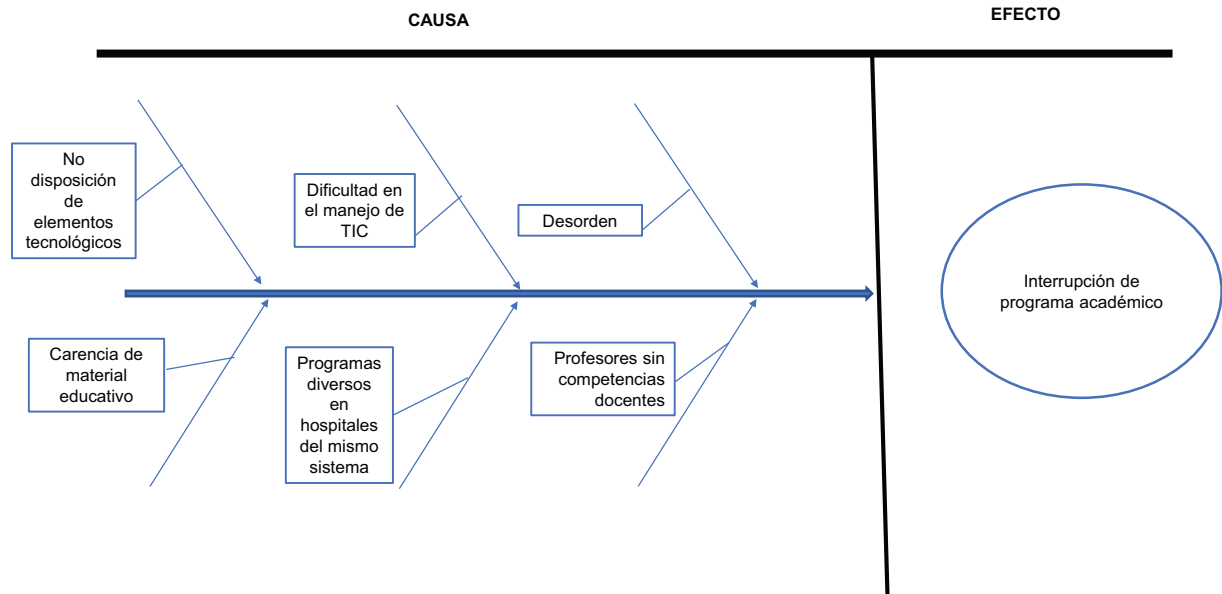


Figura 3. Factores asociados a la interrupción de programas académicos en los cursos de especialidades médicas durante una pandemia. TIC = tecnologías de la información y la comunicación.

estructurado han mejorado sus organizaciones hasta convertirse en los más importantes del planeta.²³

Además de la urgencia y prioridades que se deben solventar durante una pandemia,²⁴ los cursos hospitalarios de especialización médica tienen como principal amenaza la suspensión de sus programas académicos como consecuencia de su insuficiencia funcional y la falta de estrategias educativas que los doten de solvencia.²⁵ El desorden administrativo, la improvisación, el desconocimiento o no disponibilidad de tecnologías de la información y las comunicaciones (TIC), la falta de bancos de información con material educativo o la no adquisición de competencias docentes por parte de los profesores constituyen las principales causas que favorecen que un programa académico no continúe en una contingencia (Figura 3). Lograr nuevos modelos docentes basados en el diseño educativo, el uso de tecnología emergente y el enfoque en las necesidades futuras de atención médica son los principales retos de cualquier institución inmersa en la educación que se considere exitosa.²⁶

El uso de TIC para el aprendizaje en línea o a distancia puede solventar la imposibilidad de realizar sesiones con la técnica grupal tradicional durante los brotes de enfermedades de índole respiratorio.²⁷ Son pocos los estudios que reportan la experiencia en el uso de TIC en las residencias médicas, si bien la idea general es que son muy utilizadas; sin embargo, se requiere mayor integración de los planes de estudio.²⁸

Las transmisiones en línea en tiempo real o diferido son herramientas de gran utilidad no solo en crisis sanitarias; su empleo como complemento o como forma principal de contacto es cada vez más común en profesiones en las cuales el tiempo es limitado y se opta por revisar algún contenido en horarios preestablecidos. El aspecto económico representa un argumento también a favor: el aprendizaje en línea es considerado de bajo costo, por lo que podría aprovecharse más en medicina.²⁹

A partir de estos conceptos, las estrategias colaborativas-cooperativas constituyen una opción de mejora, algunas basadas en “el aula invertida”, donde cada alumno revisa los contenidos temáticos a su ritmo y preserva las reuniones grupales virtuales para realizar ejercicios o simulaciones que refuercen lo aprendido. Esta estrategia incluye la realización de ensayos y análisis de videos, así como la resolución virtual de problemas.

En las sesiones grupales se debe favorecer la formación de equipos para solucionar ejercicios problema, analizar textos, usar diarios de doble salida y concursar en juegos, de tal manera que se evite el esquema tradicional del maestro ante alumnos pasivos, quienes deberán responsabilizarse de las actividades; el trabajo en equipo los obliga a participar en las sesiones. Esta debería ser la forma rutinaria para trabajar la parte teórica de los cursos, exista o no una emergencia epidemiológica. Como complemento, las escuelas de medicina deben instituir programas para elevar la

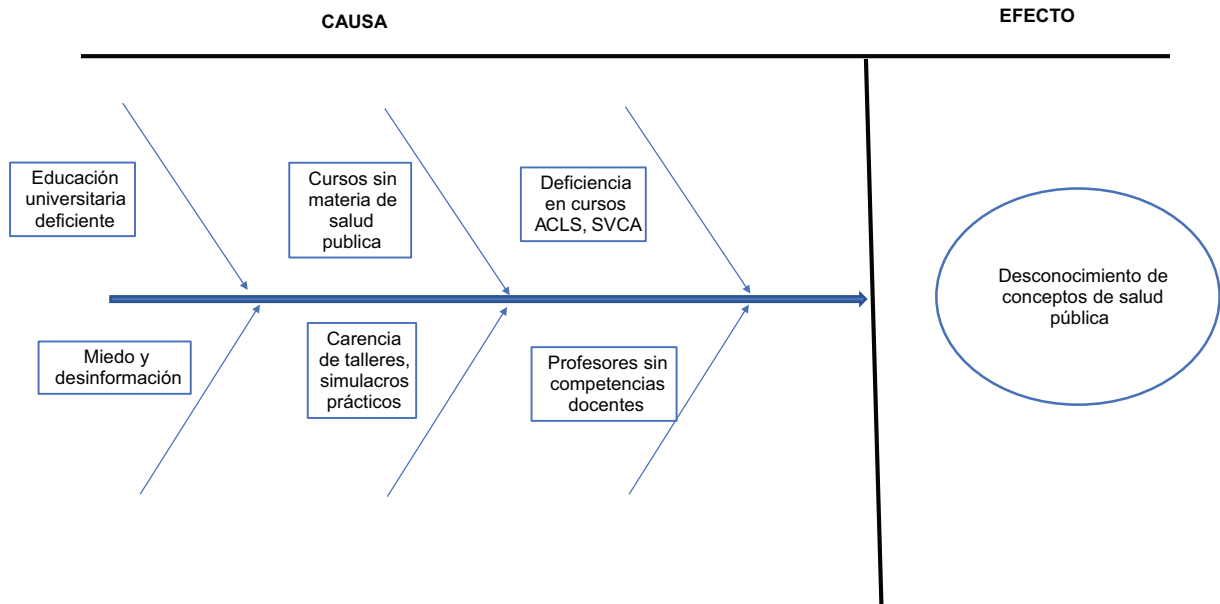


Figura 4. Causas del desconocimiento en materia de salud pública durante una pandemia en profesionales de la salud. ACLS = Advanced Cardiovascular Life Support, SVCA = Soporte Vital Cardiovascular Avanzad.

experiencia docente y las capacidades de comunicación de sus profesores, además de exigirles mejorar su proceso de enseñanza³⁰ (Figura 4).

Enseñanza de manejo de pandemias y desastres

El documento de preparación y respuesta ante una pandemia elaborado por la Organización Mundial de la Salud establece que la planificación y los preparativos anticipados son fundamentales para atenuar el impacto de las pandemias de influenza.^{26,31}

A pesar de lo anterior, la pandemia por el virus de influenza A (H1N1) de 2009 no representó la creación de un programa de largo alcance para los profesionales de la salud; si bien mejoró el sistema de vigilancia epidemiológica, no así la capacidad de respuesta de las instituciones, los hospitales y el personal de salud directamente involucrados en la atención. El escenario ideal sería que cada actor sepa lo que tiene que hacer, cómo y por qué.^{9,32,33} Tampoco constituyó una mejora en los currículos universitarios para incrementar los conocimientos en materia de salud pública y medicina de desastres. Desafortunadamente, los estudiantes asumirán importantes tomas de decisiones respecto a eventos futuros sin la preparación necesaria,^{34,35} por ejemplo: los anesthesiólogos y los especialistas en medicina crítica proporcionan atención médica integral en los

servicios de urgencias, quirófanos y unidades de cuidados intensivos, a pesar de lo cual pocos reciben capacitación en medicina de desastres y contingencias epidemiológicas.³⁶

La residencia médica representa una oportunidad para implementar intervenciones de capacitación que promuevan comportamientos y habilidades profesionales apropiadas.¹⁶ La educación sanitaria es necesaria para concientizar a los trabajadores de la salud,³⁷ de ahí que se han formulado propuestas para que exista mayor inversión en su formación y puedan ayudar a mitigar los riesgos que plantean los brotes de enfermedades.³⁸ La tarea no siempre es sencilla pues existen barreras tecnológicas, de idioma, tiempo y, sobre todo, vinculación a los planes de estudio existentes, cuyos contenidos están saturados (Figura 5). La adquisición de conocimientos basados en simulación se puede encontrar prácticamente en todos los niveles de la capacitación médica; la inversión puede ser alta y requiere una evaluación económica para saber si un sistema es capaz de incluirla en sus programas.^{39,40}

Aunado a lo anterior, son pocas las especialidades en las se exigen cursos como Apoyo Vital Avanzado en Trauma, Soporte Vital Básico o módulos encaminados a revisar conceptos de salud pública. Si, además, se suma la falta de talleres y simulacros en el manejo de desastres y de contingencias sanitarias, se explica por qué los estudiantes de medicina y alumnos de las especialidades no

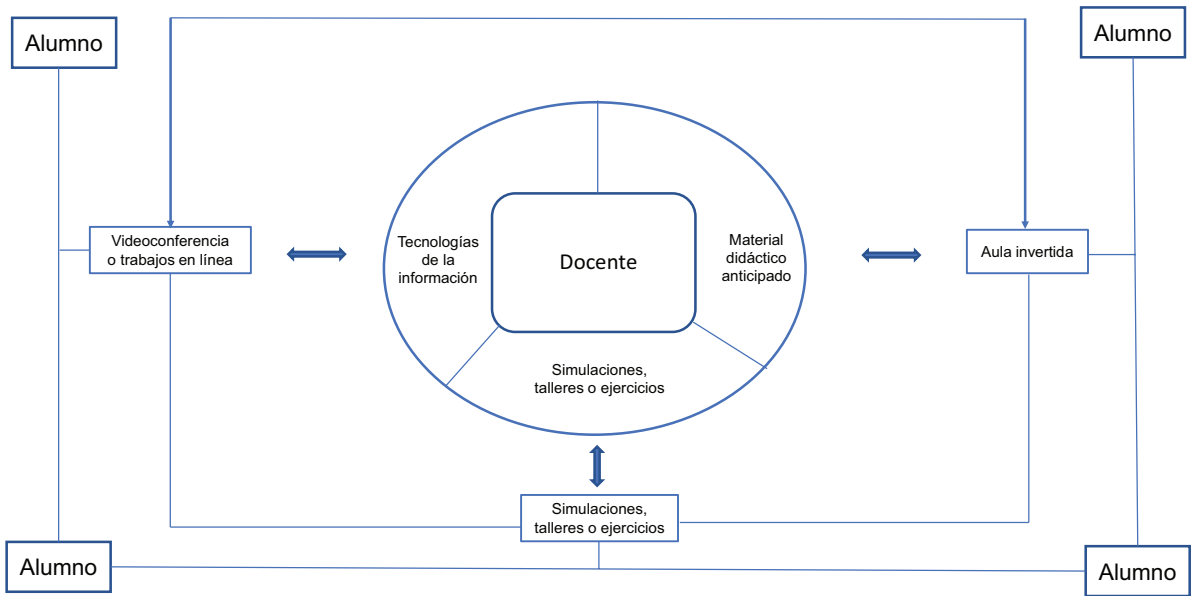


Figura 5. Propuesta de estructura de los cursos durante una pandemia.

pueden ser considerados un grupo de respuesta ante las contingencias sanitarias.⁴¹⁻⁴³

Perspectivas y conclusiones

Los expertos en salud pública han señalado la necesidad de la preparación para enfrentar una pandemia de dimensiones similares a la ocasionada por la influenza en 1918, con el principal problema de no saber cómo ni cuándo se presentará.¹² Han supuesto que los virus de la gripe subtipo H9 (principalmente H9N2) pueden ser los responsables, debido a sus altas tasas de infección zoonótica y potencial pandémico, razón por la cual han concentrado los esfuerzos en ellos.⁴⁴

A 11 años de la pandemia por el virus de la influenza A (H1N1), emerge el virus SARS-COV-2, con una alta capacidad de transmisión de persona a persona y una letalidad calculada entre 5 y 6 %, el cual ha obligado al aislamiento social, con el consecuente impacto en la economía de todo el mundo.⁴⁵ Las medidas sanitarias aprendidas través de la historia, muchas de ellas desde 1918, un siglo después se implementan en un mundo poco preparado para una crisis sanitaria como la que está ocasionando COVID-19.⁴⁶ Además, se suma el miedo y los problemas de orden psicológico-psiquiátrico, así como la desconfianza del personal de salud respecto a las autoridades, relacionada con el desconocimiento de las medidas de contención y mitigación; quien no conoce los elementos básicos se sentirá amenazado, sin la guía y dirección adecuadas de un

líder.^{47,48} La epidemia exterioriza las deficiencias personales e institucionales habituales o “endémicas”; afortunadamente, pueden solventarse mediante inversión en la educación, entre otras cosas.⁴⁹

Contrario a la percepción general de que los médicos son profesionales de respuesta rápida ante desastres y pandemias, las conclusiones plasmadas en diferentes revistas científicas indican que la preparación de los profesionales de la medicina no les permite erigirse como personal que puede enfrentarlos, a pesar de la voluntad para hacerlo.⁵⁰ Más aún, en las crisis existe el riesgo inminente de suspender los cursos académicos, con la consecuente preparación deficiente de los estudiantes, lo que obliga a revisar el proceso de enseñanza.

Las modificaciones estructurales de un programa académico son difíciles debido a todos los factores que influyen, además, dependen de que la organización examine su situación educativa, proponga soluciones, revolucione su sistema y tome en cuenta el mejor escenario para lograr sus objetivos. Tanto las crisis sanitarias como los desastres favorecen el cambio de paradigmas educativos, siempre y cuando no se deje perder la oportunidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses, ni relación financiera alguna que pueda influir en el contenido de este artículo.

Financiamiento

No se ha recibido financiamiento para la realización del manuscrito.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Dodd CN, Romio SA, Black S, Vellozzi C, Andrews N, Zuber P, et al. International collaboration to assess the risk of Guillain Barré syndrome following influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines. *Vaccine*. 2013;31:4448-4458.
- Charu V, Chowell G, Palacio-Mejía LS, Echeverría-Zuno S, Borja-Aburto VH, Simonsen L, et al. Mortality burden of the A/H1N1 pandemic in Mexico: A comparison of deaths and years of life lost to seasonal influenza. *Clin Infect Dis*. 2011;53:985-993.
- Wong JY, Kelly H, Ip DK, Wu JT, Leung GM, Cowling BJ. Case fatality risk of influenza A (H1N1pdm09): A systematic review. *Epidemiology*. 2013;24:830-841.
- Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis*. 1995;1:7-15.
- Preparación y respuesta ante una pandemia de influenza. Documento de orientación de la OMS. Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2009.
- Fineberg HV. Pandemic preparedness and response — Lessons from the H1N1 influenza of 2009. *N Engl J Med*. 2014;370:1335-1342.
- Bell DM, Weisfuse IB, Hernández-Ávila M, del Río C, Bustamante X, Rodier G. Pandemic influenza as 21st century urban public health crisis. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1963-1969.
- Seale H, Leask J, Po K, MacIntyre CR. "Will they just pack up and leave?" - Attitudes and intended behavior of hospital health care workers during an-influenza pandemic. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:30.
- Aiello A, Khayeri MY, Raja S, Peladeau N, Romano D, Leszcz M, et al. Resilience training for hospital workers in anticipation of an influenza pandemic. *J Contin Educ Health Prof*. 2011;31:15-20.
- Gates B. Innovation for pandemics. *N Engl J Med*. 2018;378:2057-2060.
- Alpuche-Aranda CM. Infecciones emergentes, el gran reto de la salud global: Covid-19. *Salud Pub Mex*. 2020;62:123-124.
- Gates B. Responding to Covid-19, a once in a century pandemic? *New Engl J Med*. 2020.
- Lazcano-Ponce E, Alpuche-Aranda C. Alfabetización en salud pública ante la emergencia de la pandemia por Covid-19. *Salud Publica Mex*. 2020.
- Lifshitz A. Tendencias de la educación médica. *Gac Med Mex*. 2000;1:25-33.
- Hutchins SS, Jansen HA, Robertson SE, Evans P, Kim-Farley RJ. Studies of missed opportunities for immunization in developing and industrialized countries. *Bull World Health Organ*. 1993;71:549-560.
- Boyce MR, Katz R. Community health workers and pandemic preparedness: Current and prospective roles. *Front Public Health*. 2019;7:1-5.
- Emanuel EJ. Reforming American medical education. *Milbank Q*. 2017;95:692-697.
- Qualls N, Levitt A, Kanade N, Wright-Jegede N, Dopson S, Reed C, et al. Community Mitigation Guidelines to Prevent Pandemic Influenza - United States, 2017. *MMWR*. 2017;66:1-34.
- Sambala EZ, Manderson L. Anticipation and response: pandemic influenza in Malawi, 2009. *Glob Health Action*. 2017;10:1341225.
- Simonsen L, Chowell G, Andreasen V, et al. A review of the 1918 herald pandemic wave: importance for contemporary pandemic response strategies. *Ann Epidemiol*. 2018;28:281-288.
- Rewar S, Mirdha D, Rewar P. Treatment and prevention of pandemic H1N1 influenza. *Ann Glob Health*. 2015;81:645-653.
- Sullivan GM. The tragedy of the medical education commons. *J Grad Med Educ*. 2016;8:1-4.
- Another step in higher medical education. *JAMA*. 2016;316:2280.
- Echevarría-Zuno S, Monroy-Ramírez LE, Palacios-Jiménez NM, Loria-Castellanos SJ, Gallardo-Candelas SA. Estrategia educativa en línea durante el brote de influenza A H1N1. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2010;48:383-392.
- Khamis N, Aljumaiah R, Alhumaied A, Alraheem H, Alkadi D, Koppel C, et al. Undergraduate medical students' perspectives of skills, uses and preferences of information technology in medical education: a cross-sectional study in a Saudi Medical College. *Med Teach*. 2018;40:S68-S76.
- Hays R. Establishing a new medical school: A contemporary approach to personalizing medical education. *Med Teach*. 2018;40:990-995.
- Hiromoto Y, Parchariyanon S, Ketusing N, et al. Isolation of the pandemic (H1N1) 2009 virus and its reassortant with an H3N2 swine influenza virus from healthy weaning pigs in Thailand in 2011. *Virus Res*. 2012;169:175-181.
- Kanehira K, Takemae N, Uchida Y, Hikono H, Saito T. Reassortant swine influenza viruses isolated in Japan contain genes from pandemic A(H1N1) 2009. *Microbiol Immunol*. 2014;58:327-341.
- Walsh K. Medical education: return on investment. *Ulster Med J*. 2015;84:111-112.
- Sandars JE. Critical theory and the scholarship of medical education. *Int J Med Educ*. 2016;7:246-247.
- Seale H, Leask J, Po K, MacIntyre CR "Will they just pack up and leave?" - attitudes and intended behavior of hospital health care workers during an influenza pandemic. *BMC Health Serv Res*. 2009;13.
- Sočan M, Erčulj V, Lajovic J. Knowledge and attitudes on pandemic and seasonal influenza vaccination among Slovenian physicians and dentists. *Eur J Public Health*. 2013;23:92-97.
- Hines L, Rees E, Pavelchak N. Respiratory protection policies and practices among the health care workforce exposed to influenza in New York State: Evaluating emergency preparedness for the next pandemic. *Am J Infect Control*. 2014;42:240-245.
- Fink BN, Rega PP, Sexton ME, Wishner C. START versus SALT Triage: Which is preferred by the 21st century health care student? *Prehosp Disaster Med*. 2018;33:381-386.
- Costantino C, Amodio E, Calamusa, G, Vitale F, Mazzucco W. Could university training and a proactive attitude of coworkers be associated with influenza vaccination compliance? A multicentre survey among Italian medical residents. *BMC Med Educ*. 2016;16:38.
- Tuohetamu S, Pang M, Nuer X, Mohemaiti P, Qin Y, Peng Z, Zheng J, Yu H, Feng L, Feng L. The knowledge, attitudes and practices on influenza among medical college students in Northwest China. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:1688-1692.
- Walsh K, Roma E, Hilton A. Education and support for healthcare professionals to prevent future pandemics: Report of a conference workshop. *Ulster Med J*. 2018;87:194-196.
- Hayanga HK, Barnett DJ, Shallow NR, Roberts M, Thompson CB, Bentov I, Demiralp G, Winters BD, Schwengel DA. Anesthesiologists and disaster medicine: A needs assessment for education and training and reported willingness to respond. *Anesth Analg*. 2017;124:1662-1669.
- Ling Y, Cheng A, Hecker K, Grant V, Currie GR. Implementing economic evaluation in simulation-based medical education: challenges and opportunities. *Med Educ*. 2018;52:150-160.
- Robinson LA, Turner IJ, Sweet MJ. The use of gamification in the teaching of disease epidemics and pandemics. *FEMS Microbiol Lett*. 2018;365:fn111.
- Pérez-Gómez HR, Ramos-Zúñiga R. La educación médica y su impacto en la salud pública. Perspectivas y retos. *Cir Cir*. 2012;80:200-208.
- Mortelmans LJ, Bouman SJ, Gaakeer MI, Dieltiens G, Anseeuw K, Sabelle MB. Dutch senior medical students and disaster medicine: a national survey. *Int J Emerg Med*. 2015;8:77.
- Pfeiffer JK. Is the debate and "pause" on experiments that alter pathogens with pandemic potential influencing future plans of graduate students and postdoctoral fellows? *mBio*. 2015;1:e02525.
- Peacock THP, James J, Sealy JE, Iqbal M. A global perspective on H9N2 Avian influenza virus. *Viruses*. 2019;11:620.
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55:105924.
- Ren SY, Gao RD, Chen YL. Fear can be more harmful than the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in controlling the corona virus disease 2019 epidemic. *World J Clin Cases*. 2020;8:652-657.
- Huang Y, Zhao N. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: A web-based cross-sectional survey. *Psychiatry Res*. 2020;288:112954.
- Shi Y, Wang J, Yang Y, Wang Z, Wang G, Hashimoto K, et al. Knowledge and attitudes of medical staff in Chinese psychiatric hospitals regarding COVID-19. *Brain Behav Immun Health*. 2020;4:100064.
- Gates B. The next epidemic- Lessons from Ebola. *N Engl J Med*. 2015;372:1381-1384.
- Tomášková H, Boháčová S, Šlachetová H. Attitudes of the medical students from two Czech universities to pandemic Flu A (H1N1) 2009 and to influenza vaccination. *Cent Eur J Public Health*. 2012;20:215-218.

El gran desafío de la latencia de SARS-CoV-2: el testículo como reservorio

Ricardo López-Romero,¹ María de Jesús Nambo-Lucio,¹ Emmanuel Salcedo-Carrillo,¹ María de los Ángeles Hernández-Cueto² y Mauricio Salcedo-Vargas^{1*}

¹Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología; ²Centro Médico Nacional La Raza, División de Laboratorios de Vigilancia e Investigación Epidemiológica. Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México

Resumen

En el afán por explicar la fisiopatogenia de COVID-19 se están realizando estudios en torno a la correspondencia entre la expresión de receptores celulares de SARS-CoV-2 y las secuencias virales. La expresión de los receptores ACE2, CD147 y TMPRSS2 podría indicar blancos de infección poco explorados. Para el análisis genómico de los receptores de SARS-CoV-2 se optó por utilizar la información del BioGPS, un portal que centraliza los recursos de anotación genética, en combinación con la de The Human Protein Atlas, el portal más grande de datos del transcriptoma y proteoma humanos. También se revisaron los artículos más recientemente respecto al tema. En numerosos sitios anatómicos se observó la expresión de ARN y proteínas de los receptores del virus, que coinciden parcialmente con la información reportada en la literatura. Resaltó la alta expresión en las células de los testículos, por lo que sería importante descartar si este sitio anatómico es un reservorio de SARS-CoV-2; de no ser así, determinar el daño en las células germinales, tal como sucede en infecciones por otros virus ARN.

PALABRAS CLAVE: SARS. COVID-19. Receptores celulares de SARS-CoV-2. Virus ARN.

The big challenge of SARS-CoV-2 latency: testes as reservoir

Abstract

In the efforts to explain COVID-19 pathophysiology, studies are being carried out on the correspondence between the expression of SARS-CoV-2 cell receptors and viral sequences. ACE2, CD147 and TMPRSS2 receptors expression could indicate poorly explored potential infection targets. For the genomic analysis of SARS-CoV-2 receptors, using BioGPS information was decided, which is a portal that centralizes genetic annotation resources, in combination with that of The Human Protein Atlas, the largest portal of human transcriptome and proteome data. We also reviewed the most recent articles on the subject. RNA and viral receptor proteins expression was observed in numerous anatomical sites, which partially coincides with the information reported in the literature. High expression in testicular cells markedly stood out, and it would be therefore important ruling out whether this anatomical site is a SARS-CoV-2 reservoir; otherwise, germ cell damage, as it is observed in infections with other RNA viruses, should be determined.

KEY WORDS: SARS. COVID-19. SARS-CoV-2 cell receptors. RNA virus.

Correspondencia:

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

Fecha de recepción: 15-05-202

Fecha de aceptación: 02-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000295

Gac Med Mex. 2020;156:328-333

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En diciembre de 2019, en Wuhan, China, emergió un tipo de neumonía asociada a un nuevo coronavirus que provoca síndrome respiratorio agudo severo, al cual se denominó SARS-CoV-2.¹ Para mayo de 2020 se habían generado más de 7000 publicaciones, entre ellas más de 150 artículos sobre aspectos moleculares (según el National Center for Biotechnology Information de Estados Unidos),² lo cual muestra una clara interacción entre la clínica y la investigación biomédica para buscar posibles soluciones al problema de salud que representa la pandemia ocasionada por ese virus.

SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que infecta a células epiteliales de humanos y vertebrados, presenta un ARN monocatenario positivo de aproximadamente 29 900 bases nucleotídicas cubierto por una membrana lipídica, con más de 80 % de similitud genómica con SARS-CoV-1.³ Además, muestra semejanzas con las secuencias de los coronavirus que infectan al murciélago y al pangolín, así como con las del virus de la inmunodeficiencia humana; en otras palabras, se trata de un virus quimera de evolución natural divergente.^{4,5} Se conoce que estos virus codifican para 23 proteínas, entre las cuales las más estudiadas son la proteína estructural N (nucleocápside), la S (espícula, crucial para su entrada a la célula, virulencia y tropismo), la M (membranal) y la de envoltura.⁶

Utilidad de las mutaciones de SARS-CoV-2 y su complejidad transcripcional

Al igual que otros virus ARN, la tasa de mutaciones de SARS-CoV-2 es alta, lo cual representa un verdadero reto para el desarrollo de vacunas y se relaciona con los cuadros clínicos graves y las diferencias geográficas. Por ejemplo, se ha reportado que la tasa de mortalidad es distinta en China (5.6 %) y fuera de ese país (15.2 %), lo que podría atribuirse a las diferencias genómicas combinadas con otros factores como las estrategias de aislamiento y la inmunidad de rebaño.⁷

El virus muta para adaptarse al hospedero y de esta manera evoluciona. Se han identificado 13 variaciones en el genoma contenidas en las regiones ORF (*open reading frame*) 8, ORF1ab, S, ORF3a y N; las posiciones 28144 (ORF8) y 8782 (ORF1a) presentan tasas de mutación de 30.53 y 29.47 %, respectivamente.⁸ Las ARN-polimerasas dependientes de ARN, en especial

en la posición 14408, se asocian a la aparición de fenotipos virales emergentes multirresistentes.⁹ Conocer las mutaciones permitirá desarrollar fármacos dirigidos, como favipiravir, remdesivir, ribavirina para otras enfermedades ocasionadas por virus ARN.¹⁰

La arquitectura funcional de SARS-CoV-2 es extremadamente compleja. Se sugiere que los ORF de este virus podrían servir como proteínas accesorias para modular la replicación viral. La transcripción discontinua proveniente de su transcriptoma y epitranscriptoma genera nuevas fusiones genómicas, provocando más de 40 modificaciones que contribuyen a su patogenicidad, ciclo viral, evasión exitosa de la respuesta inmune del hospedero y supervivencia.⁹

Primer blanco de infección de SARS-CoV-2 y las pruebas de detección

Se ha reportado que los principales blancos de infección de SARS-CoV-2 son las células epiteliales del tracto nasofaríngeo.¹ Por ello, la técnica aprobada para el diagnóstico molecular de este virus es la estimación de la carga viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) a partir de una muestra del tracto nasofaríngeo (también puede obtenerse de heces fecales o sangre) obtenida con técnica de hisopado, según el protocolo de Berlín publicado el 17 de enero de 2020.¹¹ Este tipo de pruebas, si bien son “rápidas”, requieren tiempo, ya que es esencial la purificación del ARN viral y el intervalo para el diagnóstico es de por lo menos ocho horas. A la fecha, la Food and Drug Administration de Estados Unidos ha aprobado diversas pruebas moleculares.¹²

Por otro lado, existen pruebas serológicas más rápidas que detectan alta concentración de anticuerpos IgG e IgM; desafortunadamente, la mayoría presenta baja sensibilidad y especificidad. Ya que la sintomatología de COVID-19 es similar a la de otras enfermedades respiratorias, es indispensable descartar las infecciones por otros virus ARN.

La aplicación de pruebas diagnósticas y los datos clínicos permiten identificar los casos tempranos, los tardíos y los convalecientes o recuperados. Especialmente en los casos tempranos se debe estimar la carga viral, además de aplicar una segunda prueba para definir la probabilidad de infección comunitaria. Una vez que transcurre el periodo de ventana, se intensifica la producción de anticuerpos (aproximadamente en la segunda semana) y se pueden llevar a cabo pruebas serológicas para el control de la enfermedad.¹³⁻¹⁵

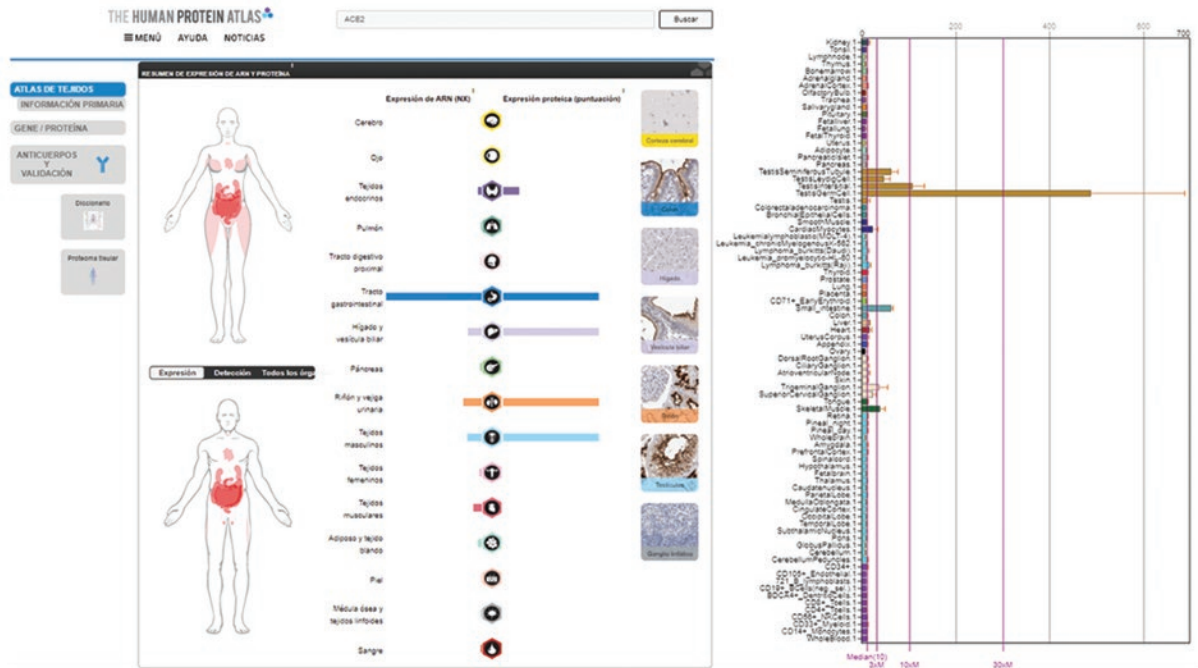


Figura 1. Sitios anatómicos de expresión de la proteína ACE2 que constituyen potenciales blancos de interacción con SARS-CoV-2 en cada sexo. Los iconos indican los sitios anatómicos de la expresión de ARN y la expresión de la proteína. También se ejemplifica la expresión de ACE2 en los tejidos mediante inmunohistoquímica. La gráfica de barras de la derecha muestra la expresión relativa en diferentes tipos de células y se resalta la sobreexpresión en células de testículo (barras de color ocre). Fuente: The Human Protein Atlas.

Proteínas celulares como receptores para la entrada del virus al hospedero

Las evidencias indican que los blancos moleculares de SARS-CoV-2 son las células que expresan la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2, Figura 1) —involucrada en la disminución de la presión arterial al catalizar la escisión de angiotensina II en angiotensina—,¹⁶ la molécula de membrana CD147¹⁷ (Figura 2) —que estimula a los fibroblastos para la producción de metaloproteinasas de la matriz y que está asociada a la espermatogénesis y la implantación del embrión— y la serina proteasa TMPRSS2 (Figura 3), regulada por las hormonas androgénicas, entre otras proteínas.¹⁸ El receptor más estudiado es ACE2, que funciona como receptor de las glucoproteínas de la espiga del virus.¹⁹ Los datos anteriores sugieren tropismo de SARS-CoV-2 hacia las células que expresan sus proteínas celulares blanco.

Información de bases de datos accesibles

Se realizó la búsqueda en diferentes bases de datos para determinar otros blancos potenciales de infección. Se eligió The Human Protein Atlas,²⁰ en el

que se mapean todas las proteínas humanas en células, tejidos y órganos mediante la integración de resultados experimentales obtenidos a partir de diversas herramientas genómicas e histológicas; así como el BioGPS, que conjunta la información relativa a la expresión genética en los diferentes sitios del cuerpo humano.²¹ En un análisis *in silico* se observó la expresión de ACE2 y CD147 en diversos sitios anatómicos (Figuras 1 a 3); ACE2 se observó en células epiteliales del tracto respiratorio.¹⁸⁻²²

Expresión de receptores en células específicas: los testículos

Un estudio reciente demostró que la expresión de ACE2 es mayor en una pequeña población de células alveolares tipo II, las cuales están involucradas con el cuadro de neumonía; también se observó alteración de las células mononucleares, pequeños vasos trombosados, activación de megacariocitos y agregados plaquetarios.²³ Otras investigaciones muestran que el deterioro es general e involucra también al sistema urinario,²⁴ al mecanismo neurotrópico del sistema nervioso central²⁵ y a los enterocitos,²⁶ lo que evidencia que esas células poseen genomas virales

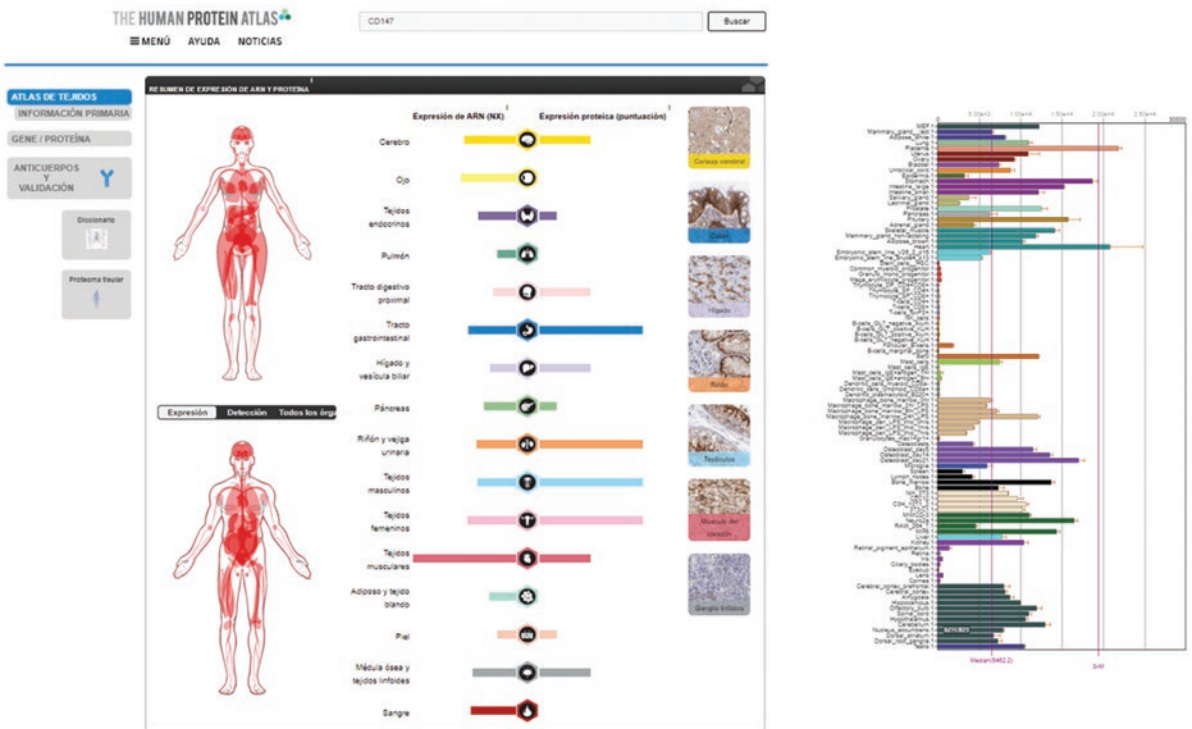


Figura 2. Sitios anatómicos de expresión de CD147 que representan potenciales blancos de interacción con el virus SARS-CoV-2. La gráfica de barras de la derecha muestra la expresión relativa de diferentes tipos de células en la mayor parte del cuerpo. Fuente: The Human Protein Atlas.

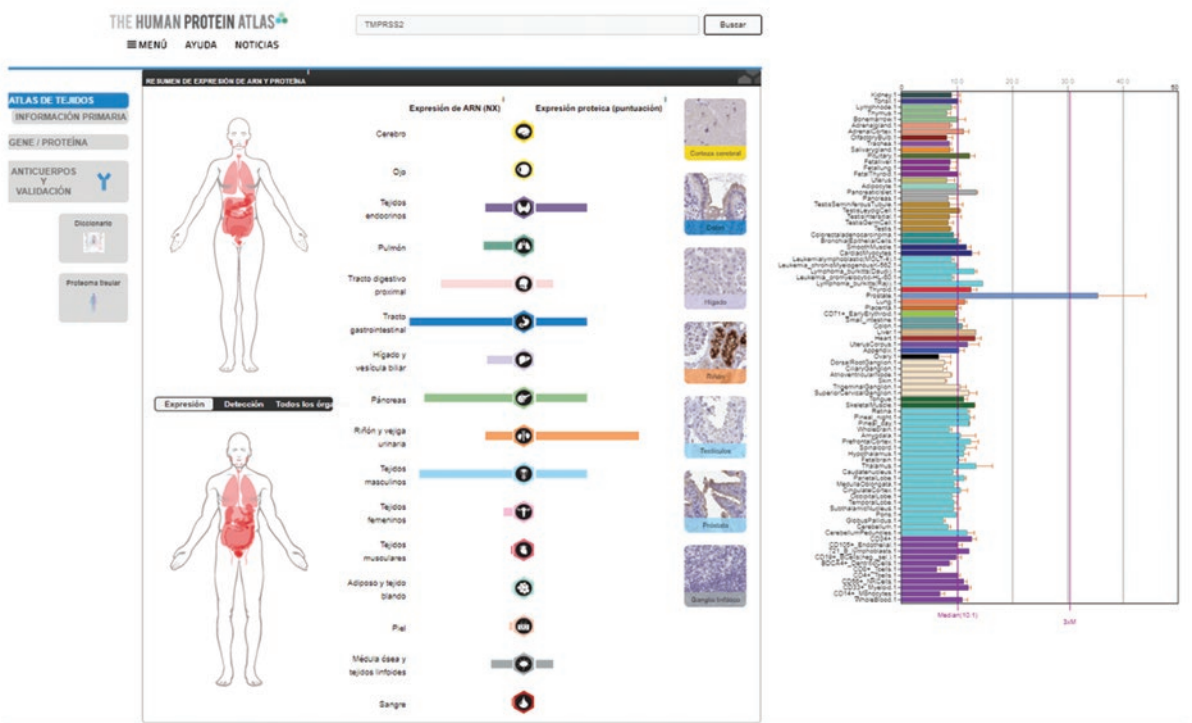


Figura 3. Sitios anatómicos de expresión de la proteína celular TMPRSS2 como potenciales blanco de interacción con el virus SARS-CoV-2. La gráfica de barras de la derecha muestra la expresión relativa de diferentes tipos de células en gran parte del cuerpo y se resalta la mayor expresión en próstata (barra color azul). Fuente: The Human Protein Atlas.

y expresan los receptores mencionados. Aunado a lo anterior, la expresión de CD147 muestra que numerosos órganos y tejidos podrían ser susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. Llama la atención la alta expresión de estas proteínas celulares en los testículos. No se detectaron secuencias virales en el único reporte sobre búsqueda de SARS-CoV-2 en testículos analizados en autopsias; sin embargo, cabe señalar que la búsqueda fue realizada mediante hibridación *in situ*, técnica no comparable con la PCR.²⁷

Similitudes de SARS-CoV-2 y su latencia con otros virus ARN

La infección por el virus ARN de la parotiditis (pape-ras) es muy similar a la de COVID-19: afecta a las células epiteliales (donde se incrementa la carga viral y provoca la viremia), se transmite por gotitas de saliva del portador, ya sea por contacto directo o indirecto con fómites y biofluidos, y muestra tropismo hacia las células de glándulas salivales, del sistema nervioso central, testículos y ovarios; una secuela de la parotiditis es la orquitis, que se relaciona con esterilidad.²⁸

Por lo anterior, cabe preguntarse si los síntomas prodrómicos de la influenza, de otras enfermedades respiratorias (como la parotiditis) y los de la infección por SARS-CoV-2 son solo una coincidencia. En este contexto podría correlacionarse la alta expresión de ACE2 en los testículos con la latencia de la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, no existe evidencia clara sobre esta asociación. Por ello, consideramos la necesidad de investigar la expresión de ACE2 en tejido testicular que provenga de las autopsias de individuos que fallecen a causa de COVID, así como la detección de secuencias de SARS-CoV-2 mediante PCR, para determinar si existió infección crónica o latente. Una secuela de las infecciones virales (virus ADN y ARN) es la latencia, tal como sucede en la hepatitis²⁹ y el herpes.³⁰ En pacientes con COVID-19 que no manifestaron síntomas no se identificó ARN viral con pruebas comerciales realizadas durante el seguimiento (más de cuatro semanas);³¹ sin embargo, con tecnología Sherlock, cuyo límite de detección es de 100 copias/mL, en muestras nasales y anales se obtuvo 75 % de resultados positivos para el gen S y 41.6 % para los genes ORF.³²

Los datos referidos indican la persistencia de las secuencias de SARS-CoV-2 por al menos dos meses en los tractos respiratorio y digestivo (infección latente) y que el hisopado anal puede ser otra prueba de seguimiento. De ahí la importancia de innovar y combinar recursos

clínicos y moleculares más sensibles y específicos, para descartar en lo posible los resultados falsos positivos y falsos negativos.³³ Hasta el momento es insuficiente la información en torno a la infección latente por SARS-CoV-2³⁴ y sus consecuencias.

Sería deseable que los pacientes recuperados de COVID-19, así como el personal de terapia intensiva y resucitación cardiopulmonar (sin historial de parotiditis) que interactúa directamente con los individuos con infección por SARS-CoV-2 pudieran realizarse estudios moleculares (entre ellos, espermatobioscopia), para descartar daño en las espermatogonias y ausencia de infección latente. Por ello, resulta urgente disponer de más evidencia relativa al tema. Durante la escritura del presente documento se publicó un reporte en ese sentido.³⁵

Conclusiones

Dadas las comorbilidades de la población mexicana, la infección por SARS-CoV-2 representa un gran desafío y una “caja de pandora”, por lo que no deberá descartarse la posibilidad de nuevos mecanismos fisiopatogénicos. Se podría sugerir la participación de SARS-CoV-2 si existiera coincidencia de infección en células testiculares que expresan los receptores de este virus.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades y a la Coordinación de Investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social, el apoyo durante el tiempo de cuarentena. A Tomás Hernández, por cumplir con su deber.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- PubMed browser [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Sars cov 2, molecular biology; 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=sars+cov+2+%2C+molecular+biology>
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579:265-269.
- Zhang T, Wu Q, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol*. 2020;30:1346-1351.
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*. 2020;26:450-452.
- Khailany RA, Safdar M, Ozaslan M. Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Rep*. 2020;19:100682. DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100682
- Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;S1473-3099:30195-X.
- Pachetti M, Marini B, Benedetti F. et al. Emerging SARS-CoV-2 mutation hot spots include a novel RNA-dependent-RNA polymerase variant. *J Transl Med*. 2020;18:179.
- Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Kim H. The architecture of SARS-CoV-2 transcriptome. *Cell*. 2020;181:1-8.
- Wu YS, Lin WH, Hsu JT, Hsieh HP. Antiviral drug discovery against SARS-CoV. *Curr Med Chem*. 2006;13:2003-2020.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology*. 2020;200642.
- Center for Health Security [Internet]. Baltimore: Molecular-based tests for COVID-19. Johns Hopkins University; 2020.
- U.S. Food and Drug Administration [Internet]. Silver Spring (MD): Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes first test for patient at-home sample collection; 2020.
- Okba N, Müller M, Li W, Wang C, Geurts-van Kessel C, Corman V, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020 Mar 20. DOI: 10.1101/2020.03.18.20038059
- Amanat F, Nguyen T, Chromikova V, Strohmeier S, Stadlbauer D, McMahón M, et al. A serological assay to detect SARS-CoV-2 seroconversion in humans. *medRxiv*. 2020 Apr 16. DOI: 10.1101/2020.03.17.20037713
- He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:672-675.
- Peng-Jia H, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol*. 2005;79:14614-14621.
- Wang K, Chen W, Zhou YS, Lian JQ, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020;3:14.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280.
- Thul PJ, Lindskog C. The Human Protein Atlas: A spatial map of the human proteome. *Protein Sci*. 2018;27:233-244.
- Wu C, Orozco C, Boyer J, Leglise M, Goodlae J, Batalov S, et al. BioGPS: An extensible and customizable portal for querying and organizing gene annotation resources. *Genome Biol*. 2009;10:R130.
- Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, Ng KC, Bui CBT, Ho JCW, et al. Tropism of the novel coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract: An analysis in ex vivo and in vitro cultures. *Lancet Resp Med*. 2020 Mar 25. DOI: 10.2139/ssrn.3552870
- Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*. 2004;203:622-630.
- Battle D, Soler M, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: Emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol*. 2020 May 04. DOI: 10.1681/ASN.2020040419
- Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Apr 07. DOI: 10.1111/cns.13372
- Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 May 01. DOI: DOI: 10.1126/science.abc1669
- Fox S, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander-Heide RS, et al. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: The first autopsy series from New Orleans. *medRxiv*. 2020 Apr 10. DOI: 10.1101/2020.04.06.20050575
- Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, Bamford CG, Duprex WP. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol*. 2015;235:242-252.
- Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Georgia: Hepatitis C; 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/index.htm>
- Nicoll MP, Proença JT, Efstathiou S. The molecular basis of herpes simplex virus latency. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36:684-705.
- An J, Liao X, Xiao T, Qian S, Yuan J, Ye H, et al. Clinical characteristics of the recovered COVID-19 patients with re-detectable positive RNA test. *medRxiv*. 2020 Mar 30. DOI: 10.1101/2020.03.26.20044222
- Broad Institute [Internet]. Zhang F, Abudayyeh OO, Gootenberg JS. A protocol for detection of COVID-19 using CRISPR diagnostics; 2020. Disponible en: [https://www.broadinstitute.org/files/publications/special/COVID-19%20detection%20\(updated\).pdf](https://www.broadinstitute.org/files/publications/special/COVID-19%20detection%20(updated).pdf)
- Wu Y, Guo C, Tang L, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:434-435.
- Wölfe R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465-469.
- Fan C, Li K, Ding Y, Lu WL, Wang J. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection. *medRxiv*. 2020 Feb 13. 10.1101/2020.02.12.20022418

COVID-19: implicaciones en Colombia

Alexander Almeida-Espinosa^{1*} y Jorge A. Sarmiento-Ardila²

¹Universidad Industrial de Santander, Facultad de Salud Pública; ²Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina. Santander, Colombia

Resumen

COVID-19 llegó a Latinoamérica a principios de marzo de 2020. Actualmente, en Colombia se desarrollan estrategias enfocadas en la cuarentena y la reactivación del capital social y económico, con las cuales no se están obteniendo los resultados esperados. En este artículo se propone revisar literatura basada en evidencia científica en la que se exponga información del funcionamiento y adaptación de los sistemas de salud, sectores sociales, económicos y solidarios de Colombia. El objetivo es identificar las implicaciones de COVID-19 en la red prestadora de servicios de salud, calidad de vida, pronóstico de salud-enfermedad en el país, el cual no está preparado para afrontar crisis de orden social, de sistemas de salud e impactos económicos y solidarios que conllevan las pandemias y episodios graves de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Covid-19. Coronavirus. Pandemias. Sistema de Salud. Salud pública. Impacto socioeconómico.

COVID-19: implications of SARS-CoV-2 in Colombia

Abstract

COVID-19 arrived in Latin America early in March 2020. Currently, strategies are being developed in Colombia focusing on the quarantine and social and economic capital reactivation, whereby the expected results are not being obtained. In this article, we propose to review scientific evidence-based literature where information on the operation and adaptation of health systems, and social, economic and solidarity sectors of Colombia is presented. The purpose is to identify COVID-19 implications in the network that provides health services, quality of life and health-disease prognosis in the country, which is not prepared to face crises of social nature and of health systems, as well as the economic and solidarity impacts that are brought about by pandemics and crude episodes of disease.

KEY WORDS: Covid-19. Coronavirus. Pandemics. Healthcare system. Public health. Socioeconomic impact.

Introducción

SARS-CoV-2 llegó a Latinoamérica en febrero del año en curso; a partir de entonces ha generado incertidumbre en los aspectos económicos, sociales, de salubridad, financieros y, en general, en el desarrollo de los países del área, los cuales no están preparados para actualizar sus procesos, estrategias y

reacomodar la dinámica común de desarrollo cotidiano de los sistemas nacionales frente a la situación de salud-enfermedad de la complejidad y envergadura que representa la pandemia de COVID-10.

En Colombia, los primeros casos positivos de contagios se presentaron a principios de marzo, provocaron intranquilidad en la población y la implementación de medidas débiles para mitigar el riesgo de contagio.

Correspondencia:

*Alexander Almeida-Espinosa

E-mail: alexandermeida10@gmail.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 15-05-2020

Fecha de aceptación: 27-05-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000289

Gac Med Mex. 2020;156:334-338

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

A continuación, se estableció el cierre de fronteras, el inicio de la etapa de contingencia y se definieron las primeras estrategias de búsqueda y reacción para enfrentar la diseminación del contagio y su velocidad, ampliar la capacidad hospitalaria e instaurar medidas de intervención efectivas y oportunas para mitigar la pandemia.

Contexto de COVID-19

El año 2019 transcurría con completa normalidad, en medio de todos los afanes del diario vivir de la población mundial y la velocidad abrumadora del nuevo milenio. Sin embargo, a principios de diciembre de 2019 surgieron los primeros casos de neumonía de causa desconocida, con origen identificado en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China.^{1,2} Estos primeros casos tenían como antecedente común la exposición a un mercado de comida al aire libre con venta de mariscos, pescados y animales silvestres vivos.

El 31 de diciembre, las autoridades sanitarias de la República Popular China informaron sobre el agrupamiento de 27 casos de la neumonía mencionada, con inicio de los síntomas el 8 de diciembre de 2019. El 3 de enero de 2020 se reportaron 44 pacientes con dicha neumonía, 11 de ellos con enfermedad severa y 33 en condiciones estables. Fue hasta el 7 de enero cuando la Comisión de Salud y Sanidad de ese país identificó el agente causal de esta alerta de salud pública: se trataba de un virus de la familia *Coronaviridae*, al cual llamaron “nuevo coronavirus”, actualmente denominado SARS-CoV-2.³ Todos los mercados de comida al aire libre de la zona de Wuhan fueron cerrados para control ambiental y desinfección.^{4,5}

El SARS-CoV-2 pertenece a una extensa familia de virus denominada coronavirus; la mayoría de estos virus pueden ocasionar enfermedades leves o moderadas del tracto respiratorio superior e inferior, por ejemplo, resfriado común. Sin embargo, en las últimas décadas han surgido coronavirus con reservorio en animales, que causan enfermedades mucho más severas y comprometen la salud de la población e, incluso, la muerte.^{6,7}

Los coronavirus no solo provocan enfermedades respiratorias, también afectan los sistemas gastrointestinal, renal y neurológico.⁸ Se ha logrado identificar géneros distintos: alfa-CoV, beta-CoV, gamma-CoV y delta-CoV.^{9,10} Los últimos brotes de este tipo de virus han acontecido en este siglo: en 2002-2003 apareció el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo

(SARS-CoV), un beta-CoV que surgió de los murciélagos, infectó a 8000 personas y causó alrededor de 800 muertes.^{8,11}

En 2012, la humanidad enfrentó otro de estos coronavirus, MERS-CoV, que causa el síndrome respiratorio del Medio Oriente. Se trata de un beta-CoV que causó 2494 casos de infección confirmados y alrededor de 858 muertes en Arabia Saudita; este virus sigue siendo endémico en algunas zonas de Oriente.¹² El nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, es un beta-CoV que posee características muy similares a SARS-CoV, con el que comparte aproximadamente 96 % de los nucleótidos; se cree que aparte del murciélago puede tener un reservorio intermedio, el cual no se ha determinado con seguridad hasta el momento.^{11,13}

Panorama del COVID-19 en Colombia

Para el 14 de mayo de 2020, la presencia de SARS-CoV-2 en Colombia se resumía en 12 930 casos confirmados, de los cuales 7293 eran del sexo masculino y 5637, del femenino. Asimismo, 8449 individuos que mostraban síntomas (4903 hombres y 3546 mujeres) se encontraban en su hogar, 509 habían fallecidos (312 hombres y 197 mujeres), 698 estaban hospitalizados (439 hombres y 259 mujeres), 131 permanecían en la unidad de cuidados intensivos (90 hombres y 41 mujeres), 3133 personas se habían recuperado (1542 hombres y 1591 mujeres) y en 10 personas (siete hombres y tres mujeres) no se disponía de más información, por la pérdida de datos.

Por otro lado, la mayoría de los casos se presentaron en Bogotá (n = 4685), capital del país, a la cual seguían Valle del Cauca (n = 1393), Meta (n = 938), Cartagena (n = 874), Amazonas (n = 871), Atlántico (n = 641) y Antioquia (n = 491). Los grupos de edad más afectados fueron los correspondientes al intervalo de 20 a 40 años, con 5376 personas. El 6 % de los casos (840 personas) eran importados, 30 % (n = 3859) estaba relacionado con la importación y en 64 % (n = 8231) se estaba investigando el posible tipo de contagio.

Impacto de COVID-19 en Colombia

Colombia es un país en desarrollo con algunas acciones enfocadas al mejoramiento continuo,¹⁴ a promover condiciones favorables de la vida, mecanismos de producción específicos, exportación de productos y otras actividades, el cual presenta dificultades en seguridad social, educación, cultura ciudadana,

servicios públicos y trabajo formal,¹⁵ ámbitos que han sido afectados de forma gradual a medida que COVID-19 se propaga por el país e impacta negativamente la salud de la población colombiana.¹⁶

Para algunos autores, el sistema de salud y seguridad social en Colombia es el servicio con mayor impacto, debido a que las cadenas de contagio se están extendiendo con rapidez,¹⁷ ya que no se han establecido mecanismos de contingencia claros y protocolos de vigilancia epidemiológica medibles que impidan la propagación de la enfermedad a una velocidad continua en la población vulnerable.¹⁸

El segundo sistema de desarrollo con mayor afectación es el sector económico, principalmente el laboral.¹⁹ Los puestos de trabajo de numerosos colombianos están siendo cancelados o suspendidos y no se están generando salarios que solventen las necesidades de vida o aseguren el patrimonio de las familias.²⁰

El contexto social se ve afectado de igual forma a nivel individual, al limitar las relaciones personales e interpersonales,²¹ que por lo general se enfocaban en la calidad de vida. Asimismo, la salud mental toma gran relevancia al evidenciarse episodios de depresión,^{22,23} inconformidad por la adopción de medidas de aislamiento social en las personas e, incluso, de agresividad y rechazo.²⁴

Finalmente, el regreso a una normalidad funcional en Colombia parece distante. Se asegura que habrá jornadas en las que se lleven a cabo actividades de orden productivo, se involucre directamente al trabajador y se activen las cadenas productivas en cada región del país, con las medidas de bioseguridad necesarias.²⁵

A modo de discusión: COVID-19 en Colombia

En Colombia, el sistema de salud es uno de los sectores más vulnerables y afectados de forma negativa, debido a la ausencia de ideas de trabajo claras y significativas,²⁶ de medidas y recursos para la protección personal;²⁷ así como por la insuficiencia o carencia de unidades de cuidado intensivo, materiales y equipos y, lo más importante, de recursos humanos capacitados, orientados, satisfechos y comprometidos con la solución efectiva de la contingencia que se enfrenta.^{28,29}

Por otro lado, el número de pacientes contagiados en el país sigue aumentando. Las medidas de mitigación y contingencia no han resultado en una reducción satisfactoria, significativa y constante de la

velocidad de contagios.¹⁹ Las pruebas diagnósticas son deficientes en calidad y cantidad,³⁰ la red hospitalaria está desgastada³¹ y las medidas epidemiológicas no son claras ni contundentes, lo que se suma a la ausencia de cultura cívica y seguimiento de las reglas e indicaciones por parte de los ciudadanos.^{32,33} Lo anterior ha favorecido el creciente número de pacientes y, por ende, las dificultades en la atención a la salud, que evidencian la precariedad del sistema de salud y seguridad social del país.³⁴

Asimismo, el apoyo de entidades como las aseguradoras de riesgo laboral, las gerencias de instituciones de salud, las secretarías de salud municipal y departamental, el ministerio de salud y la superintendencia de salud es escaso y poco estratégico; no se centra en las medidas de protección personal de los recursos humanos en salud,^{35,36} el tratamiento de los cuadros clínicos que ameritan intervención oportuna, pertinente y segura, y el fortalecimiento del sistema de salud.³⁷

Consideraciones finales

La pandemia de COVID-19 ha generado el reproceso de todos los sistemas básicos de funcionamiento poblacional, pérdidas de vidas humanas, inestabilidad del sistema de salud,³⁸ inconvenientes en la prestación de los servicios, estancamiento económico, cancelación de ideas de negocio, episodios de quiebra financiera, colapso en la salud mental-social,³⁹ insatisfacción en la prestación de servicios, inequidad, apoyo gubernamental deficiente y escasez de opciones para la reactivación y crecimiento económico.⁴⁰

Los países en desarrollo no están preparados para ajustar sus estrategias frente a la aparición de una epidemia que ha logrado frenar el fundamento e idea de crecimiento de una nación,⁴¹ con lo que se ha generado intranquilidad, insatisfacción, pérdida de capacidades estratégicas y de salud,⁴² las cuales transfieren mensajes negativos a una población que trata de resarcirlas con los pocos recursos que los sectores político y económico les otorgan a nivel regional y nacional.⁴³

El sistema de salud colombiano está afectado y resulta evidente que no tiene capacidad de adaptación y respuesta a necesidades de atención diferentes a las de los contextos normales de intervención y tratamiento,⁴⁴ lo cual se debe a que la capacidad instalada es inadecuada y deficiente. Es visible la inconformidad del personal de salud por el salario que recibe, las condiciones de inseguridad en las que

trabaja, la falta de reconocimiento, la ineficacia del sistema institucional y el rechazo por parte del resto de la población.⁴⁵

En el marco de la dimensión socioeconómica, el país vive una situación difícil.⁴⁶ La esfera social está altamente afectada, debido a que las personas no tienen relaciones personales claras y fundamentadas en el comportamiento tradicional, lo que promueve la aparición de trastornos del ánimo que afectan la integridad de la persona y su núcleo familiar.⁴⁷

El sector económico se encuentra vulnerado. Si bien la cuarentena favoreció que las líneas de teletrabajo^{48,49} se fortalecieron en algunos procesos, numerosos puestos laborales fueron suspendidos o cancelados, lo cual ha contribuido a la pérdida adquisitiva y disminución del ingreso de las personas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

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

Bibliografía

- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020.
- Jacobsen KH. Will COVID-19 generate global preparedness? *Lancet*. 2020;395:1013-1014.
- Rodríguez-Morales AJ, MacGregor K, Kanagarajah S, Patel D, Schlaggenhauf P. Going global - Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Med Infect Dis*. 2020;33:101578.
- Sánchez-Duque JA, Arce-Villalobos LR, Rodríguez-Morales AJ. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina: papel de la atención primaria en la preparación y respuesta. *Aten Primaria*. 2020;52:369-372.
- Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology*. 2020;200343.
- Rosa-Ramos JG, da Hora-Passos R, Brito-Teixeira M, Nunes-Gobatto L, Dos Santos-Coutinho RV, Ribeiro-Caldas JR, et al. Prognostic ability of quick-SOFA across different age groups of patients with suspected infection outside the intensive care unit: A cohort study. *J Crit Care*. 2018;47:178-184.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
- Zhang J, Liu J, Li N, Liu Y, Ye R, Qin X, et al. Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: A useful complement to nucleic acid testing. *medRxiv*. 2020.
- Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:1620.
- Ledermann W. El hombre y sus epidemias a través de la historia. *Rev Chil Infect*. 2003;13:184-189.
- Ramphul K, Mejias SG. Coronavirus disease: A review of a new threat to public health. *Cureus*. 2020;12:e7276.
- Dunlop C, Howe A, Li D, Allen LN. The coronavirus outbreak: The central role of primary care in emergency preparedness and response. *BJGP Open*. 2020;5:bjgpopen20X101041
- Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest radiographic and CT findings of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Analysis of nine patients treated in Korea. *Korean J Radiol*. 2020;21:494-500.
- Li T. 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). *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:582-585.
- Park JS, Lee EH, Park NR, Choi YH. Mental health of nurses working at a government-designated hospital during a MERS-CoV outbreak: A cross-sectional study. *Arch Psychiatr Nurs*. 2018;32:2-6.
- Milán-Oñate J, Rodríguez-Morales AJ, Camacho-Moreno G, Mendoza-Ramírez H, Rodríguez-Sabogal IA, Álvarez-Moreno C. A new emerging zoonotic virus of concern: The 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Infectio*. 2020;24:187-192.
- Bastola A, Sah R, Rodríguez-Morales AJ, Lal BK, Jha R, Ojha HC, et al. The first 2019 novel coronavirus case in Nepal. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:279-280.
- Arteaga-Livias FK, Rodríguez-Morales AJ. La comunicación científica y el acceso abierto en la contención de enfermedades: el caso del coronavirus novel 2019 (2019-nCoV). *Rev Peru Investig Salud*. 2020;4:7-8.
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:533-534.
- Corman VM, Landt O, Kaiser M, Meijer A, Bleicker T, Schneider J, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (COVID-19) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25:2000045.
- Rueda JD, Rosselli D, Ruiz-Peláez JG. Cost-effectiveness of prophylaxis respiratory syncytial virus infection (RSV) with palivizumab in preterm infants in Colombia. *Coyuntura Económica: Investigación Económica y Social*. 2013;16:137-151.
- Pedraza-Bernal AM, Rodríguez-Martínez CE, Acuña-Cordero R. Predictors of severe disease in a hospitalized population of children with acute viral lower respiratory tract infections. *J Med Virol*. 2016;88:754-759.
- Darnell MER, Subbarao K, Feinstone SM, Taylor DR. Inactivation of the coronavirus that induces severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV. *J Virol Methods*. 2004;121:85-91.
- 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;46:846-848.
- Dhama K, Sharun K, Tiwari R, Dadar M, Malik YS, Singh KP, et al. COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;1-7.
- Modjarrad K, Giersing B, Kaslow DC, Smith PG, Moorthy VS, WHO RSV Vaccine Consultation Expert Group. WHO consultation on respiratory syncytial virus vaccine development report from a World Health Organization meeting held on 23-24 March 2015. *Vaccine*. 2016;34:190-197.
- Holmes KV, Lai MC. Coronaviridae and their replication. En: *Fields B, Knipe D, Howley P, editores. Fields virology*. EE. UU.: Lippincot-Raven; 1996.
- Cyranosky D, Abbott A. Virus detectives seek sources of SARS in China's wild animals. *Nature*. 2003;423:467.
- Villamil-Gómez WE, Sánchez A, Gelis L, Silvera LA, Barbosa J, Otero-Nader O, et al. Fatal human coronavirus 229E (HCoV 229E) and RSV-related pneumonia in an AIDS patient from Colombia. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101573.
- Barbosa-Ramírez J, Pulido-Domínguez P, Rey-Benito G, Méndez-Rico J, Castellanos J, Páez-Martínez A. Human respiratory syncytial virus and metapneumovirus in patients with acute respiratory infection in Colombia, 2000-2011. *Rev Panam Salud Publica*. 2014;36:101-109.
- Ksiazek T, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1953-1966.
- García C. Síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). *Rev Med Hered*. 2003;14.
- Bonilla-Aldana DK, Villamil-Gómez WE, Rabaan AA, Rodríguez-Morales AJ. Una nueva zoonosis viral de preocupación global: COVID-19, enfermedad por coronavirus 2019. *Iatreia* 2020;33 (2) Feb 22.

34. Booth C, Matukas L, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features of short-term outcome of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289:2801-2805.
35. Koren G, King S, Knowles S, Philips E. Ribavirina in the treatment of SARS: a new trick for an old drug. *CMAJ*. 2003;168:1289-1292.
36. Oba Y. The use of corticosteroids in SARS. *N Engl J Med*. 2003;348:2034-2035.
37. Bonilla-Aldana DK, Quintero-Rada K, Montoya-Posada JP, Ramírez S, Paniz-Mondolfi A, Rabaan A, et al. SARS-CoV, MERS-CoV and now the 2019-novel CoV: Have we investigated enough about coronaviruses? - A bibliometric analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;33:101566.
38. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Wang B, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
39. Weber MW, Mulholland EK, Greenwood BM. Respiratory syncytial virus infection in tropical and developing countries. *Trop Med Int Health*. 1998;3:268-280.
40. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol*. 1967;1:175-178.
41. Sarmiento IC. Estimación de la incidencia del VSR asociado con infección respiratoria aguda en una población pediátrica del Hospital Universitario Ramón González Valencia, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina. España: Universidad Industrial de Santander; 2016.
42. Piñeros JG, Baquero H, Bastidas J, García J, Ovalle O, Patiño CM, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:544-548.
43. Remolina YA, Ulloa MM, Vargas H, Díaz L, Gómez SL, Saavedra A, et al. Viral infection in adults with severe acute respiratory infection in Colombia. *PLoS One*. 2015;10:e0143152.
44. Ministerio de Salud y Protección Social Colombia. Lineamientos para la gestión de muestras durante la pandemia del SARS- COV-2 (covid-19) en Colombia. Planeación monitoreo y evaluación de los resultados en salud pública. Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social Colombia; 2020
45. Comisión Económica para América Latina y el Caribe. Panorama social de América Latina. Chile: Comisión Económica para América Latina y el Caribe; 2019.
46. Rodríguez-Morales A. Preparación y control de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en América Latina. *Acta Med Peru*. 2020;37:3-7.
47. Saavedra C. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24.
48. Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio de Colombia. Lineamientos a tener en cuenta para la separación, manejo, recolección en el servicio público de aseo y la gestión de los residuos sólidos en el estado de emergencia generado por el SARS-COV-2 (COVID-19). Planeación monitoreo y evaluación de los resultados en salud pública. Colombia: Ministerio de Vivienda, Ciudad y Territorio de Colombia; 2020.
49. Benavides-Serralde JA, Parra-Saavedra M, Miranda J, Ramírez C, Silva JL, Sanin-Blair JE, et al. Enfermedad por coronavirus SARS-COV-2 (COVID-19) en embarazo. Colombia: Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología Comité de Salud Materna y Perinatal; 2020.

Papel del neurotropismo y neuroinvasión de SARS-CoV-2 en la gravedad de los pacientes con COVID-19

Israel Grijalva-Otero*

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades, Ciudad de México, México

Resumen

La enfermedad (COVID-19) producida por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 se extendió rápidamente desde China a todo el mundo. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes infectados de SARS-CoV-2 presenta alteraciones neurológicas, con mayor frecuencia los clasificados como graves que requirieron ventilación mecánica. Por otro lado, casi nueve de cada 10 pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos no podían respirar espontáneamente, por lo que ameritaron apoyo ventilatorio invasivo y no invasivo. Hasta el momento no se ha determinado si las alteraciones neurológicas tempranas como la hiposmia o anosmia, disgeusia o ageusia, cefalea y vértigo son significativas en la progresión a la forma grave de la enfermedad y se relacionan con la entrada al sistema nervioso central a través de los nervios periféricos. Considerando la gran similitud entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 y que la severidad del cuadro que conduce a la muerte no puede ser explicado únicamente por la afección pulmonar, es importante determinar si la invasión potencial del SARS-CoV-2 al sistema nervioso central es parcialmente responsable del componente respiratorio severo que presentan los pacientes con COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia respiratoria central. Control central de la respiración. Absorción viral por nervios periféricos. Invasión transináptica.

Role of SARS-CoV-2 neurotropism and neuroinvasion in COVID-19 patients disease severity

Abstract

The disease caused by the new SARS-CoV-2 coronavirus (COVID-19) spread rapidly from China to the entire world. Approximately one third of SARS-CoV-2-infected patients have neurological disorders, especially those classified as severe cases and that require mechanical ventilation. On the other hand, almost nine out of 10 patients admitted to an Intensive Care Unit could not breathe spontaneously, thus requiring invasive and non-invasive ventilatory support. So far, whether early neurological disorders such as hyposmia or anosmia, dysgeusia or ageusia, headache and vertigo are significant in the progression to the severe form of the disease or whether they are related to entry to the central nervous system via peripheral nerves has not been determined. Considering the great similarity between SARS-CoV and SARS-CoV-2, and that the severity of the condition that leads to death cannot be explained solely by lung involvement, it is important to determine whether SARS-CoV-2 potential invasion to the central nervous system is partially responsible for the severe respiratory component observed in patients with COVID-19.

KEY WORDS: Central respiratory failure. Central respiratory control. Peripheral nerve viral uptake. Trans-synaptic invasion.

Correspondencia:

*Israel Grijalva-Otero

E-mail: igrijalvao@yahoo.com

Fecha de recepción: 21-05-2020

Fecha de aceptación: 22-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000307

Gac Med Mex. 2020;156:339-343

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

A finales de diciembre de 2019, en Wuhan, China, se reportaron grupos de pacientes que presentaban neumonía atípica de origen desconocido. El estudio detallado del lavado bronquial de tres pacientes — que incluyó secuenciación del genoma completo, prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y cultivo— mostró la presencia de un nuevo virus, al que inicialmente se denominó 2019-nCoV,¹ perteneciente al género betacoronavirus que incluye a SARS-CoV, bat SARS-like CoV y otros descubiertos en humanos, murciélagos y otros animales salvajes.² La enfermedad producida por este nuevo coronavirus (*coronavirus disease* [COVID-19]) se extendió rápidamente por el resto del mundo.

Al parecer, la patogénesis de 2019-nCoV (actualmente denominado SARS-CoV-2) es similar a la de SARS-CoV y MERS-CoV,³ con el mismo mecanismo de entrada a la célula del hospedero, mediado por el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, *angiotensin-converting enzyme 2*).⁴

Los síntomas comunes de COVID-19 al inicio de la enfermedad fueron fiebre, fatiga y tos seca,^{5,6} pero más de la mitad de los pacientes infectados se quejó de disnea y 29 % desarrolló síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.⁶

De 26 a 32 % de los casos hospitalizados ameritó ingresar a una unidad de cuidados intensivos^{5,6} y la complicación más frecuente en este grupo fue el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, en 29 % de los casos (n = 12/41).⁶ Sin embargo, 32 pacientes (89 %) admitidos en la unidad de cuidados intensivos no podían respirar espontáneamente, por lo que ameritaron apoyo ventilatorio invasivo y no invasivo.⁵

Afectación neurológica por COVID-19

Numerosos pacientes con COVID-19 han presentado alteraciones neurológicas. Mao *et al.* identificaron manifestaciones neurológicas inespecíficas (cefalea, deterioro del estado de conciencia, vértigo o convulsiones) y específicas (pérdida del olfato o gusto, alteraciones musculoesqueléticas e infarto cerebral) en 36.4 % de 217 casos; especialmente los trastornos del olfato o del gusto y las alteraciones musculoesqueléticas se presentaron en la fase temprana del curso clínico.⁷ Esos investigadores también registraron mayor frecuencia de síntomas neurológicos en los pacientes que requirieron ventilación mecánica clasificados como graves (45.5 %),

que en los no graves (30.2 %); además, los pacientes graves mostraron los datos neurológicos más evidentes, incluidos deterioro del nivel de la conciencia, infarto cerebral y convulsiones.⁷ Otras alteraciones neurológicas como meningoencefalitis⁸ y síndrome de Guillain-Barré⁹ han sido relacionadas también con COVID-19.

Probables vías de diseminación al sistema nervioso central

La presencia de alteraciones neurológicas en aproximadamente una tercera parte de los pacientes infectados de SARS-CoV-2 obliga a tratar de identificar las vías de acceso al sistema nervioso periférico y al sistema nervioso central (SNC). Al ser un padecimiento que afecta a toda la “economía corporal” es esperable que múltiples órganos estén alterados, incluidos los nervios periféricos; sin embargo, el daño al SNC solo es posible si se rompe la barrera hematoencefálica (BHE) o si el virus ingresa por áreas donde no existe la BHE. La vía hematológica, con sus variantes, es utilizada por otros patógenos, ya sea por inflamación de las células endoteliales con ruptura secundaria de la BHE, por los plexos coroides y áreas periventriculares o por inflamación sistémica grave que induce también la ruptura de la BHE.¹⁰ Otra posibilidad es la vía transepidural, mediante la cual los patógenos viajan alrededor de los filetes nerviosos que atraviesan la lámina cribosa, para después diseminarse a través de los espacios de Virchow-Robin alrededor de las arterias y venas que penetran el cerebro.¹¹

La sospecha del neurotropismo de SARS-CoV-2 se funda en los síntomas que presentan los pacientes con COVID-19: las alteraciones del olfato y el gusto^{7,12} y los padecimientos específicos como síndrome de Guillain-Barre indican afectación del sistema nervioso periférico;⁹ el vértigo, la cefalea, el deterioro de la conciencia, las crisis convulsivas o los padecimientos específicos como infartos, hemorragias cerebrales y meningoencefalitis revelan afectación del SNC.^{7,8}

Se ha documentado que la mayoría de los betacoronavirus, incluidos SARS-CoV¹³ y MERS-CoV,¹⁴ se caracterizan por neurotropismo, el cual les permite afectar al sistema nervioso, a lo que se denomina neuroinvasión. Sin embargo, la infección del SNC no puede ser explicada únicamente por la mediación de la ACE2 (en SARS-CoV)^{4,15} o la dipeptidil peptidasa 4 (en MERS-CoV),¹⁶ que constituyen los vehículos para ingresar a las células del hospedero, debido a que su expresión en el

cerebro es muy baja en condiciones normales.¹⁵⁻¹⁷ De hecho, la ACE2 no se identificó en tejido cerebral sino en el endotelio y músculo liso de los vasos cerebrales.¹⁵

Dado que SARS-CoV-2 es muy parecido a SARS-CoV, se ha pensado que la afectación al SNC puede seguir las mismas vías. En muestras de pacientes infectados en 2002 y 2003 con SARS-CoV se observaron partículas virales casi exclusivamente en las neuronas.¹⁸ Posteriormente, en ratones transgénicos infectados intranasalmente se encontró que MERS-CoV y SARS-CoV podían ingresar al cerebro a través de los nervios olfatorios.^{14,19} SARS-CoV se diseminó con rapidez a estructuras cerebrales que se conectan con la vía olfatoria como la corteza piriforme e infralímbica, algunos ganglios basales y el mesencéfalo; así como al tálamo, hipotálamo y amígdalas. También se afectaron otros sitios cerebrales no relacionados con la vía olfatoria como el complejo vagal dorsal, el núcleo ambiguo y el núcleo del hipogloso, lo cual sugiere infección por absorción oral.¹⁹

En ratones infectados intranasalmente con inóculos de partículas con MERS-CoV, las partículas virales solo fueron detectadas en el cerebro, lo que indicó que la infección del SNC fue más importante en la mortalidad de los ratones infectados.¹⁴ Asimismo, la infección del centro cardiorrespiratorio del bulbo se presentó aun cuando los ratones recibieron dosis bajas de SARS-CoV, lo que también pudo contribuir a la muerte de los animales.¹⁹ La relación de la mortalidad con la infección cerebral reportada por Li *et al.* y Netland *et al.* en sus modelos experimentales sugiere que la infección del SNC fue más importante que la pulmonar.^{14,19}

También se ha demostrado la presencia de los coronavirus en el SNC de seres humanos. En muestras de autopsia de ocho personas que tuvieron síndrome agudo respiratorio severo se encontraron secuencias genómicas de SARS-CoV por inmunohistoquímica, microscopía electrónica y PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR), confinadas en neuronas del hipotálamo y la corteza, así como edema y degeneración neuronal en seis de los ocho casos.²⁰ En otro caso relacionado con el mismo virus, en el estudio patológico se demostró necrosis neuronal e hiperplasia de células gliales.²¹ Lau *et al.* describieron a un paciente con crisis convulsivas quien por PCR fue positivo a SARS-CoV en líquido cefalorraquídeo.²² Recientemente por RT-PCR se encontró SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo de un paciente con meningitis-encefalitis.⁸

Datos neurológicos y respiratorios en pacientes con coronavirus

Aunque los pacientes graves con COVID-19 mostraron los datos neurológicos más evidentes (deterioro del nivel de conciencia, infarto cerebral y convulsiones) y los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en quienes, además, requirieron ventilación mecánica.⁷ No se ha determinado si las manifestaciones neurológicas específicas (alteraciones del olfato, del gusto y musculoesqueléticas) y las inespecíficas (cefalea y vértigo) desempeñan algún papel en la progresión a la forma grave de la enfermedad.

Por otro lado, más de la mitad de los pacientes reportados por Huang C *et al.* se quejó de disnea y casi la tercera parte de ellos desarrolló síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.⁶ Además, 89 % de los pacientes admitidos en una unidad de cuidados intensivos reportados por Wang *et al.* no podía respirar espontáneamente, por lo que ameritó apoyo ventilatorio invasivo y no invasivo.⁵ Finalmente, datos empíricos recopilados en México indican que algunos pacientes sin disnea mostraban desaturación de oxígeno, determinada por oximetría periférica, por lo que fueron hospitalizados y eventualmente intubados (comunicación verbal). Hasta el momento no se ha reportado si la falla respiratoria que ameritó la ventilación asistida en estos pacientes fue tipo 1 o 2; la primera es generada por una neumonía que típicamente desarrolla hipoxia, hipocapnia y aumento de la frecuencia respiratoria, en la que los pacientes pueden respirar espontáneamente, pero con mayor dificultad; en la segunda, la alteración cerebral genera la falla ventilatoria, la cual usualmente se manifiesta con menor frecuencia respiratoria, hipoxia e hipercapnia.²³ Por lo anterior, no ha podido definirse si el problema respiratorio es central o periférico, o de inicio o predominio en uno u otro.

Neuroinvasión y neurotropismo

Las crisis convulsivas, infartos y hemorragias cerebrales que presentan los pacientes graves con COVID-19, incluso la meningoencefalitis en el caso señalado,⁸ hacen pensar que la afectación del SNC podría ser generalizada y no focalizada, similar a la generada en otros órganos del cuerpo, lo cual podría atribuirse a invasión por vía hematogena, cuyos mecanismos más probables pudieran ser los siguientes:

- a) Inflamación de las células endoteliales y musculares de los vasos cerebrales con ruptura secundaria de la BHE, dado que a nivel cerebral únicamente las células endoteliales y del músculo liso expresan ACE2.¹⁵
- b) Inflamación sistémica grave o hiperinflamación, caracterizada por el incremento de diferentes citocinas como el factor de necrosis tumoral alfa, interferón gama, diferentes factores estimulantes o quimioatrayentes e interleucinas, entre las que destaca IL-6,²⁴⁻²⁶ que podría inducir también la ruptura de la BHE.

Por otro lado, considerando los síntomas de los pacientes y que los coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV, y muy probablemente SARS-CoV-2, presentan neurotropismo que afecta los nervios periféricos, por estos podrían ingresar al SNC y diseminarse en él en forma transneuronal.^{14,19} Dado que casi nueve de cada 10 pacientes en Europa reportaron disfunción olfatoria y gustatoria,¹² los nervios olfatorio y glossofaríngeo podrían ser la puerta de entrada al SNC. La absorción olfatoria y oral de los virus en seres humanos y su diseminación transneuronal podrían afectar al complejo vagal dorsal, que incluye el núcleo del tracto solitario y el núcleo ambiguo, estructuras importantes en el ciclo respiratorio.¹⁹ La absorción viral a través de mecanorreceptores y quimiorreceptores del pulmón y tracto respiratorio también pueden afectar el núcleo del tracto solitario y el núcleo ambiguo.^{27,28} Lo anterior explicaría la falla respiratoria tipo 2, la cual es posible que influya en la severidad del problema respiratorio y en la mortalidad secundaria. Observaciones empíricas señalan que, al parecer, la neumonía imagenológicamente severa no corresponde a un cuadro clínico respiratorio moderado, ni al tiempo más corto entre la intubación y ventilación mecánicamente asistida y la muerte.

Conclusiones

La severidad del cuadro que conduce a la muerte no puede ser explicado únicamente por la afectación pulmonar en los pacientes con COVID-19. Debido a la similitud entre SARS-CoV y SARS-CoV-2, resulta importante averiguar si la invasión potencial del SNC por SARS-CoV-2 es parcialmente responsable, para lo cual será necesario demostrar la presencia y distribución topográfica del virus en el tejido cerebral mediante estudios histopatológicos *post mortem*, así como su detección en líquido cefalorraquídeo por RT-PCR y cultivo en pacientes con complicaciones

neurológicas por COVID-19. En pacientes no complicados, pero con síntomas neurológicos, deberán rastrearse biomarcadores de daño neuronal, glial y de la BHE asociados con el diagnóstico de COVID-19, para detectar la invasión temprana al SNC y determinar el papel que desempeña en la gravedad y mortalidad de los pacientes.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para realizar este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727-733.
2. Tan W, Zhao X, Ma X, Wang W, Niur P, Xu W, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumonia cases-Wuhan, China 2019-2020. *China CDC Weekly.* 2020;2:61-62.
3. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses.* 2019;11:59.
4. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94:e00127-20.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
6. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506.
7. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:1-9.
8. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58.
9. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020:NEJMc2009191.
10. Swanson PA, McGavern DB. Viral diseases of the central nervous system. *Curr Opin Virol.* 2015;11:44-54.
11. Wehn SM, Heinz ER, Burger PC, Boyko OB. Dilated Virchow-Robin spaces in cryptococcal meningitis associated with AIDS: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomogr.* 1989;13:756-762.
12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, de Siaty DR, Horoi M, le Bon SD, Rodríguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020:1-11.

13. Glass WG, Subbarao K, Murphy B, Murphy PM. Mechanisms of host defense following severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) pulmonary infection of mice. *J Immunol.* 2004;173:4030-4039.
14. Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis.* 2016;213:712-722.
15. Hamming I, Timens W, Bultuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203:631-637.
16. Boonacker E, Van Noorden CJ. The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol.* 2003;82:53-73.
17. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 2002;532:107-110.
18. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203:622-630.
19. Netland J, Meyerholz DK, 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.
20. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202:415-424.
21. Xu J, Zhong S, Liu J, Li L, Li Y, Wu X, et al. Detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus in the brain: potential role of the chemokine Mig in pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1089-1096.
22. Lau KK, Yu WC, Chu CM, Lau ST, Sheng B, Yuen KY. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:342-344.
23. Turtle L. Respiratory failure alone does not suggest central nervous invasion by SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020;92:705-706.
24. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: From mechanisms to potential therapeutic tools. *Virus Sin.* 2020;1-6.
25. 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;46:846-848.
26. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-1034.
27. Matsuda K, Park CH, Sunden Y, Kimura T, Ochiai K, Kida H, et al. The vagus nerve is one route of transneuronal invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice. *Vet Pathol.* 2004;41:101-107.
28. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92:552-555.

Propuesta para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19 en niños

David Ávila-Castro,¹ Guadalupe Ortiz-Torres,² Berenice Sánchez-Jara,² Teresita Valle-Cárdenas,³ Efraín Aquino-Fernández,⁴ Ana I. González-Ávila⁵ y Abraham Majluf-Cruz^{1*}

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, Ciudad de México; ²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital General, Ciudad de México; ³Secretaría de Salud, Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, Servicio de Hematología, Estado de México; ⁴Secretaría de Salud, Hospital de Especialidades Pediátricas, Servicio de Hematología, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas; ⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 1, Servicio de Hematología, Ciudad de México. México

Resumen

La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) se ha constituido en una pandemia con alto índice de letalidad que afecta principalmente a los adultos. La mayor parte de los pacientes adultos graves desarrolla una coagulopatía que no estaba descrita, la cual actualmente se considera la principal causa de muerte. Todo indica que un fenómeno parecido ocurre también en el niño con COVID-19. El tratamiento anticoagulante se ha convertido en uno de los fundamentos terapéuticos de esta infección; sin embargo, su establecimiento en el niño puede ser difícil ya que, hasta hace poco, no estaba considerado en la población pediátrica. La evidencia respecto al uso de anticoagulantes en COVID-19 se genera con rapidez, cambia constantemente, con frecuencia es difícil de interpretar y puede ser contradictoria. Después de una extensa revisión de la literatura publicada, se generó una propuesta que ofrece sugerencias para el tratamiento anticoagulante en la que se consideran los recursos disponibles en México.

PALABRAS CLAVE: COVID-19. Coagulopatía. Población pediátrica. Enfermedad tromboembólica venosa. Anticoagulantes.

Proposal for the management of COVID-19-associated coagulopathy in children

Abstract

SARS-CoV-2 infection (COVID-19) has become a pandemic with a high case fatality rate that mainly affects adults. Most severely ill adult patients develop a coagulopathy that was not described until recently, and which is currently considered a main cause of death. Everything indicates that a similar phenomenon also occurs in children with COVID-19. Anticoagulant treatment has become one of the therapeutic foundations for this infection; however, its implementation in children can be difficult since, until recently, it was not considered in the pediatric population. Evidence regarding the use of anticoagulants in COVID-19 is rapidly generated, changes constantly, it is often difficult to interpret, and can be contradictory. After an extensive review of the published literature, a proposal was generated that offers suggestions for anticoagulant treatment, considering available resources in Mexico.

KEY WORDS: COVID-19. Coagulopathy. Pediatric population. Venous thromboembolic disease. Anticoagulants

Correspondencia:

*Abraham Majluf-Cruz

E-mail: amajlufc@gmail.com

Fecha de recepción: 20-06-2020

Fecha de aceptación: 25-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000418

Gac Med Mex. 2020;156:344-353

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

COVID-19 es una infección respiratoria aguda cuya evolución clínica puede ser fatal. Es causada por el virus SARS-CoV-2 y afecta a todos los grupos de edad; sin embargo, la evolución clínica puede ser grave o letal en pacientes adultos mayores o con comorbilidades.¹ La mortalidad asociada a coagulopatía y enfermedad tromboembólica venosa (ETV) es muy alta. Los niños de todas las edades también son susceptibles de desarrollar COVID-19 y, aunque existen muchos menos casos documentados de pacientes pediátricos, no se descarta que puedan tener los mismos desenlaces y complicaciones trombóticas de los adultos.

Como posibles factores protectores para explicar la menor incidencia de contagio en los niños se pueden considerar el mayor cuidado al que están sometidos (mayor aislamiento social en este grupo etario), la coexistencia de otros virus respiratorios en la vía aérea que desempeñan un papel competitivo y, finalmente, el más importante: la menor expresión de receptores ACE2 en los pulmones, los cuales son necesarios para la entrada del virus a la célula y su replicación subsecuente.² Sin embargo, falta aún comprobar estos mecanismos.

La inmunosupresión aumenta la mortalidad por infecciones en todos los grupos etarios, lo cual hace suponer que los pacientes con cáncer e inmunosupresión pueden ser una población con mayor riesgo. Por otra parte, al igual que en el adulto, en los niños también se han descrito las afecciones cardiovasculares o pulmonares preexistentes, obesidad, desnutrición, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, fibrosis quística y asma como factores de mal pronóstico.³

En las observaciones iniciales realizadas en la población china se dio a conocer que los pacientes pediátricos infectados por COVID-19 tenían una media de edad al diagnóstico de siete años (rango intercuartilo de dos a 13 años), sin predominio de alguno de los sexos. En otro estudio retrospectivo, realizado también en China, en 2143 niños contagiados se observó que los síntomas se iniciaron entre los dos y 42 días posteriores al posible contagio; 90 % de los casos fue asintomático o cursó con sintomatología respiratoria o digestiva leve a moderada. Posteriormente se describió que 2 % de los niños infectados requiere tratamiento en unidades de cuidados intensivos y que la mortalidad asciende a 0.08 %.

En algunos países no se ha informado mortalidad por COVID-19 en niños, sin embargo, en China, 5.8 % de la población pediátrica desarrolló síntomas graves o críticos.^{4,7} En México, hasta el 22 de mayo se habían descrito 336 casos confirmados y 15 defunciones en el grupo de edad de cero a cuatro años; en el de cinco a nueve años, 195 casos confirmados y tres defunciones; en el de 10 a 14 años, 300 casos confirmados y tres defunciones; y en el de 15 a 19 años, 671 casos confirmados y seis defunciones. Por lo tanto, en México es imperativo disminuir la mortalidad en la población pediátrica.

Los pacientes con las formas más graves de COVID-19 presentan falla multiorgánica asociada a una coagulopatía con características no descritas con anterioridad. Existen algunos marcadores de laboratorio de mal pronóstico en los pacientes pediátricos como neutropenia, linfopenia, aumento de las enzimas hepáticas y de lactato deshidrogenasa, pero las manifestaciones que parecen constituir las más importantes son la trombocitopenia (aunque no al inicio de la enfermedad) y el aumento del dímero D. Por lo tanto, el manejo de COVID-19 se basa en el uso de antipiréticos, antivirales, inmunomoduladores, moduladores de la invasión viral, el tratamiento respiratorio y la anticoagulación.^{1,5,6} Esta última se incluye en varias guías y propuestas de manejo, pero no se indica específicamente. Existen pocas sugerencias consistentes acerca del inicio intrahospitalario temprano de la tromboprolifaxis en el paciente pediátrico para disminuir el riesgo de coagulopatía y ETV, así como de los ajustes de la dosis del anticoagulante conforme la edad, el peso y los parámetros hemostáticos de los pacientes.^{1,6,8} El objetivo de este documento es sugerir una propuesta general respecto al tratamiento anticoagulante, el cual está ampliamente recomendado en el paciente con COVID-19.

Método

Para realizar este trabajo se revisaron las evidencias publicadas en los últimos meses en relación con las generalidades de COVID-19 en adultos y niños. Ya que la evidencia y la información en estos últimos es mucho menor, se hicieron algunas inferencias derivadas del conocimiento en los adultos. De cualquier manera, las sugerencias para el manejo de la coagulopatía asociada a COVID-19, la parte sustancial de esta revisión, están basadas en información recientemente publicada y en el conocimiento que ya se tenía acerca de la farmacología de los anticoagulantes.

Hallazgos anatomopatológicos pulmonares

El daño pulmonar asociado al síndrome de distrés respiratorio agudo por SARS-CoV2 descrito en autopsias de pacientes adultos se caracteriza por daño alveolar difuso con necrosis, hiperplasia de los neumocitos tipo 2, infiltración por linfocitos T, depósitos de fibrina y edema intersticial. Los hallazgos histopatológicos muestran hasta nueve veces más formación de microtrombos en la vasculatura alveolar en comparación con la infección por influenza tipo A. La microangiopatía y la oclusión alveolar son constantes observadas en estos pacientes.⁹

Parece probable que los niños tengan una patología de daño agudo pulmonar similar a la del adulto, aunque su endotelio no sufre daño de la misma magnitud. El daño agudo pulmonar asociado a COVID-19 tiene un componente tromboinflamatorio grave, caracterizado por infiltración de neutrófilos y linfocitos en trombos fibrosos, con evidencia de formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). Es probable que múltiples vías trombóticas interactúen para generar la tromboinflamación en el daño agudo pulmonar asociado a COVID-19, incluido el daño endotelial, la activación de trombina, la activación de plaquetas, la formación de NET y la activación de la fase de contacto, las cuales ofrecen múltiples objetivos para mitigar la coagulopatía por COVID-19 y que, potencialmente, podrían disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas a esta infección viral.¹⁰

En un estudio se demostró la presencia de SARS-CoV-2 con un anticuerpo monoclonal contra la proteína RP3 NP, cuya expresión se reveló prominentemente en la superficie celular epitelial alveolar. Con el examen histopatológico se observó daño alveolar difuso en fase de organización, denudación de células de revestimiento alveolar, hiperplasia de neumocitos tipo II reactivos, exudados fibrinosos intraalveolares, fibrina libre intersticial e infiltrado crónico inflamatorio. En la mayoría de los focos intraalveolares se observó fibrina organizada, así como lesión epitelial en espacios alveolares y vasos sanguíneos.¹¹

Por otra parte, en autopsias de pacientes con COVID-19 se ha demostrado daño alveolar difuso y enfermedad tromboembólica venosa subclínica de los vasos de calibre pequeño, los cuales sugieren que la causa de la muerte puede ser la tromboembolia pulmonar. El análisis del tejido pulmonar de 38 necropsias realizadas en Lombardía, Italia, describió hallazgos compatibles con las fases exudativa y

proliferativa de la enfermedad alveolar difusa, en concreto, congestión capilar, destrucción de neumocitos, presencia de membrana hialina, edema intersticial, hiperplasia de neumocitos con atipia reactiva y trombos de fibrina. Estos hallazgos concuerdan con el contexto clínico de la coagulopatía que se observa en COVID-19 y por la cual la anticoagulación es una de las principales estrategias terapéuticas en esta enfermedad. Debido a que los pulmones y otros órganos de los sujetos fallecidos por COVID-19 todavía pueden contener virus vivos, se recomienda no realizar autopsias debido al riesgo de propagación viral y contagio de quienes la efectúan.

La microscopía electrónica ha revelado partículas virales dentro de las vacuolas citoplasmáticas de los neumocitos. El hallazgo principal fue la presencia de trombos de fibrina plaquetaria en las pequeñas arterias.¹²

Cuadro clínico y diagnóstico

El periodo típico de incubación va de uno a 14 días, con un promedio de tres a siete días, aunque se han descrito periodos de incubación más largos (hasta de 24 días). En la mayoría de los informes de niños se indica que el cuadro clínico suele ser leve e, incluso, algunas veces asintomático, lo cual lleva a que los niños contribuyan a la propagación de la pandemia. En la mayoría de los casos descritos en China, el niño tuvo contacto cercano con enfermos con COVID-19 o fue parte de un grupo familiar de casos.¹³ La edad media en la serie de niños más grande (n = 2143) fue de siete años (rango de 2 a 13 años); 1213 casos fueron varones (56.6 %). En la población pediátrica, 55 % de los casos es del sexo masculino, 55 % es asintomático o leve, 40 % muestra enfermedad de intensidad moderada, 5 % padece la forma grave y < 1 % evoluciona a la forma crítica. La mayoría de los niños que han requerido atención hospitalaria es menor de tres años.^{14,15} COVID-19 es menos grave en niños, excepto en los lactantes menores de un año (10 % de los casos) y en quienes tienen condiciones subyacentes graves. La duración de los síntomas suele ser de una a dos semanas.

En el paciente sintomático, la fiebre y la tos son los síntomas más comunes, a los que pueden agregarse congestión nasal, disgeusia, anosmia, rinorrea (poco frecuente), enfermedad tipo influenza (obstrucción nasal, enrojecimiento nasal), tos seca, mialgias y fatiga; algunos pacientes pueden presentar fiebre durante el curso de su enfermedad y otros,

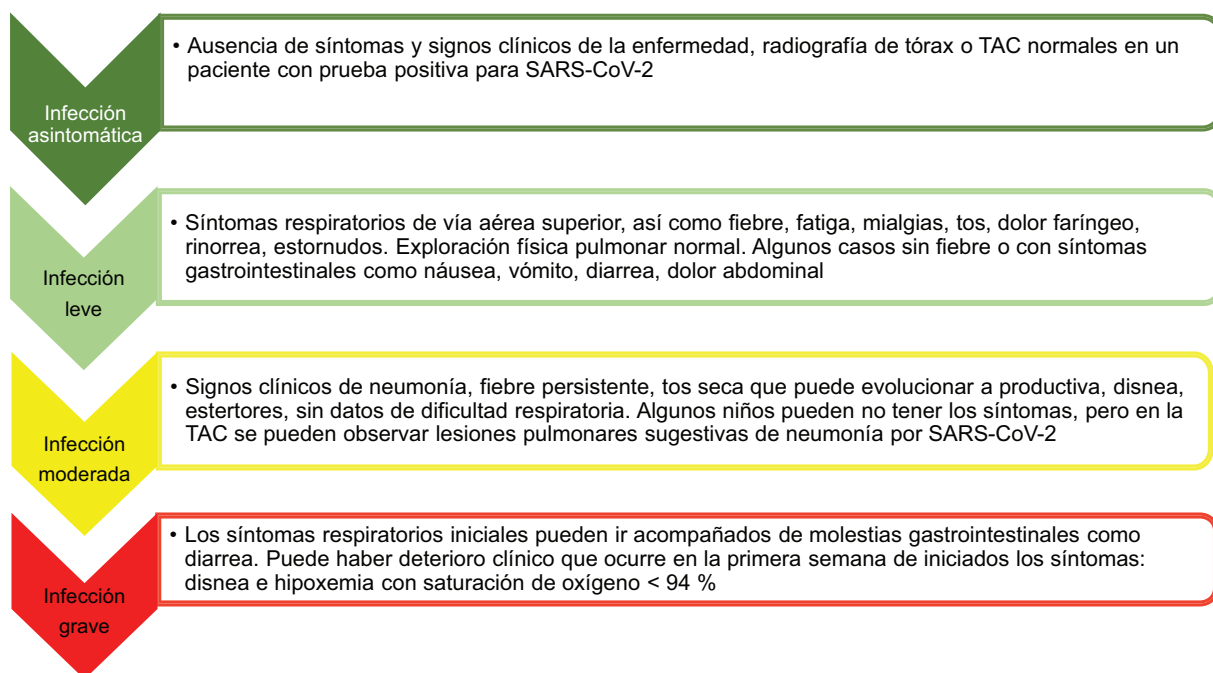


Figura 1. Presentación clínica de COVID-19 en niños.

Tabla 1. Identificación temprana de los casos críticos

1. Disnea: 2-12 años: FR > 50/minuto 1-5 años: FR > 40/minuto Mayores de 5 años: FR > 30/minuto
2. Fiebre persistente por 3 a 5 días
3. Disminución del estado de alerta, letargo, alteración del estado de conciencia
4. Aumento anormal de enzimas miocárdicas, hepáticas y deshidrogenasa láctica
5. Acidosis metabólica inexplicable
6. Telerradiografía de tórax en la que se observa infiltración bilateral o multilobar, derrame pleural o progresión rápida; las imágenes tomográficas son compatibles con neumonía por SARS-CoV-2
7. Menores de 3 meses de edad
8. Complicaciones extrapulmonares
9. Coinfección con otros virus o bacterias
10. Aumento del dímero D y de las interleucinas 6 y 10

FR = frecuencia respiratoria.

permanecer afebriles. Estos síntomas pueden evolucionar hasta neumonía grave. Puede haber síntomas gastrointestinales atípicos: diarrea, vómito y dolor abdominal. Los casos graves presentan disnea

rápidamente progresiva, choque séptico, distrés respiratorio, falla renal, acidosis metabólica, coagulopatía y falla multiorgánica. Algunos niños presentan solo somnolencia. En los casos graves, el distrés respiratorio grave o la hipoxemia pueden aparecer durante la primera semana; algunos rápidamente manifiestan síndrome de distrés respiratorio agudo, choque séptico, acidosis metabólica refractaria, coagulopatía y falla orgánica múltiple (Tabla 1 y Figura 1).^{1,5,14} El paciente pediátrico también adquiere COVID-19 grave y requiere ventilación mecánica. Los pacientes en tratamiento que afecta la respuesta inmune pueden manifestar presentaciones atípicas de COVID-19, por ejemplo, quienes reciben prednisona pueden no presentar fiebre. La mayor parte de los casos se recupera en una a dos semanas.

La población pediátrica de riesgo más alto son niños en contacto con casos graves de COVID-19, así como los niños con condiciones subyacentes graves como cardiopatías congénitas, anomalías del tracto respiratorio, desnutrición grave, anemia, inmunodeficiencia, en tratamiento inmunosupresor por tiempo prolongado o cáncer.¹⁵ Otros factores de riesgo predictivos de evolución a gravedad son disnea, fiebre persistente por más de tres a cinco días, estado mental alterado, aumento de las enzimas miocárdicas o hepáticas y de la deshidrogenasa láctica, acidosis metabólica inexplicable, infiltración bilateral o multilobular o derrame pleural en

Prueba confirmatoria	Estudios de gabinete	Estudios auxiliares de laboratorios
<ul style="list-style-type: none"> • RT-PCR para detección de SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo o aspirado bronquial • IgM o IgG positiva 	<ul style="list-style-type: none"> • Telerradiografía de tórax (imágenes de vidrio despulido, condensación) • Tomografía axial computarizada de tórax • Electrocardiograma* • Ecocardiograma* 	<ul style="list-style-type: none"> • Citometría hemática • Proteína C reactiva/VSG • Procalcitonina • EGO, urocultivo • Hemocultivo • PFH, albúmina, DHL • Ferritina (>1000 ng/mL) • Los estudios de coagulación están indicados en todos los casos moderados y graves: TP, TTPa, TT, fibrinógeno, dímero D (>3 veces su nivel basal o > 1500 ng/mL)

*Se recomiendan en caso de síntomas similares a los de la enfermedad de Kawasaki o si existe antecedente de afección cardíaca o pulmonar

Figura 2. Diagnóstico paraclínico de COVID-19 en niños. RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, IgM = inmunoglobulina M, IgG = inmunoglobulina G, EGO = examen general de orina, VSG = velocidad de sedimentación globular, PFH = prueba de función hepática, DHL = deshidrogenasa láctica, TP = tiempo de protrombina, TTPa = tiempo de tromboplastina parcial activado, TT = tiempo de trombina.

la telerradiografía de tórax, edad menor de tres meses, complicaciones extrapulmonares y la coinfección con otros virus o bacterias. Las manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos se pueden clasificar de acuerdo con la gravedad del cuadro clínico (Figuras 1 y 2).^{2,16,17} Los datos clínicos compatibles con el estado grave son la presencia de síndrome de distrés respiratorio agudo, tromboembolismo (tromboembolia pulmonar o enfermedad vascular cerebral isquémica), cardiomiopatía, arritmia, choque cardiogénico, daño renal agudo y síndrome similar al de Gillian-Barré.²

Los resultados de los estudios de laboratorio son importantes. En los estadios tempranos, en la biometría hemática pueden no apreciarse cambios o solo linfopenia con trombocitopenia. Los reactantes de fase aguda están elevados: proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular. En las fases iniciales, los electrolitos séricos y las pruebas de función renal son normales, pero pueden alterarse si la enfermedad se agrava. En las pruebas de función hepática es posible encontrar elevación de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa y creatina cinasa en 33 % de los casos. En los pacientes críticos existe aumento del dímero D y alargamiento del tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa). Hay aumento de la deshidrogenasa láctica, el cual tiene valor predictivo para daño pulmonar. Los niveles de procalcitonina pueden ser normales, pero su aumento sugiere coinfección bacteriana (en casos críticos). La ferritina elevada indica

síndrome de tormenta de citocinas o daño orgánico múltiple.¹⁸

Recientemente se informó de un síndrome inflamatorio multisistémico asociado a la liberación descontrolada de citocinas en menores de 21 años, el cual parece muy similar a la enfermedad de Kawasaki (enfermedad de Kawasaki atípica o síndrome de choque tóxico).^{1,2,5,6} Los afectados tienen fiebre persistente, más de la mitad tiene exantemas o lesiones maculopapulares, molestias abdominales, miocardiopatía; los síntomas respiratorios son inusuales. Los hallazgos histopatológicos sugieren infección pasada reciente y que el síndrome es resultado de un estado posinflamatorio.^{19,20}

Diagnóstico diferencial

Es importante diferenciar COVID-19 de otras enfermedades respiratorias comunes con síntomas similares. En el diagnóstico diferencial deben distinguirse infecciones por virus influenza, parainfluenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, rinovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, neumonía bacteriana o por clamidia. Algunas pruebas de laboratorio y gabinete útiles para el diagnóstico se muestran en la Tabla 2.^{15,21}

Tratamiento

El tratamiento suele ser sintomático: 10 a 15 mg/kg de paracetamol, oxigenoterapia, terapia antiviral

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de COVID-19

Síntomas	Coronavirus	Resfriado	Influenza	Alergia estacional
Fiebre	Común	Rara	Común	Algunas veces
Fatiga	Algunas veces	Algunas veces	Algunas veces	Común
Tos	Común (usualmente seca)	Moderada	Común (usualmente seca)	Común
Rinorrea	No	Común	No	Común
Dolencias	Ocasionales	Común	Común	No
Enrojecimiento nasal	Raro	Común	Ocasional	Común
Garganta irritada	Ocasional	Común	Ocasional	No
Diarrea	Rara	No	Ocasional en niños	No
Cefalea	Ocasional	Rara	Común	Ocasional
Dificultad respiratoria	En casos moderados y graves	Rara	Rara	Ocasional

Tabla 3. Recomendaciones para anticoagulación en niños con COVID-19

Indicación para dosis profilácticas	Indicación para dosis terapéuticas
- Todo paciente con COVID-19 grave que ingresa a una unidad de cuidados intensivos	- Cuadro sugestivo de síndrome de choque tóxico o síndrome inflamatorio multisistémico asociado con COVID-19
- Cuadro clínico similar a la enfermedad de Kawasaki, en el que se documente afección cardíaca	- Evidencia por estudio de imagen de ETV (TVP o TEP) o trombosis arterial, microangiopatía o trombosis asociada con catéter central
- Trombofilia hereditaria o adquirida	- Miocardiopatía, valvulopatía, prótesis valvulares
- Obesidad	- Se sugiere continuar la anticoagulación en los pacientes que la recibían antes de la infección, pero ahora de manera parenteral
	- Falla multiorgánica
	- Coagulación intravascular diseminada
	- Otras: PCR > 15, dímero-D > 1500 ng/mL o elevación de cuatro veces su nivel basal en ausencia de otro hallazgo, IL-6 > 40, ferritina > 1000, linfopenia < 800 células/ μ L

ETV = enfermedad tromboembólica venosa, TVP = trombosis venosa profunda, TEP = tromboembolia pulmonar, PCR = proteína C reactiva.

(remdesivir) anticuerpos monoclonales (tocilizumab) y otros medicamentos como glucocorticoides o inmunoglobulina intravenosa.^{1,5,14} Los niños con

neutropenia febril y sospecha de COVID-19 constituyen casos especiales, que deben ser evaluados en la sala de urgencias para administrarles inmediatamente antibióticos de amplio espectro. En las salas de oncología se deben designar cubículos específicos para pacientes con sospecha de COVID-19, en quienes deben seguirse todas las precauciones establecidas para el manejo de enfermedades infecciosas y las específicas para ese grupo de pacientes.^{22,23}

La ETV tiene una incidencia baja en niños. Cuando ocurre, generalmente afecta a pacientes hospitalizados con factores de riesgo de trombosis (infección grave, inflamación, deshidratación, eventos quirúrgicos, politraumatismo, inmovilidad, uso de accesos vasculares y trombofilia hereditaria o adquirida).¹ Se recomienda que en cada hospital se disponga de algoritmos de prevención o contención de la coagulopatía y la ETV y se evalúen los factores de riesgo trombótico de cada paciente.⁶ Debido a que se trata de un nuevo padecimiento, la información relacionada está sujeta a actualización constante a medida que avanza el conocimiento. El presente documento resume, al día de su redacción, la evidencia para orientar sobre el uso de anticoagulación en niños con COVID-19.²⁴⁻²⁹ Algunas recomendaciones son extrapoladas de los adultos,³⁰ si bien el tratamiento anticoagulante en neonatos y niños difiere debido a variaciones hemostáticas que afectan la fisiopatología de la trombosis y la respuesta a antitrombóticos por diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas^{31,32} (Tablas 3 a 5).

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son los anticoagulantes de elección en pediatría, tanto

Tabla 4. Recomendaciones para la anticoagulación con enoxaparina en niños y COVID-19

Medicamento	Edad	Peso	Dosis terapéuticas	Dosis profilácticas
Enoxaparina	< 2 meses	NA	1.5 UI/kg/ dosis/12 hora	0.75 UI/ kg/12 horas
	> 2 meses		1 UI/kg/ dosis/12 hora	0.5 UI/ kg/12 horas

NA = no aplica.
Se requiere ajustar la dosis a 0.25 mg/kg/12 hora si hay afección renal con depuración de creatinina < 30 mL/minuto.

Tabla 5. Recomendaciones para la anticoagulación con heparina no fraccionada (HNF)

Dosis de carga	Dosis de mantenimiento inicial			
75-100 UI/kg, intravenosa en 10 minutos	– Menores de 1 año: 28 UI/kg/hora – Mayores de 1 año: 20 UI/kg/hora – Mayores de 18 años: 18 UI/kg/hora			
Determinar la actividad del TTPa 4 horas después de iniciar la dosis de carga y ajustar la dosis según el nomograma siguiente para mantener el TTPa entre 60 y 85 segundos o 1.5 a 2.5 veces el valor del testigo del TTPa				
TTPa (s)	Bolo (UI/kg)	Suspender	Cambio (UI/kg/h)	Repetir TTPa
< 50	50	0	+ 20 %	4 horas
50-59	0	0	20 %	4 horas
60-85	0	0	0	4 horas
85-95	0	0	-10 %	24 horas
96-120	0	30 minutos	-10 %	4 horas
> 120	0	60 minutos	-15 %	4 horas
Se recomienda preparar la infusión de mantenimiento de HNF a las siguientes concentraciones:				
– Niños < 10 kg: 80 UI/mL – Niños > 10 kg: 40 UI/mL				
Se recomienda preparar la perfusión de mantenimiento de heparina conforme las siguientes concentraciones:				
– Niños < 10 kg: 80 UI/mL – Niños > 10 kg: 40 UI/mL				

para la profilaxis como para el tratamiento de la ETV. Sus ventajas incluyen la menor frecuencia de monitoreo (importante en pacientes con accesos venosos escasos o complicados), ausencia de interferencia con otros medicamentos o con la dieta y riesgo bajo de trombocitopenia inducida por heparina y osteoporosis.³¹ El seguimiento del efecto de las HBPM se realiza midiendo la actividad antifactor X activado (anti-FXa); sin embargo, no es fácil acceder a este

estudio. Si se requiere un procedimiento invasivo se recomienda suspender dos dosis de HBPM antes de la intervención, incluso antes de una punción lumbar. Si se cuantifica el nivel del anti-FXa, el estudio se solicita entre las seis y 24 horas después de iniciar la HBPM, cuya dosis se ajusta de acuerdo con el resultado. Una vez alcanzado el nivel deseado, la prueba se puede repetir cada semana.³¹

Si se prescribe terapia de anticoagulación profiláctica, se sugiere usarla hasta que el paciente sea egresado de la unidad de terapia intensiva, es decir, una vez que esté hemodinámicamente estable y sin afectación hemostática.^{1,5,6} El periodo de anticoagulación recomendado es de siete días. Si la anticoagulación es terapéutica, el periodo de anticoagulación oscila entre tres y seis meses, según el evento subyacente que provocó la trombosis o hasta la resolución del estado de hipercoagulabilidad. Se puede cambiar a anticoagulación oral cuando el paciente se encuentre clínicamente estable, fuera de gravedad y la vía oral esté reestablecida.

Debe recordarse que en los niños solo están recomendados los antagonistas de la vitamina K (AVK) y que, para el control adecuado se debe hacer el seguimiento con la razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*). El tratamiento con AVK es individualizado y no se sugiere en pacientes de menos de un mes de edad. En menores de un año se requieren dosis mayores y ajustes frecuentes, debido a la alimentación y a la menor generación de trombina endógena en comparación con el adulto. Se recomienda que los niños que reciban AVK mantengan un INR entre 2 y 3 en todas las indicaciones.³¹ Aun cuando se recomiendan los AVK, será necesario valorar si su uso en COVID-19 es seguro y si, conforme la fisiopatología del fenómeno tromboinflamatorio asociado a la infección, pudieran tener realmente alguna función benéfica.¹⁰ Con base en los resultados de un estudio reciente es factible considerar el uso de rivaroxabán para la anticoagulación crónica después de suspender la anticoagulación con enoxaparina.²⁹

Conclusiones

Las sugerencias que ofrecemos en este documento no abordan el problema de la trombosis arterial ya que, indiscutiblemente, su impacto es mucho menor en el momento actual. Por supuesto no son definitivas, ya que la información cambia semana a semana; por ello, el médico pediatra debe mantenerse actualizado en todo momento acerca de este problema. La

propuesta que se presenta fue elaborada tomando en consideración los anticoagulantes disponibles en México y sus indicaciones pediátricas (Anexo 1). Como toda guía, es solo una compilación de las sugerencias publicadas en la literatura y, por lo tanto, de ningún modo sustituye el juicio clínico, la experiencia médica y las decisiones que se tomen al lado del paciente considerando sus necesidades individuales y los recursos con los cuales se dispone.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses alguno.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Responsabilidades éticas

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

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

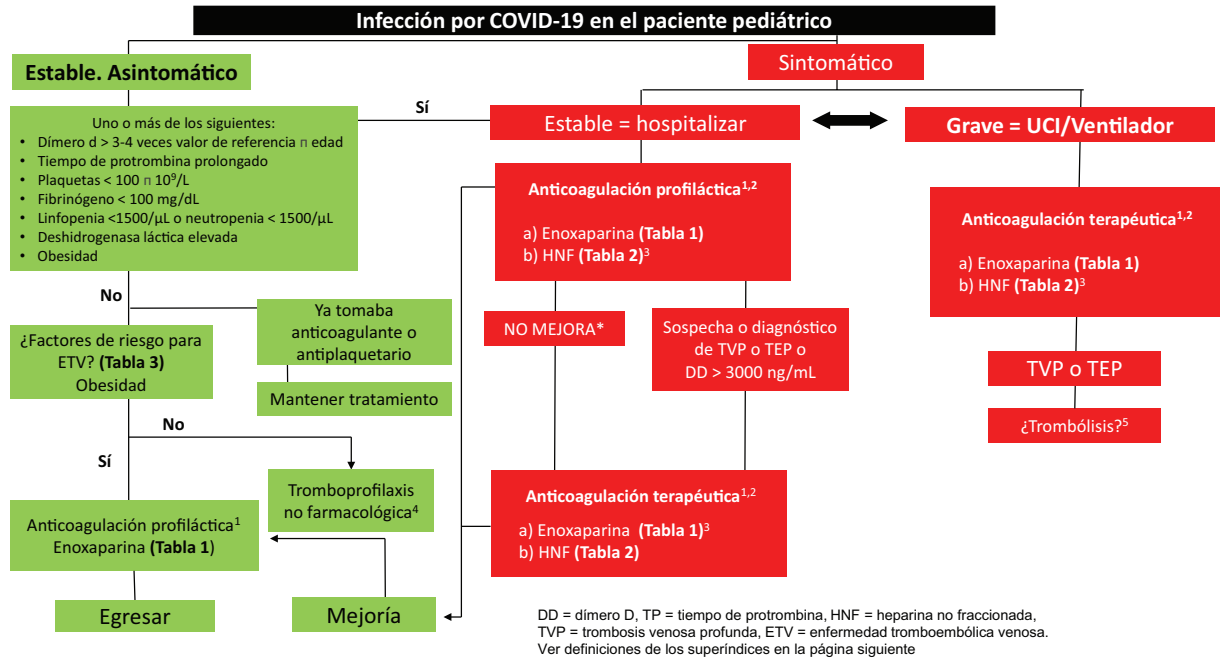
Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Hennon TR, Penque MD, Hicar MD, Abdul-Aziz R, Aliabrahim OS, Gómez-Duarte OG, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. *Prog Ped Cardiol.* 2020;1-5.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *J Emerg Med.* 2020;58:712-713.
- Sinha IP, Harwood R, Semple M, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med.* 2020;8:446-447.
- Zhang L, Zhu F, Xie L, Wang C, Wang J, Chen R, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: a retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol.* 2020;31:894-901.
- Liguoro I, Pilotto C, Bonannil M, Ferrari ME, Pusiol A, Nocerino A, et al. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr.* 2020;1:1-8.
- National Institutes of Health [En línea]. EE. UU.: Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Treatment guidelines; 2020.
- Zheng F, Liao C, Fan QH, Chen HB, Zhao XG, Xie ZG, et al. Clinical characteristics of children with coronavirus disease 2019 in Hubei, China. *Curr Med Sci.* 2020;40:1-6.
- He Y, Lin Z, Tang D, Yang Y, Wang T, Yang M. Strategic plan for management of COVID-19 in pediatric hematology and oncology departments. *Lancet Haematol.* 2020;7:359-362.
- Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;1:1-9.
- Mitchell WB. Thromboinflammation in COVID-19 acute lung injury. *Paed Resp Rev.* 2020. DOI: 10.1016/j.prrv.2020.06.004
- Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic changes and SARS-CoV-2 immunostaining in the lung of patients with Covid-19. *Ann Intern Med.* 2020;172:629-632.
- Zhe X, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8:420-422.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, Kai-Wang To K, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: A study of a family cluster. *Lancet.* 2020;395:514-523.
- Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents: a systematic review. *JAMA Pediatr.* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020;382:1663-1665.
- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: An observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:689-696.
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145:e20200702.
- She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020;92:747-754.
- Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr.* 2020;10:537-540.
- Riphagen S, Gómez X, González-Martínez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020;395:1607-1608.
- Pavone P, Giallongo A, La Rocca G, Ceccarelli M., Nunnari G. Recent COVID-19 outbreak: effect in childhood. *Infect Dis Trop Med.* 2020;6:1-4.
- Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and clinical features of coronavirus disease 2019 in children. *Clin Exp Pediatr.* 2020;63:125-132.
- Maharaj AR, Wu H, Hornik C, Balevic SJ, Hornik CD, Smith B, et al. Simulated assessment of pharmacokinetically guided dosing for investigational treatments of pediatric patients with coronavirus disease 2019. *JAMA Pediatr.* 2020. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.2422
- Mon EY, Mandelia Y. Managing COVID-19 infection in pediatric patients. *Clev Clin J Med.* 2020;1:1-3.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:355-368.
- Wang L, Shi Y, Xiao T, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. *Ann Transl Med.* 2020;8:47.
- Carvalho AP, Carlotti P, de Carvalho WB, Johnston C, Souza Rodriguez I, Figueiredo Delgado A. Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. *Clinics.* 2020;75:1-5.
- Monagle P, Chan AKC, Goldenberg NA, Ichord RN, Joumeycake JM, Nowak-Göttl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th Ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141:e737S-e801S.
- Male C, Lensing AWA, Palumbo JS, Kumar R, Nurmeevl, Hege K, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: A randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e18-e27.
- Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023-1026.
- Altuna D, Bonduel M. Tromboembolismo venoso en pediatría. En: Colorio C, Giunelli C, Forastiero R, Penchasky D, Sánchez-Luceros A, editores. Manejo práctico del tromboembolismo venoso. Argentina: Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. Disponible en: <http://www.grupocaht.com/tev2/>
- Manco-Johnson MJ, Grabowski EF, Hellgreen M, Kemahli AS, Massicotte MP, Munteanet W, et al. Recommendations for tPA thrombolysis in children. On behalf of the Scientific Subcommittee on Perinatal and Pediatric Thrombosis of the Scientific and Standardization Committee of the International Society of Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 2002;88:157-158.

Anexo 1.

Propuesta de manejo de la coagulopatía y la enfermedad tromboembólica venosa asociadas a COVID-19 en niños



Recomendaciones para la tromboprofilaxis en pacientes pediátricos con COVID-19

- Todo hospitalizado: siempre evaluar el riesgo de EVT y administrar tromboprofilaxis al menos que esté contraindicada
- Valorar siempre el riesgo de hemorragia y la contraindicación de la HBPM
- En pacientes con anticoagulación oral previa, suspenderla y pasar a HBPM a dosis terapéutica

Recuerde, el paciente está muriendo por trombosis; la hemorragia es solo un riesgo

¹Tratamiento. Todo paciente hospitalizado debe recibir HBPM o HNF si no hay contraindicación (hemorragia activa o cuenta de plaquetas < 25 × 10⁹/L). El TP y TTPa alargados no son contraindicación para usar anticoagulante. El paciente en UCI o con ventilación mecánica asistida debe recibir anticoagulación profiláctica aunque cada vez surge más evidencia acerca de que la anticoagulación terapéutica es mejor. El monitoreo se hace con la evaluación diaria o al menos 3 veces por semana del DD (el aumento súbito e importante del DD tiene valor predictivo de mal pronóstico), plaquetas, TP y fibrinógeno. El DD elevado podría identificar riesgo de ETV después del alta.

²Función renal. El parámetro más importante para evitar que el tratamiento anticoagulante derive en una hemorragia es la depuración de creatinina (DCr). En general, la DCr para evitar hemorragias es > 30 mL/minuto.

³HNF intravenosa. La evaluación de su efecto es por el TTPa. Se logra la anticoagulación terapéutica en el paciente si el TTPa es 1.5 a 2.5 veces el valor del TTPa del sujeto control (la comparación no es posible en recién nacidos y lactantes hasta los 6 meses de edad ya que algunos de los factores hemostáticos están disminuidos al igual que las concentraciones plasmáticas de antitrombina y otros anticoagulantes naturales). Casi siempre, este último es de alrededor de 30.0 seg, por lo tanto, el TTPa debe llevarse entre 75 y 105 seg. En lo posible, infundir la HNF en cargas con solución salina para 6 horas.

⁴Tromboprofilaxis no farmacológica. Movilización temprana y gradual, activa o pasiva de miembros inferiores, medias elásticas de compresión e hidratación adecuada.

⁵Trombólisis. Su uso se ha descrito en algunas series.

Recomendaciones adicionales de tromboprofilaxis:

- La trombocitopenia inducida por heparina debe considerarse en pacientes con fluctuación de la cuenta de plaquetas o signos de resistencia a heparina
- En pacientes sin hemorragia, considerar:
 - Los tiempos de coagulación alargados NO requieren corrección si el paciente no tiene hemorragia
 - Cuenta de plaquetas > 20 × 10⁹/L
 - Fibrinógeno > 2.0 g/L
- En pacientes con hemorragia, considerar:
 - Cuenta de plaquetas > 50 × 10⁹/L
 - Fibrinógeno > 2.0 g/L
 - Hemoglobina > 7 g/dL

Tabla 3. Factores de riesgo para tromboembolia pulmonar (tríada de Virchow)

1. Daño endotelial	
a) Catéter venoso central	
b) Inflamación (lupus, enfermedad inflamatoria intestinal)	
c) Infección sistémica	
d) Síndrome anticuerpos antifosfolípidos	
2. Cambios del flujo venoso	
a) Cardiopatía congénita o adquirida	
b) Causas anatómicas (anomalías congénitas de las arterias pulmonares) o post-cirugía cardíaca correctiva (Fontan)	
c) Nutrición parenteral total	
Trombofilia adquirida	
a) Síndrome nefrótico	
b) Cáncer	
c) Medicamentos (L-asparaginasa)	
d) Suplemento hormonal	
e) Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	
Trombofilia hereditaria	
a) Déficit de proteínas C y S, antitrombina	
b) Factor V de Leiden, protrombina G20210A	
c) Hiperhomocisteinemia	

Otros: obesidad, asfisia perinatal, inmovilización, ventilación mecánica, estancia en unidad de cuidados intensivos

Tabla 1. Dosis de enoxaparina en pacientes pediátricos

Edad	Dosis terapéutica inicial	Dosis profiláctica inicial
< 2 meses	1.5 mg/kg/12 horas	0.75 mg/kg/12 horas
> 2 meses	1 mg/kg/12 horas	0.5 mg/kg/12 horas

Tabla 2. Protocolo para administrar heparina no fraccionada en pacientes pediátricos

- Dosis carga: heparina 75 UI/kg en 10 minutos
- Dosis de mantenimiento inicial: 28 UI/kg/horas para menores de 1 año; 20 UI/kg/horas para mayores de 1 año

III. Ajuste de heparina para mantener TTPa de 75-105 segundos (asumiendo que refleja una actividad anti-FXa = 0.35-0.70)

TTPa (seg)	Bolo (UI/kg)	Mantener (minuto)	% velocidad de cambio	Repetir TTPa
< 50	50	0	10	4 horas
50-59	0	0	10	4 horas
60-85	0	0	0	24 horas
86-95	0	0	-10	4 horas
96-120	0	30	-10	4 horas
120	0	60	-15	4 horas

IV. Obtener muestra de TTPa 4 horas después de administrar la dosis de carga y 4 horas después de cada cambio en rango de infusión

V. Si el TTPa se encuentra en rango terapéutico, tomar muestras diarias de BH y TTPa. Puede ser necesario que el TTPa sea más elevado según el criterio del médico tratante con base en la historia clínica del paciente.

Sospeche TEP si:

- Inicio súbito de hipoxemia (SO₂ < 90 %)
- Taquicardia = FC > 2 DE
- Hipotensión arterial = TAS o TAD < 2 DE
- Taquipnea = FR > 2 DE

FC = frecuencia cardíaca
DE = desviación estándar
TAS = tensión arterial sistólica
TAD = tensión arterial diastólica
FR = frecuencia respiratoria
DCr = depuración de creatinina

Recomendaciones para el manejo de la hemorragia asociada a tromboprofilaxis en COVID-19

ABC para el abordaje de la hemorragia

A) Analizar: checar signos vitales, analizar funciones renal y hepática, tratamiento concomitante, hidratación del paciente, estudios de laboratorio

B) Buscar: Sitio y magnitud de la hemorragia (la hemorragia es mayor o no mayor)

C) Controlar

- Tratamiento estándar para el control de la hemorragia
 - Considere el tratamiento sintomático adecuado
 - Compresión mecánica, siempre que sea posible
 - Corregir la hipovolemia con reposición de líquido o apoyo hemodinámico, o ambos
 - Corregir acidosis, hipoxia e hipotermia
 - Revalorar la función renal; si la depuración de creatinina es < 30 mL/minuto, revisar y ajustar las dosis de la heparina
 - Transfusión de productos o componentes sanguíneos en pacientes **con hemorragia**
 - Si la hemoglobina es < 7 g/dL, transfundir concentrado eritrocitario (10 mL/kg/dosis) y posteriormente revalorar
 - Si la cuenta de plaquetas es < $20 \times 10^9/L$, transfundir concentrados plaquetarios (4 CP/m² o 1 CP/10 kg) y revalorar
 - Si los tiempos de coagulación son prolongados, administrar plasma fresco congelado (10mL/kg/dosis) y revalorar
 - Si el nivel de fibrinógeno es < 100 mg/mL transfundir crioprecipitados (1U (bolsa)/10 kg/dosis) y revalorar
 - Ácido tranexámico: usar solo si no hay contraindicación. **No indicado en presencia de coagulación intravascular diseminada**
 - rFVIIa: no recomendado

BIBLIOGRAFÍA

- Ye Mon E, Mandelia Y. Managing COVID-19 infection in pediatric patients. Clev Clin J Med. 2020 May;1-3.
- Zimmermann P, Curtis N. Coronavirus infections in children including Covid-19. PIDJ. 2020;39:355.
- Wang L, Shi Y, Xiao T, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. Ann Transl Med. 2020;8:1.
- She J, Liu L, Liu W. Covid-19 epidemic: Disease characteristics in children. ORCID. 2020; doi:10.1002/jmv.25807.
- Carvalho Panzeri Carlotti AP, et. al. Covid-19 diagnostic and management protocol for pediatric patients. Clinics. 2020;75: e1894.
- Monagle P, et. al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. Chest. 2012;141; e737S.
- Male C, Chan AKC, Goldenberg NA, et al. Rivaroxaban compared with standard anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism in children: a randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol 2019. doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30219.

Susceptibilidad cutánea a la infección por SARS-CoV-2 según la expresión de los factores de entrada viral en la piel

Myriam Garduño-Soto^{1*} y José A. Choreño-Parra²

¹Secretaría de Salud, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Departamento de Dermatología; ²Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Reportes de manifestaciones dermatológicas en pacientes con COVID-19 sugieren un posible tropismo cutáneo del virus SARS-CoV-2; sin embargo, se desconoce la capacidad de este virus para infectar la piel. **Objetivo:** Determinar la susceptibilidad de la piel a la infección por SARS-CoV-2 con base en la expresión de los factores de entrada viral ACE2 y TMPRSS2 en dicho órgano. **Método:** Se buscaron los genes ACE2 y TMPRSS2 en la piel, para lo cual se realizó un análisis extenso de las bases de datos de expresión genética en tejidos humanos. Asimismo, se evaluó la expresión de dichos genes en líneas celulares humanas derivadas de la piel. **Resultados:** Los análisis mostraron alta expresión conjunta de ACE2 y TMPRSS2 en el tracto gastrointestinal y en los riñones, pero no en la piel. Solo la línea celular de queratinocitos humanos inmortalizados HaCaT expresó niveles detectables de ACE2 y ninguna línea celular de origen cutáneo expresó TMPRSS2. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que las manifestaciones dermatológicas en pacientes con COVID-19 no pueden ser atribuidas directamente al virus; es posible que sean originadas por el daño endotelial a los vasos sanguíneos cutáneos y el efecto de los mediadores inflamatorios circulantes producidos en respuesta al virus.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2. COVID-19. Infecciones virales de la piel. Manifestaciones cutáneas de COVID-19. ACE2.

Cutaneous susceptibility to SARS-CoV-2 infection according to the expression of viral entry factors in the skin

Abstract

Introduction: Reports of dermatological manifestations in patients with COVID-19 suggest a possible cutaneous tropism of SARS-CoV-2; however, the capacity of this virus to infect the skin is unknown. **Objective:** To determine the susceptibility of the skin to SARS-CoV-2 infection based on the expression of viral entry factors ACE2 and TMPRSS2 in this organ. **Method:** A comprehensive analysis of human tissue gene expression databases was carried out looking for the presence of the ACE2 and TMPRSS2 genes in the skin. mRNA expression of these genes in skin-derived human cell lines was also assessed. **Results:** The analyses showed high co-expression of ACE2 and TMPRSS2 in the gastrointestinal tract and kidney, but not in the skin. Only the human immortalized keratinocyte HaCaT cell line expressed detectable levels of ACE2, and no cell line originating in the skin expressed TMPRSS2. **Conclusions:** Our results suggest that cutaneous manifestations in patients with COVID-19 cannot be directly attributed to the virus. It is possible that cutaneous blood vessels endothelial damage, as well as the effect of circulating inflammatory mediators produced in response to the virus, are the cause of skin involvement.

KEY WORDS: SARS-CoV-2. COVID-19. Viral skin infections. COVID-19 cutaneous manifestations. ACE2.

Correspondencia:

*Myriam Garduño-Soto

E-mail: myriam_gardst@outlook.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 21-05-2020

Fecha de aceptación: 02-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000308

Gac Med Mex. 2020;156:354-357

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Introducción

La aparición del nuevo coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional. Al 19 de mayo de 2020, la infección humana producida con este virus, denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) había causado más de 4.5 millones de casos y 310 000 muertes en todo el mundo.¹ Aun cuando el virus afecta principalmente a los pulmones,^{2,3} estudios recientes han reportado manifestaciones dermatológicas en pacientes con COVID-19.^{4,5} Estos hallazgos podrían estar relacionados con un posible tropismo cutáneo del virus, sin embargo, se desconoce la capacidad de SARS-CoV-2 para infectar la piel.

El riesgo de un órgano o tejido humano específico de infección por SARS-CoV-2 está determinado por la presencia de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en sus células locales, la cual es reconocida por la proteína espiga (S) del virus.⁶ Además, la activación de la proteína S por parte de la proteasa de serina transmembranal 2 (TMPRSS2) del huésped es crucial para que esta proteína lleve a cabo la fusión de membranas virales y celulares.⁶ De esta forma, el tropismo de SARS-CoV-2 se encuentra determinado por la distribución de ACE2 y TMPRSS2 en los tejidos humanos. Actualmente, existe poca información sobre la expresión de estos factores de entrada viral en la piel. Por ese motivo, se realizó un análisis sistemático de las bases de datos públicas de expresión génica de tejidos humanos en busca de la presencia de los genes *ACE2* y *TMPRSS2* en la piel.

Método

Se recuperaron los valores absolutos de la expresión relativa de los genes *ACE2* y *TMPRSS2* de la base de datos GeneAtlas U133A, gcrma incluida en el portal BioGPS (<http://biogps.org>). Esta base de datos incluye el patrón de expresión de mRNA de 79 tejidos humanos, para el cual se utilizaron los microarreglos de oligonucleótidos de alta densidad U133 de Affymetrix. Se construyeron mapas de calor para representar la expresión de los genes evaluados mediante valores de expresión relativa en términos de unidades de hibridación para las sondas 222257_s_at en *ACE2*, y 211689_s_at en *TMPRSS2*. Las unidades de hibridación de las células T se utilizaron para establecer un valor de corte superior al cual la expresión

de ambos genes se considera detectable y superior al nivel de hibridación basal.

También se recuperó el valor normalizado de la expresión de ARN (NX) en *ACE2* (ENSG00000130234) y *TMPRSS2* (ENSG00000184012) de la base de datos Human Protein Atlas (HPA, <http://www.proteinatlas.org>), la cual incluye datos transcriptómicos de tres proyectos de secuenciación (HPA, GTEx y FANTOM5), generados por secuenciación de ARN (RNA-Seq) en 37 tejidos humanos, 18 tipos de células sanguíneas y 64 líneas celulares.^{7,8} El NX para cada gen en cada órgano, tejido y línea celular se definió como el valor máximo en las tres fuentes de datos. Los gradientes de color se construyeron a partir de los NX de *ACE2* y *TMPRSS2*, con corte en un NX como límite para la detección de los genes en todos los tejidos o tipos celulares. Los niveles de *ACE2* y *TMPRSS2* en términos de expresión en forma de proteína en diferentes tejidos se recolectaron del HPA. Estos datos se obtienen mediante inmunohistoquímica y se presentan con intensidad de la tinción, de acuerdo con la observación directa de un evaluador, según la fracción de células positivas para cada proteína en cada tejido (baja, < 25 %; media, 25 a 75 %; alta > 75 %).

Resultados

El análisis de los patrones de expresión tisular de los genes *ACE2* y *TMPRSS2* en la base de datos BioGPS mostró una alta coexpresión de *ACE2* y *TMPRSS2* en el intestino delgado y el riñón, pero no en la piel (Figura 1a).

Para corroborar estos hallazgos, se obtuvo el NX de los genes *ACE2* y *TMPRSS2* en los tejidos registrado en el HPA. Dado que esta base de datos se basa en la RNA-seq, su análisis puede producir resultados más específicos y sensibles. El análisis de datos confirmó la coexpresión de *ACE2* y *TMPRSS2* en el intestino delgado y el riñón, así como en el duodeno, vesícula biliar y colon, pero no en la piel (Figura 1b). Como los valores generales de expresión de ARN de un órgano pueden no reflejar la expresión génica entre los subconjuntos celulares locales, también se analizó la expresión de *ACE2* y *TMPRSS2* en las líneas celulares incluidas en el HPA, algunas de las cuales tienen su origen en la piel. A partir de este análisis se identificó que solo la línea celular HaCaT de queratinocitos inmortalizados humanos expresó niveles detectables de *ACE2*, así como algunas líneas celulares originadas a partir de otros tejidos (Figura 1c); sin embargo, ninguna de origen cutáneo expresó *TMPRSS2*. EL HPA también

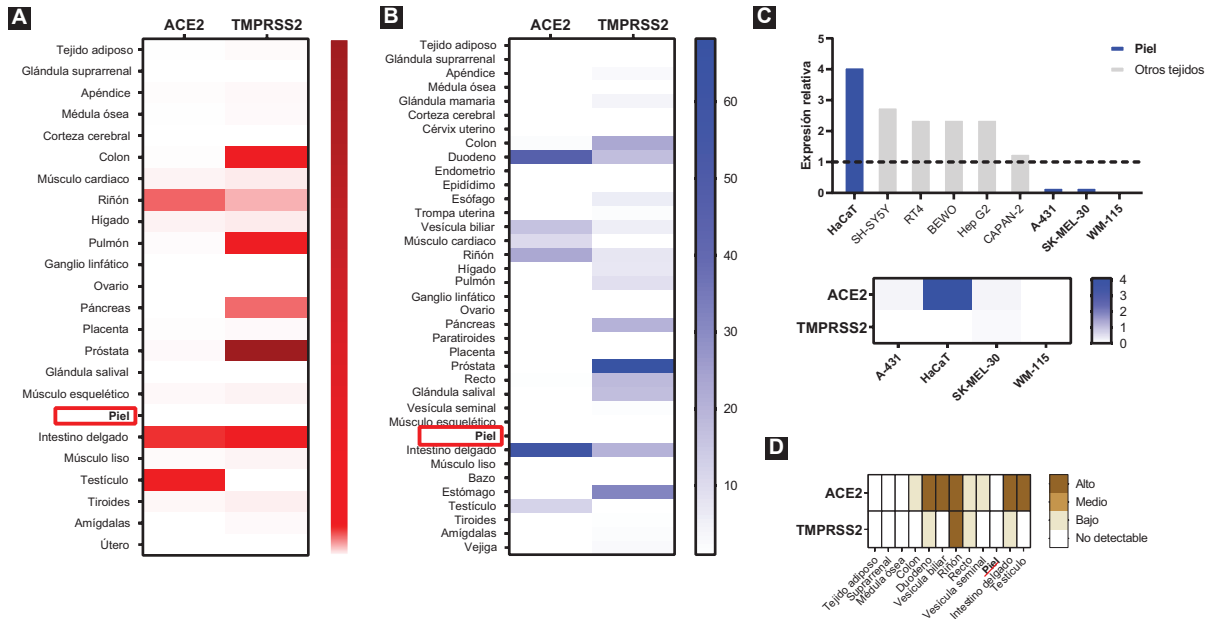


Figura 1. ACE2 y TMPRSS2 no se expresan en la piel humana. **A)** Patrones de expresión tisular de ACE2 y TMPRSS2 en la base de datos GeneAtlas U133A gcma, disponible a en BioGPS (<http://biogps.org>). El gradiente de color se construyó utilizando valores de expresión relativa en términos de unidades de hibridación para las sondas 222257_s_at en ACE2 y 211689_s_at en TMPRSS2. Las unidades de hibridación de las células T se utilizaron para establecer un valor de corte para la expresión detectable de ambos genes superior al nivel de hibridación de fondo. **B)** Los valores normalizados de expresión de ARN (NX) para los genes ACE2 (ENSG00000130234) y TMPRSS2 (ENSG00000184012) se recuperaron de la base de datos Human Protein Atlas (<http://www.proteinatlas.org>). El NX para cada gen en cada órgano o tejido representa el valor máximo de NX en las tres fuentes de datos. El gradiente del mapa de color se construyó utilizando los NX de ACE2 y TMPRSS2, con corte de un NX como límite para la detección en todos los tejidos o tipos de células. **C)** NX para ACE2 y TMPRSS2 en varias líneas celulares humanas. Los NX de las líneas celulares con origen en la piel se muestran en barras azules. **D)** Los niveles de las proteínas ACE2 y TMPRSS2 en diferentes tejidos se recuperaron de la base de datos de HPA. Estos datos se obtuvieron por inmunohistoquímicas y se presentan con la intensidad de la tinción, basada en la anotación manual según la fracción de células positivas a cada proteína observada en cada tejido (baja, < 25 %; media, 25 a 75 %; alta, > 75 %).

incluye información de los niveles de proteínas tisulares obtenidos por inmunohistoquímica. Conforme a esos datos, se identificó que los patrones tisulares de la expresión de las proteínas ACE2 y TMPRSS2 fueron consistentes con los datos de expresión de ARN, lo que mostró la ausencia de factores de entrada viral en diferentes subtipos celulares de la piel (Figura 1d).

Discusión

Los resultados del análisis indican que, al menos en condiciones homeostáticas, la piel sana no puede ser infectada directamente por SARS-CoV-2; por lo tanto, las manifestaciones dermatológicas en pacientes con COVID-19 pueden tener un origen indirecto. Los posibles mecanismos de las lesiones cutáneas durante la infección por SARS-CoV-2 incluyen la propagación del virus desde los tejidos adyacentes. En este sentido, la expresión de ACE2 se ha encontrado en el endotelio de varios tejidos⁹ y evidencia reciente demuestra que SARS-CoV-2 puede infectar las células endoteliales.¹⁰ Del mismo modo, informes previos de expresión de

ACE2 en las capas basales de epidermis y en los folículos pilosos^{9,11} mostraron que este receptor se puede detectar principalmente en vasos capilares cutáneos, pero no en células de la piel. Por lo tanto, es posible que SARS-CoV-2 repercuta en la piel debido a la contigüidad de las células cutáneas con el endotelio de los vasos sanguíneos locales.

La afectación del endotelio también podría resultar en disfunción endotelial, microtrombosis e hipoxia en diferentes órganos, incluyendo la piel. De hecho, las lesiones cutáneas en pacientes con infección por SARS-CoV-2, como *livedo reticularis*, sabañones y necrosis de dedos de las manos y pies, están relacionadas con hipoxia en la piel.⁵ La infección endotelial y los altos niveles circulantes de citocinas inflamatorias también podrían causar vasodilatación y edema en la piel, lo que explica la erupción eritematosa, urticaria y erupciones maculopapulares en algunos pacientes con COVID-19.⁴ Finalmente, un estudio reciente muestra que el interferón gamma puede incrementar la expresión de ACE2 en células epiteliales pulmonares.¹² Por lo tanto, es posible que la expresión cutánea de ACE2

y TMPRSS2 también pueda ser promovida por mediadores inflamatorios circulantes producidos en respuesta a la infección, lo que incrementa la capacidad de SARS-CoV-2 para infectar la piel.

Conclusiones

Las manifestaciones dermatológicas de COVID-19 no pueden atribuirse a un efecto directo mediado por el virus, ya que SARS-CoV-2 no puede infectar la piel sana. Sin embargo, estudios futuros deben evaluar la posibilidad de que la expresión de ACE2 en las células de la piel pueda ser regulada por mediadores inflamatorios circulantes producidos en respuesta al virus, así como en pacientes con condiciones dermatológicas crónicas autoinmunes e inflamatorias.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se llevó a cabo en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Financiación

Esta investigación no recibió financiamiento.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que no se realizaron experimentos en humanos o animales para este estudio.

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

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

Bibliografía

1. World Health Organization [Internet]. Suiza: Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. Situation report – 119; 2020.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
3. 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;323:2052-2059.
4. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34.
5. Galván-Casas C, Català A, Carretero-Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-280.
7. Yu NY, Hallström BM, Fagerberg L, Ponten F, Kawaji H, Carninci P, et al. Complementing tissue characterization by integrating transcriptome profiling from the Human Protein Atlas and from the FANTOM5 consortium. *Nucleic Acids Res*. 2015;43:6787-6798.
8. Keen JC, Moore HM. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project: Linking clinical data with molecular analysis to advance personalized medicine. *J Pers Med*. 2015;5:22-29.
9. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-637.
10. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-1418.
11. Grzegorzolka J, Swiatko K, Pula B, Zamirska A, Olbromski M, Bieniek A, et al. ACE and ACE2 expression in normal and malignant skin lesions. *Folia Histochem Cytobiol*. 2013;51:232-238.
12. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*. 2020;181:1016-1035.

La Conferencia de Yalta y la enfermedad cerebrovascular

The Yalta Conference and cerebrovascular disease

Amado Jiménez-Ruiz^{1*} y Adriana Ruiz-Razura²

¹Western University, Departamento de Neurología, Ontario, Canadá; ²Benemérita Sociedad de Geografía y Estadística del Estado de Jalisco, Centro Universitario de Arte, Arquitectura y Diseño, Jalisco, México

Una persona inteligente resuelve un problema.
Una persona sabia lo evita.

ALBERT EINSTEIN

Leímos con atención el artículo titulado “Cáncer de cabeza y cuello. Su impacto en la historia de la humanidad”, de José Francisco Gallegos Hernández, publicado en el número 2 de 2020 de *Gaceta Médica de México*.¹ Esa reseña histórica deja el mensaje de que el cáncer puede ser curable en etapa temprana y que la prevención constituye el mejor tratamiento. Creemos que esto es cierto para la mayoría de las enfermedades y a manera de muestra, una fotografía (Figura 1).

En 1945, la Conferencia de Yalta marcó el final de la Segunda Guerra Mundial. Una famosa fotografía durante la reunión muestra a los líderes victoriosos de esa gran conflagración. Estados Unidos, el Reino Unido y la Unión Soviética discutían sobre la reorganización de Europa después del conflicto bélico. A la izquierda, Winston Churchill, seguido de Franklin D. Roosevelt y, al final, Joseph Stalin; los tres hombres más poderosos del planeta en ese momento. Sin embargo, existían otras similitudes: los tres murieron por complicaciones cerebrovasculares, incluidas isquemia y hemorragia cerebral;²⁻⁴ los tres eran fumadores (en la fotografía puede observarse que uno sostiene un puro y el otro, un cigarrillo), hipertensos y obesos; los tres representan el arquetipo del paciente con una enfermedad que podría haberse prevenido con adecuado control de los factores de riesgo. Seguramente si estos personajes hubieran sobrevivido a sus afecciones vasculares, la historia



Figura 1. Conferencia de Yalta (fuente: imagen del dominio público).

hubiera sido otra. Coincidimos con Gallegos Hernández en que la prevención sigue siendo un pilar fundamental de la ciencia médica y debemos considerarla una prioridad siempre.

Bibliografía

- Gallegos-Hernández JF. Cáncer de cabeza y cuello. Su impacto en la historia de la humanidad. *Gac Med Mex.* 2020;156:104-109.
- Jones JM, Jones JL. Presidential stroke: United States presidents and cerebrovascular disease. *CNS Spectr.* 2006;11:674-678.
- Ali R, Connolly ID, Li A, Choudhri OA, Pendharkar AV, Steinberg GK. The strokes that killed Churchill, Roosevelt, and Stalin. *Neurosurg Focus.* 2016;41:E7.
- Barth RF, Brodsky SV, Ruzic M. What did Joseph Stalin really die of? A reappraisal of his illness, death, and autopsy findings. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* 2019;40:55-58.

Correspondencia:

*Amado Jiménez-Ruiz

E-mail: dr.amadojimenez@gmail.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 18-04-2020

Fecha de aceptación: 27-04-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000208

Gac Med Mex. 2020;156:358

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Disminución del filtrado glomerular con la edad, un fenómeno normal

Decreased glomerular filtration with age, a normal phenomenon

Diego H. Ramírez-Leyva*

Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar 1, Sonora, México

Leí con interés “Insuficiencia renal oculta y factores asociados en pacientes con enfermedades crónicas”, de Balderas Vargas *et al.*,¹ publicado en el número 1 de 2020 de *Gaceta Médica de México*. En el artículo, los autores mencionan la edad como factor de riesgo para insuficiencia renal oculta, resultado que debe considerarse con reserva ya que el envejecimiento renal produce ese resultado sin que exista lesión.

Es importante explicar por qué los autores sugieren los 60 años como punto de corte para considerar la edad como factor de riesgo, ya que es normal que los individuos tengan función renal disminuida (0.8 mL/hora por año) a partir de los 40 años o, incluso, antes.² En la discusión del artículo no se menciona la explicación de este factor significativo. Desde mi opinión no aplica como factor de riesgo y solo corresponde al proceso normal de envejecimiento. Me parece más adecuado medir la función renal esperada según la edad y, posteriormente, valorar la presencia de insuficiencia renal oculta.^{3,4}

En el artículo también se menciona el control de la diabetes mellitus y la hipertensión arterial como factor

asociado, pero no se indica cómo fue establecido, lo cual afecta los resultados, ya que precisamente el control de las enfermedades crónicas es un factor determinante para la función renal.⁵ En ese aspecto, la medición de la glucosa, hemoglobina glucosilada y presión arterial en su forma natural permitiría una mejor apreciación que la dicotomía control-descontrol. En ese sentido, el tiempo de evolución no se menciona en los resultados ni en la discusión. Desde mi perspectiva, esa variable modificaría los resultados.

Bibliografía

1. Balderas-Vargas NA, Legorreta-Soberanis J, Paredes-Solís S, Flores-Moreno M, Serrano-de los Santos FR, Andersson N. Insuficiencia renal oculta y factores asociados en pacientes con enfermedades crónicas. *Gac Med Mex.* 2020;156:11-16.
2. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest.* 1950;29:496-507.
3. Otero-González A. Envejecimiento y función renal. Mecanismos de predicción y progresión. *Nefrol Sup Ext.* 2011;2:119-130.
4. Muntner P. Longitudinal measurements of renal function. *Semin Nephrol.* 2009;29:650-657.
5. Maclsaac RJ, Jerums G, Ekinci EI. Effects of glycaemic management on diabetic kidney disease. *World J Diabetes.* 2017;8:172-186.

Correspondencia:

*Diego H. Ramírez-Leyva

E-mail: diegooram@hotmail.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-03-2020

Fecha de aceptación: 29-04-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000138

Gac Med Mex. 2020;156:359

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Optimización de la terapia nutricional en el paciente crítico con COVID-19

Nutritional therapy optimization in COVID-19 critically ill patients

Francisco G. Yanowsky-Escatell¹ e Iván A. Osuna-Padilla^{2*}

¹Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca, Departamento de Medicina Interna, Servicio de Nutrición, Jalisco, México; ²Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Ciudad de México, México

Actualmente COVID-19, ocasionado por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio grave agudo 2 (SARS-CoV-2), representa una amenaza para la salud pública mundial. Los pacientes infectados tienen riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda; se ha reportado que 5 a 10 % de la población infectada requerirá ingreso a una unidad de cuidados intensivos (UCI) y ventilación mecánica invasiva.¹ Debido a la incapacidad del paciente en esa condición para alimentarse por vía oral, la terapia nutricional debe considerarse un componente del tratamiento integral de esta enfermedad emergente.

Una proporción importante de la población infectada de SARS-CoV-2 cursa con sobrepeso y obesidad; se ha reportado que un índice de masa corporal > 28 kg/m² constituye un factor de riesgo de severidad de la enfermedad (razón de momios = 5.872, IC 95 % = 1.595-21.621, p = 0.008).² Sin embargo, la presencia de sobrepeso u obesidad no justifica la prescripción de ayuno en el paciente en estado crítico, ya que en otras condiciones clínicas se ha documentado que hasta 60 % de los pacientes con obesidad que ingresan a la UCI presenta desnutrición,³ razón por la cual debe optimizarse la terapia nutricional con el fin de prevenir el deterioro o mejorar el estado nutricional. Independientemente del índice de masa corporal, la desnutrición en el paciente crítico es un grave problema al asociarse a mayor riesgo de infecciones, incidencia de úlceras por presión, incremento en los costos hospitalarios y mayor mortalidad.^{4,5}

La enfermedad crítica evoluciona en dos fases: fase aguda (catabolismo) y posaguda (anabolismo). A su vez, la fase aguda se divide en dos periodos: el temprano (uno a dos días), caracterizado por inestabilidad metabólica e incremento severo en el catabolismo; y tardío (tres a siete días), definido por el desgaste muscular significativo y la estabilización de las alteraciones metabólicas. En la fase posaguda, el paciente puede mejorar, rehabilitarse o permanecer en estado catabólico/inflamatorio persistente y en hospitalización prolongada.⁶

El paciente crítico se encuentra en estado de estrés catabólico e inadecuada ingestión, lo cual lo predispone a desnutrición.⁷ El paciente crítico cuya estadía en la UCI es mayor de 48 horas debe ser considerado con riesgo de desnutrición, por lo que debe prescribirse terapia nutricional médica, definida por la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) como la provisión de nutrientes por vía oral, enteral (nutrición enteral, NE) o parenteral (nutrición parenteral, NP).⁶

No existen datos concretos de las intervenciones nutricionales en los pacientes con COVID-19 y su impacto en el desenlace clínico. En la Tabla 1 se mencionan las recomendaciones de las guías para el manejo nutricional del paciente con COVID-19, emitidas recientemente por la British Dietetic Association⁸ y la ESPEN,⁹ en las que se incorporan sugerencias de la ESPEN,⁶ la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition¹⁰ y la German Society for Nutritional

Correspondencia:

*Iván A. Osuna-Padilla

E-mail: ivan.osuna@cieni.org.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-04-2020

Fecha de aceptación: 29-05-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000177

Gac Med Mex. 2020;156:360-362

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Tabla 1. Recomendaciones para la terapia nutricional médica en pacientes críticos con COVID-19

Proceso	Recomendación
Riesgo de desnutrición	– Considerar con riesgo de desnutrición a todos los pacientes críticos con estancia mayor de 48 horas en la UCI.
Evaluación nutricional	– Evaluar peso y talla. En caso de no contar con básculas integradas a camillas, estimarlos con ecuaciones predictivas. – Valorar la estabilidad hemodinámica (dosis de vasopresores, tensión arterial media, equilibrio ácido-base, lactato sérico). – Cuantificar el aporte energético proveniente de medicamentos (uso de citrato, soluciones para diálisis, propofol, infusiones de dextrosa). – Evaluar el control metabólico a través de parámetros como glucosa y triglicéridos. – Identificar a pacientes con mayor riesgo de desarrollar síndrome de realimentación (concentraciones de fósforo, potasio y magnesio).
Terapia nutricional médica	– Establecer NE como primera vía de alimentación (primeras 48 horas). – Utilizar sonda a estómago como primera opción o alimentación pospilórica, si existe intolerancia gástrica a pesar del tratamiento con procinéticos o en presencia de alto riesgo de aspiración. – Seleccionar fórmulas enterales poliméricas estándar (1-1.5 kcal/mL) o densamente energéticas (1.5-2 kcal/mL) cuando se busca restricción de volumen. No existen beneficios con el uso de fórmulas especializadas para enfermedades pulmonares. – La ventilación mecánica invasiva en decúbito prono no es una contraindicación para la infusión de NE. – Deberá implementarse NP en caso de contraindicación de NE, entre los tres y siete días de estancia hospitalaria. Puede ser temprana y progresiva cuando exista contraindicación de NE en pacientes severamente desnutridos o si existe intolerancia a la NE. – Iniciar NP complementaria en los pacientes en quienes no se ha logrado alcanzar el 100 % de los requerimientos después de siete días de NE. – Emplear formulaciones estandarizadas (tricámara) o individualizadas para la NP. – Prescribir 20-25 kcal/kg de peso ideal; aportar 70 % de los requerimientos los primeros tres días y de 80 a 100 % después del día 3. – Aportar 1.3 g/kg de proteína (cantidad que deberá alcanzarse entre los días 3 y 5), incrementando el aporte en 1.7-2.5 g/kg/día en el paciente con lesión renal aguda en tratamiento de reemplazo renal.
Monitoreo de la terapia nutricional médica	– Verificar el volumen infundido de NE o NP. – Vigilar la aparición de signos de intolerancia gastrointestinal (diarrea, distensión abdominal, vómito, presión intraabdominal, residuo gástrico > 500 mL) o de isquemia intestinal, balance hídrico y electrolitos séricos. – Orientar la exploración física al estado nutricional para identificar posibles signos de deficiencias de nutrientes. – Monitorear la estabilidad hemodinámica y las dosis de vasopresores. Retrasar el inicio o progresión de la terapia nutricional médica en pacientes con inestabilidad, dosis escalonadas o doble apoyo de vasopresor.
Periodo posventilación mecánica y disfagia	– Realizar prueba de deglución antes del inicio de la vía oral, una vez retirada la ventilación mecánica invasiva. – Prescribir dieta modificada en consistencia en caso de alteración en la deglución. – Continuar con NE en los pacientes cuya deglución no es segura. – Prescribir NE vía sonda pospilórica si existe alto riesgo de aspiración; de no ser factible, utilizar NP durante el periodo de rehabilitación de la disfagia.

UCI = unidad de cuidados intensivos, NE = nutrición enteral, NP = nutrición parenteral.

Medicine¹¹ para el paciente crítico, las cuales podrán modificarse de acuerdo con la evolución del conocimiento y de la epidemia.

La terapia nutricional médica dependerá de la condición clínica y grado de desnutrición del paciente. Se sugiere iniciar NE en las primeras 48 horas de estancia en la UCI,⁶ debido a sus beneficios en la mucosa gástrica, síntesis de hormonas y enzimas y regulación de la respuesta inmunológica.¹² Si existiese contraindicación para NE, deberá instaurarse NP entre los tres y siete días. Se deberá considerar la utilización de NP temprana y progresiva en los sujetos severamente desnutridos, con contraindicación o intolerancia a NE.^{6,9}

El aporte nutrimental debe incrementarse paulatinamente: en los primeros tres días se sugiere proporcionar 70 % de los requerimientos energéticos y posteriormente incrementar hasta alcanzar 80 a 100 %. El aporte proteico debe ser de 1.3 g/kg/día. Si durante la primera semana no es posible cubrir la totalidad de los requerimientos energéticos y proteicos del paciente mediante NE, deberá evaluarse de manera individualizada el inicio de NP.^{6,9}

Aun cuando las guías internacionales sugieren la incorporación de protocolos de nutrición en las UCI, diversos estudios han reportado que el conocimiento, entrenamiento y tiempo para la prescripción de la terapia nutricional médica son insuficientes en el equipo médico

y de enfermería.^{13,14} Debido a lo anterior, la American Society of Parenteral and Enteral Nutrition sugiere considerar la nutrición como un proceso terapéutico en el manejo del paciente crítico e incorporar a un nutriólogo clínico,¹⁵ profesional que se encarga de la prescripción, implementación y monitoreo de esta intervención.¹⁶

La pandemia de COVID-19 continúa propagándose en América Latina, lo cual incrementa la carga de los sistemas de salud públicos y privados. La atención de los pacientes con esta enfermedad no solo se concentra en las UCI, también se lleva a cabo en otras áreas de hospitalización. Por lo tanto, conocer las implicaciones de la terapia nutricional médica y las recomendaciones nutricionales actuales optimizará el tratamiento y curso de COVID-19 en los pacientes.

Bibliografía

1. Poston JT, Patel BK, Davis AM. Management of critically ill adults with COVID-19. *JAMA*. 2020;323:1839-1841.
2. Jordan RE, Adab P, Cheng KK. COVID-19: risk factors for severe disease and death. *BMJ*. 2020;368:m1198. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1198>
3. Robinson MK, Mogensen KM, Casey JD, McKane CK, Moromizato T, Rawn JD, et al. The relationship among obesity, nutritional status, and mortality in the critically ill. *Crit Care Med*. 2015;43:87-100.
4. Barker LA, Gout BS, Crowe TC. Hospital malnutrition: prevalence, identification and impact on patients and the healthcare system. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8:514-527.
5. Ruiz AJ, Buitrago G, Rodríguez N, Gómez G, Sulo S, Gómez C, et al. Clinical and economic outcomes associated with malnutrition in hospitalized patients. *Clin Nutr*. 2019;38:1310-1316.
6. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PH, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38:48-79.
7. Lee ZY, Heyland DK. Determination of nutrition risk and status in critically ill patients: what are our considerations? *Nutr Clin Pract*. 2019;34:96-111.
8. British Dietetic Association [Internet]. Bear D, Terblanch E. Birmingham. Critical Care Specialist Group Guidance on management of nutrition and dietetic services during the COVID-19 pandemic. 2020; Mar 23. Disponible en: <https://www.bda.uk.com/resource/critical-care-dietetics-guidance-covid-19.html>
9. Barazzoni R. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020;39:1631-1638.
10. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *J Parenter Enteral Nutr*. 2016;40:159-211.
11. Elke G, Hartl WH, Kreyman KG, et al. Clinical nutrition in critical care medicine – Guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM). *Clin Nutr ESPEN*. 2019;33:220-275.
12. Allen K, Hoffman L. Enteral nutrition in the mechanically ventilated patient. *Nutr Clin Pract*. 2019;34:540-557.
13. Mowe M, Bosaeus I, Rasmussen HH, Kondrup J, Unosson M, Rothenberg E, et al. Insufficient nutritional knowledge among health care workers? *Clin Nutr*. 2008;27:196-202.
14. Grammatikopoulou MG, Katsouda A, Lekka K, Tsantekidis K, Bouras E, Poulia KA, et al. Is continuing medical education sufficient? Assessing the clinical nutrition knowledge of medical doctors. *Nutrition*. 2019;57:69-73.
15. Tappenden KA, Quatrara B, Parkhurst ML, Malone AM, Fanjiang G, Ziegler TR. Critical role of nutrition in improving quality of care: an interdisciplinary call to action to address adult hospital malnutrition. *J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:482-497.
16. Terblanche E. The role of dietitians in critical care. *J Intensive Care S*. 2019;20:255-257.

COVID-19 y la nutrición clínica. ¿Por qué es importante?

COVID-19 and clinical nutrition. Why is it important?

Enrique Cervantes-Pérez,^{1*} Gabino Cervantes-Guevara² y Martha C. Martínez-Soto-Holguín¹

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Departamento de Nutriología Clínica, Ciudad de México; ²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario del Norte, Departamento de Bienestar y Desarrollo Sustentable, Jalisco. México

En diciembre de 2019, en Wuhan, China, se reportaron numerosos casos de neumonía comunitaria causada por un nuevo virus, al que se denominó SARS-CoV-2. En junio del presente año se rebasó la increíble cifra de 7 millones de casos en todo el mundo. Se han formulado múltiples comparaciones con otras pandemias por coronavirus; sin embargo, el impacto de la actual continúa siendo incierto.

La presencia de comorbilidades y la edad avanzada se asocian casi invariablemente a un estado nutricional deficiente y sarcopenia, por lo que es necesario identificar tempranamente el riesgo nutricional y la presencia de desnutrición. Dada la falta de estudios que evalúen el riesgo nutricional en los pacientes infectados de SARS-CoV-2, estas consideraciones pueden ser aplicadas a todos ellos.^{1,2} Existen diversas herramientas para la valoración nutricional en pacientes hospitalizados no críticos, las principales son Nutritional Risk Screening-2002, Malnutrition Universal Screening Tool, la Valoración Global Subjetiva y la escala Nutrition Risk in Critically ill para pacientes críticos.

Todavía no se ha determinado si la inmunonutrición tiene un lugar en la presente pandemia. Se han publicado numerosos artículos que explican el papel de la nutrición en el sistema inmune y que el debilitamiento de las células T debido a la disfunción del

timo contribuye a la reducción en la generación de células T nativas, inflamación asociada al envejecimiento³ y a un pobre estado micronutricional.⁴ Gombart *et al.* identificaron potenciales relaciones sinérgicas de los micronutrientes, entre ellos las vitaminas A, D, C, E, B₆ y B₁₂, folatos, cobre, hierro, cinc y selenio, para cubrir necesidades complejas del sistema inmune.⁵

La terapia nutricional está dirigida, entre otras cosas, a incrementar la respuesta inmune del hospedero. Cada esfuerzo debe ir encaminado a identificar a los pacientes con riesgo nutricional, evitar o limitar la infraalimentación en pacientes con COVID-19 y asegurar el adecuado soporte nutricional en pacientes hospitalizados con desnutrición.

Bibliografía

1. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, Cruz-Jentoft A, Goisser S, Hooper L, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr.* 2019;38:10-47.
2. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr.* 2017;36:49-64.
3. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammation: A new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:576-590.
4. Maggini S, Pierre A, Calder P. Immune function and micronutrient requirements change over the life course. *Nutrients.* 2018;10:1531.
5. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A review of micronutrients and the immune System—Working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients.* 2020;12:236.

Correspondencia:

*Enrique Cervantes-Pérez

E-mail: enrique.cervantes@academico.udg.mx

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-06-2020

Fecha de aceptación: 18-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000388

Gac Med Mex. 2020;156:363

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Salud mental en tiempos de COVID-19. La tecnología como herramienta de soporte

Mental health in times of COVID-19. Technology as a supporting tool

Dayara A. Barrios-Borjas,* Valeria A. Béjar-Ramos y Vania S. Cauchos-Mora

Universidad Nacional San Luis Gonzaga, Facultad de Medicina Humana, Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina, Ica, Perú

A raíz del brote del nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, y su declaración como pandemia por la Organización Mundial de la Salud, los sistemas sanitarios mundiales han establecido medidas de aislamiento social y cierre de fronteras con el fin de disminuir la propagación del virus. Esta situación genera angustia y ansiedad en la población, la cual requiere medidas urgentes de soporte y ayuda psicológica.¹

Estudios preliminares describen que el personal médico sufre episodios de “traumatismo emocional” debido al alto riesgo de infección, déficit de equipos de protección, exceso de trabajo, discriminación y aislamiento, lo que repercute en su toma de decisiones y correcto desempeño laboral. En la población general, los síntomas de trastorno de estrés posttraumático han aumentado de 4 a 41 %, la depresión se observa en 7 % y se han reportado casos de intoxicación por automedicación.²

En la situación actual, la tecnología permite un mayor acceso al apoyo emocional, mediante uso de aplicaciones utilizadas desde el móvil, hasta cursos y asesoría en línea de acceso gratuito, con el fin de ayudar a comprender y controlar las emociones generadas a partir del confinamiento. Diversos países han incorporado servicios para la intervención de emergencias de crisis psicológicas: en Perú se han propuesto medidas de cuidado y primeros auxilios psicológicos para el personal de salud; en Chile y Brasil se ha convocado a expertos en el tema y se han generado recomendaciones, aplicaciones móviles y líneas de ayuda, dispuestas por grupos de

riesgo, con el fin de mantener la humanidad del equipo de respuesta, brindar información clara y no generar pánico.^{1,3,4} Si bien las aplicaciones o las asesorías remotas no sustituyen por completo la atención personal, su uso ha demostrado beneficios en enfermedades crónicas, además de algunas ventajas: menor saturación de los establecimientos de salud, menor exposición al virus y reducción de costos en la atención.^{4,5}

En tiendas de apps de Android y Apple, así como en Google, se realizó una búsqueda sistemática hasta el mes de junio de apps y plataformas de cursos en línea, utilizando los términos clave “salud mental”, “coronavirus”, “COVID-19” y “aplicaciones”, así como sus traducciones al inglés. Se registraron las que abordan la salud mental como tema principal, de acceso gratuito, creadas durante la actual pandemia y que pueden utilizarse independientemente de la zona geográfica en la que se radique (Tabla 1). Si bien el soporte tecnológico aún no es el ideal, se realizan esfuerzos por fortalecer estos servicios que complementan la atención médica.

El brote de COVID-19 ha demostrado que se requiere el despliegue integral de un sistema de emergencia para intervención psicológica en caso de epidemias, las cuales tienen efectos negativos en la salud mental de las personas, incluso en aquellas sin trastornos mentales previos.⁵ Hoy más que nunca es evidente que el esfuerzo colectivo y apoyo integral serán determinantes para hacer frente a uno de los retos de salud más importantes de los últimos tiempos.

Correspondencia:

*Dayara A. Barrios-Borjas

E-mail: dayale139@gmail.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 14-06-2020

Fecha de aceptación: 18-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000392

Gac Med Mex. 2020;156:364-365

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Tabla 1. Aplicaciones y cursos en línea acerca de COVID-19 y salud mental

Nombre	Proveedor	Idioma	Descripción
Aplicaciones web y móviles			
Here for You-Snapchat	Snap Inc	Inglés-español	Otorga información de expertos locales a los usuarios que buscan información relacionada con la salud mental.
Gestioemocional.cat	Servicio Catalán de la Salud	Español	Evaluación y acceso a recursos emocionales mediante la realización de cuestionarios.
COVID Coach	Centro Nacional de Desórdenes de Estrés Postraumático-Estados Unidos	Inglés	Ejercicios para sobrellevar el estrés y la ansiedad durante el confinamiento.
Jenny	Mindful, S.A.P.I. de C.V.	Español	Incluye un módulo especial acerca de COVID-19, que brinda facilidades a los usuarios para lidiar con los síntomas emocionales causados por el confinamiento
Cursos en línea			
Primera Ayuda Psicológica (PAP) en el manejo de emergencias (COVID-19)-2020	Organización Panamericana de la Salud	Español	Dirigido al público en general, se enfoca en la detección y manejo inicial de emergencias psicológicas en el contexto de la pandemia
Mental and Behavioral Health: COVID-19 Healthcare Hub	Editorial Elsevier	Inglés	Dirigido a profesionales de la salud, brinda capacitación en los principales temas de salud mental
Resilience Skills in a Time of Uncertainty	Universidad de Pensilvania	Inglés	Dirigido al público en general, incorpora la resiliencia en la vida personal y profesional durante la pandemia
Mind Control: Managing your Mental Health During COVID-19	Universidad de Toronto	Inglés-español	Dirigido al público en general, brinda apoyo para sobrellevar la ansiedad en tiempos de aislamiento social.
Primeros Auxilios Psicológicos (PAP)-Edición especial COVID-19	Universidad Autónoma de Barcelona	Español	Dirigido a profesionales de la salud y público en general, para responder eficazmente al impacto emocional ocasionado por la pandemia.
COVID19: Comunicarnos Sin Daño Durante la Pandemia	Pontificia Universidad Javeriana	Español	Dirigido al público en general acerca de la comunicación y cómo repercute en la salud mental.
COVID-19: Psychological Impact, Wellbeing and Mental Health	Maudsley Learning	Inglés	Dirigido al público general acerca del impacto personal y social ocasionado por la COVID19.
Anxiety in Children and Young People during COVID-19	Universidad de Anglia del Este	Inglés	Dirigido a profesionales de la salud y público en general sobre estrategias en casos de ansiedad en jóvenes
COVID-19: Helping Young People Manage Low Mood and Depression	Universidad de Reading	Inglés	Dirigido al público en general para ayudar a jóvenes a habituarse durante la pandemia.
Motivation and Engagement in an Uncertain World	Universidad de Coventry	Inglés	Dirigido al público en general para sobrellevar el impacto de la pandemia.
Managing Mental Health and Stress	Universidad de Coventry	Inglés	Dirigido al público en general sobre los efectos del aislamiento social.
Work-Life Balance and the Impact of Remote Working	Universidad de Coventry	Inglés	Dirigido al público en general para mitigar los efectos del trabajo remoto.
Social Care during COVID-19: Coping with Self-Isolation and Social Distancing	The Tavistock and Portman NHS Foundation Trust	Inglés	Dirigido a cuidadores de grupos vulnerables para manejar el aislamiento social

Bibliografía

- World Health Organization [Internet]. Suiza: Mental health considerations during COVID-19 outbreak; 2020.
- Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020;66:317-320.
- Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:300-302.
- Banskota S, Healy M, Goldberg EM. 15 smartphone apps for older adults to use while in isolation during the COVID-19 pandemic. *West J Emerg Med*. 2020;21:514-525.
- Ministerio de Salud. Guía técnica para el cuidado de la salud mental del personal de la salud en el contexto del Covid-19. Perú: Ministerio de Salud; 2020.

Manifestaciones neurológicas y COVID-19

Neurologic manifestations and COVID-19

Viroj Wiwanitkit*

D.Y. Patil University, Departamento de Medicina Comunitaria, Pune, India

En el artículo de Jiménez-Ruiz *et al.*, titulado “Manifestaciones neurológicas de COVID-19”,¹ se llegó a la conclusión de que “debemos tener en cuenta las complicaciones infecciosas y no infecciosas que afectan el sistema nervioso como la encefalitis, las convulsiones, el síndrome de Guillain-Barré, la encefalomiелitis diseminada y la leucoencefalitis hemorrágica, que son trastornos que pueden ocurrir durante o después de las infecciones virales. Un síntoma neurológico podría ser la primera manifestación de COVID-19”.¹ De hecho, COVID-19 puede dar lugar a numerosas presentaciones atípicas, lo cual dificulta el diagnóstico;² sin embargo, el problema neurológico concurrente representa una complicación importante. Un paciente con COVID-19 podría tener un trastorno

neurológico subyacente, como epilepsia o infarto cerebrovascular, lo que podría derivar en una evolución clínica más compleja. Además, existe la posibilidad de otro trastorno médico concurrente, como la coinfección, que puede desencadenar trastornos neurológicos en pacientes con COVID-19. Un buen ejemplo es el dengue concurrente y la infección por COVID-19.³

Bibliografía

1. Jiménez-Ruiz A, García-Grimshaw M, Ruiz-Sandoval JL. Manifestaciones neurológicas de COVID-19. *Gac Med Mex.* 2020;156:257.
2. Tin SS, Wiwanitkit V. Uncommon atypical presentations of COVID-19: Important and should not be under recognized! *J Health Med Sci Res.* 2020;38:153-158.
3. Magalhaes T, Chalegre KDM, Braga C, Foy BD. The endless challenges of arboviral diseases in Brazil. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5:E75.

Correspondencia:

*Viroj WiwanitkitGGG

E-mail: wviroj@yahoo.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 16-06-2020

Fecha de aceptación: 18-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000396

Gac Med Mex. 2020;156:366

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

¿Un solo ventilador para varios pacientes?

Single ventilator for multiple patients?

José L. Sandoval-Gutiérrez*

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas", Subdirección de Servicios Auxiliares de Diagnóstico, Ciudad de México, México

El doctor Castañón González *et al.* publicó un interesante artículo acerca de la posibilidad terapéutica de ventilación mecánica simultánea:¹ describen un trabajo experimental con el cual identificaron que no había diferencias estadísticas significativas en los diferentes parámetros ventilatorios.

Este escenario fue pensado debido al déficit de ventiladores ante la pandemia de COVID-19. En contra de la recomendación al respecto, algunos especialistas consideraron que esta opción podría ser necesaria, si bien constituía una medida extrema. Hasta el momento desconocemos si algún centro la ha implementado, probablemente no por las connotaciones éticas y bioéticas que conlleva.

Conectar a un solo ventilador a dos o más pacientes con síndrome de dificultad respiratoria, diferentes

mecánicas respiratorias y estados basales de gravedad, complicaría el manejo y seguimiento de los casos. Aun cuando los circuitos disponen de filtros, el control de las infecciones no sería el óptimo. Si la intención es tanatológica, se pudiera considerar dicho fin, pero, por supuesto, no sería una medida terapéutica.

Si bien la sabiduría popular dice "donde comen dos, comen tres", aún no puede señalarse que "donde se ventila uno, se ventilan dos".

Bibliografía

1. Castañón-González JA, Camacho-Juárez S, Gorordo-Delsol LA, Garduño-López J, Pérez-Nieto O, Amezcua-Gutiérrez MA, et al. Ventilación mecánica simultánea con un solo ventilador a varios pacientes. *Gac Med Mex.* 2020;156:250-253.

Correspondencia:

*José L. Sandoval-Gutiérrez

E-mail: sandovalgutierrez@gmail.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 16-06-2020

Fecha de aceptación: 18-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.20000398

Gac Med Mex. 2020;156:367

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

Factibilidad de la ventilación mecánica compartida

Feasibility of shared mechanical ventilation

Jorge Alberto Castañón-González,* Sergio Camacho-Juárez, Luis Antonio Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Orlando Pérez-Nieto, Marco Antonio Amezcua-Gutiérrez y Germán Fernández-de Alba Vejar

Secretaría de Salud, Hospital Juárez de México, Unidad de Cuidados Intensivos, Ciudad de México, México

Leímos con interés la carta al editor enviada por el doctor José Luis Sandoval Gutiérrez, en la que comenta nuestra publicación sobre ventilación mecánica simultánea con un solo ventilador a varios pacientes.¹ En ella señala que debido a la variabilidad de la mecánica pulmonar y el estado de gravedad de los pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda existirían complicaciones en el tratamiento; concluye que aún no es posible señalar que “donde se ventila uno, se ventilan dos.”

Al respecto respondemos puntualmente:

1. En nuestro artículo claramente mencionamos que los candidatos deben tener procesos fisiopatológicos similares, por ejemplo, neumonía por COVID-19 y una presión de conducción similar, para lograr volúmenes corrientes aceptables y evitar ergotrauma.
2. Recientemente, en el Hospital Presbiteriano de Nueva York, el doctor Jeremy R. Beitler y su equipo llevaron a cabo con éxito la ventilación compartida durante 48 horas en tres pares de pacientes. La publicación se encuentra en prensa.²
3. Existen variaciones a esta técnica en la que se instalan al ventilador dos mezcladores (*blenders*)

de oxígeno y válvulas para presión positiva al final de la espiración (PEEP) en cada ramal de los circuitos inspiratorios y espiratorios, respectivamente, para dosificar a cada paciente la fracción inspirada de oxígeno y PEEP.³ Si bien, como el mismo doctor Beitler señala en su artículo, “estas soluciones de ingeniería biomédica en presencia de un déficit de ventiladores y equipo, por la urgencia de las circunstancias, no son la mejor solución clínica en este contexto”.

4. Afortunadamente, no hemos tenido la necesidad de aplicar esta técnica en México, pero podemos concluir que “donde se ventila un paciente, sí se pueden ventilar dos” en forma segura.

Bibliografía

1. Castañón-González JA, Camacho-Juárez S, Gorordo-Delsol LA, Garduño-López J, Pérez Nieto O, Amezcua-Gutiérrez MA, Fernández-de Alba Vejar G. Ventilación mecánica simultánea con un solo ventilador a varios pacientes. *Gac Med Mex* 2020;156:250-253.
2. Beitler JR, Mittel AM, Kallet R, Kacmarek R, Hess D, et al. Ventilator sharing during an acute shortage caused by COVID-19 pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jun 9. DOI: 10.1164/rccm.202005-1586LE
3. Han JS, Mashari A, Singh D, Dianti J, Golihier E, Long M, et al. Personalized ventilation to multiple patients using a single ventilator: Description and proof of concept. *Crit Care Explor* 2020;2(5):e0118. DOI: 10.1097/CCE.000000000000118

Correspondencia:

*Jorge Alberto Castañón-González

E-mail: jorge.castanong@gmail.com

0016-3813/© 2020 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-06-2020

Fecha de aceptación: 26-06-2020

DOI: 10.24875/GMM.M20000394

Gac Med Mex. 2019;155:368-368

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com