

**TEXTO ACADÉMICO DE
ACTUALIZACIÓN**

**PANDEMIA POR COVID - 19
EN ECUADOR**

Sociedad Ecuatoriana de Infectología
Capítulo Pichincha

Posgrado de Medicina Interna
Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Abril 2020

Coordinadora del Proyecto: Dra. Rosa Nohemí Terán Terán

Edición: Dra. Elisa Carolina Jácome Sánchez

Actualización: Primera

Fecha: Abril 2020

Código ISBN: 978-9978-77-459-5

ISBN: 978-9978-77-459-5



9789978774595

Autores:

Dra. Rosa Nohemí Terán Terán

Presidenta de la Sociedad Ecuatoriana de Infectología Capítulo Pichincha

Coordinadora del Posgrado de Medicina Interna de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Dra. Teresa del Rosario Guerrero Pérez

Médico Internista

Centro de Especialidades Comité del Pueblo-Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS)

Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Dr. Carlos Vinicio Erazo Cheza

Máster en Epidemiología

Docente investigador de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Dr. Juan José Romero Carvajal

Médico Infectólogo

Docente de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Dra. Jeannete Zurita MD MSc

Médica Microbióloga

Facultad de Medicina-Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Unidad de Investigaciones en Biomedicina. Zurita & Zurita laboratorios.

Dr. Camilo Zurita Salinas MD PhD

Médico Inmunólogo

Cátedra de Inmunología – Facultad de Ciencias Médicas –Universidad Central del Ecuador (UCE)

Unidad de Investigaciones en Biomedicina. Zurita & Zurita laboratorios.

Dra. Jessica Esperanza Pinzón Sosoranga

Médico Internista

Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) - Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS)

Dra. Ana María Gómez Jaramillo

Médico Internista

Máster en VIH y Enfermedades Infecciosas

Máster en Educación Universitaria

Docente de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Doctoranda (c) Ciencias de la Salud, Biomedicina. Medical Advisor de la Organización Diálogo Diverso, Proyecto PRM

Coordinadora del Departamento de Atención Médica al Migrante y la comunidad LGTBIQ+

Dra. Kathya Verónica Suaste Pazmiño

Médico Internista

Hospital General Docente de Ambato – Ministerio de Salud Pública (MSP)

Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Dra. Elisa Carolina Jácome Sánchez

Médico Internista

Hospital Gineco – Obstétrico y Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi (HGONA)

Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Dra. Anabella Cifuentes Segarra

Médico de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)

Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM)

Miembro de la Comisión Nacional de Bioética

Docente de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Revisores:

Dra. Ruth Jimbo Sotomayor

Médico Familiar

Magister en Economía de la salud y del medicamento

Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Sub-decana de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Dr. Xavier Sánchez Choez

Médico Familiar

Magister en economía de la salud y del medicamento

Docente de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE)

Contenido

Abreviaturas	8
Presentación	12
CAPÍTULO I	14
Introducción.....	14
CAPÍTULO 2.....	17
Epidemiología del SARS-CoV-2/COVID-19	17
Introducción.....	17
COVID-19 en Ecuador.....	19
Distribución del COVID-19 por provincias al 03/04/2020.....	21
Medidas de contención de la pandemia de COVID-19.....	23
CAPÍTULO 3.....	28
Virología.....	28
Características generales de los CoV	28
Características de SARS-CoV-2	29
CAPÍTULO 4.....	35
Pruebas de laboratorio para detección del virus SARS-CoV-2:.....	35
Limitaciones de la prueba mediante qRT-PCR.....	46
Test alternativos	47
1. Test de anticuerpos.....	48
2. Prueba rápida de antígeno	52
Desabastecimiento de insumos, reactivos y equipos.....	53
Notificación a Epidemiología del MSP.....	54
Toma de muestra y bioseguridad.....	55
Interrogantes.....	55
CAPÍTULO 5.....	63
Métodos de soporte diagnóstico	63
Introducción.....	65
Diagnóstico específico	65
Laboratorio	65
Biometría hemática.....	65

Biomarcadores	66
Otras pruebas de laboratorio	66
Imagen	68
Radiografía (Rx) de Tórax	68
Ecografía pulmonar	70
Tomografía computarizada (TC) de tórax	72
Diagnóstico diferencial de las imágenes TC	76
CAPÍTULO 6	81
Manifestaciones Clínicas en la Infección COVID-19	81
Introducción	81
Presentación Clínica:	81
Incubación:	81
Infección Asintomática:	82
Infección sintomática:	82
Presentación inicial:	82
Síntomas asociados:	83
Categorías clínicas:	88
Progresión de la Enfermedad:	89
Factores de riesgo de infección COVID-19 grave	90
Valoración de la severidad (escalas de gravedad)	91
Diagnóstico diferencial:	93
Seguimiento clínico:	93
Pronóstico:	94
Conclusiones sobre el diagnóstico integral en COVID-19	94
CAPÍTULO 7	101
Tratamiento	101
Inmunomoduladores e Inmunoestimulantes	102
Interferón (INF)	102
Gammaglobulina Intravenosa (Ig IV)	103
Plasma convalescente	103
Tocilizumab	104
Timosina α -1 (Ta1) y Timopentina (TP5)	105

Levamisol	105
Ciclosporina A	105
Tratamientos específicos	106
Cloroquina	106
Hidroxicloroquina.....	107
Macrólidos	108
Inhibidores de Proteasa de Coronavirus	109
Bloqueadores de la Enzima Convertidora de Angiotensina-2 y Proteína <i>spike</i>	109
Tratamientos antivirales	110
Ribavirina	110
Remdesivir.....	111
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r).....	112
Darunavir (DRV).....	113
Nelfinavir.....	113
Favipiravir	113
Otros	114
Corticoesteroides y anticoagulación.....	114
Recomendaciones.....	116
CAPÍTULO 8.....	128
Medidas de prevención.....	128
Introducción.....	128
Personal de salud en atención ambulatoria y hospitalaria	128
Uso de equipos de protección personal (EPP).....	129
Pasos para la colocación de los EPP	134
Pasos para el retiro de los EPP	134
Movilidad adecuada dentro del entorno contaminado	135
CAPÍTULO 9.....	138
Medidas para terminar con el aislamiento social	138
Introducción.....	138
CAPÍTULO 10.....	142
Los problemas éticos que plantea el nuevo COVID-19	142

Abreviaturas

2019-nCoV:	Nuevo coronavirus 2019
ACCESS:	Agencia de Aseguramiento de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada
Ac:	Anticuerpos
ADN:	Ácido desoxirribonucleico
ADNc:	ADN complementario
Ag:	Antígenos
ARN:	Ácido ribonucleico
AR:	Artritis reumatoidea
AST:	Aspartato aminotransferasa
BID:	Cada 12 horas
CV:	Carga viral
CDC:	Centro para el control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos
CoV:	Coronavirus
CE:	Comisión Europea
CID:	Coagulación intravascular diseminada
CK-MB:	Creatin quinasa mioglobina
CPAP:	Presión positiva continua en las vías respiratorias
CPK:	Creatinfosfoquinasa
COVID-19:	Enfermedad por coronavirus 2019
CURB-65:	Conciencia, Urea, Frecuencia cardíaca, presión sanguínea, edad >65 años
DD:	Dímero D
DM:	Diabetes mellitus
DRESS:	Rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos
DRV:	Darunavir
ECA:	Enzima convertidora de angiotensina
ECA-2:	Enzima convertidora de angiotensina -2
EMO:	Elemental y microscópico de orina

ERC:	Enfermedad renal crónica
EUA:	Estados Unidos de América
EPP:	Equipo de Protección Personal
DA:	Food Drug administration
FECG:	Factor estimulante de colonias de granulocitos
FiO2:	Fracción inspirada de oxígeno
FR:	Frecuencia respiratoria
FC:	Frecuencia cardíaca
FNT-α:	Factor de necrosis tumoral alfa
FA:	Fosfatasa alcalina
GSA:	Gasometría arterial
GGT:	Gamma-glutamyl transferasa
HE:	Hemaglutinina esterasa
HECAM:	Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín
HCoV:	Coronavirus humanos
HGONA:	Hospital Gineco – Obstétrico y Pediátrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi
HLA:	Antígeno leucocitario humano
HTA:	Hipertensión arterial
HTVL-1:	Virus linfotrópico humano tipo 1
HBPM:	Heparina de bajo peso molecular
IC:	Intervalo de confianza
IgG:	Inmunoglobulina G
IgM:	Inmunoglobulina M
Ig IV:	Inmunoglobulina intravenosa
IESS:	Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social
IL-6:	Interleucina – 6
IL-1:	Interleucina – 1
IL-7:	Interleucina – 7
IL-10:	Interleucina -10
INSPI:	Instituto Nacional de Salud Pública
INF:	Interferón

INF-δ)	Interferón-gamma
IVD:	Diagnóstico in vitro. (<i>In vitro diagnostic</i>)
IV:	Intravenoso
IQR:	Rango intercuartílico
IRA:	Insuficiencia renal aguda
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
LDH:	Lactato deshidrogenasa
LRA:	Lesión renal aguda
LES:	Lupus eritematosos sistémico
LPV/r:	Lopinavir/Ritonavir
MASP-2:	Serin Proteasa tipo 2
MBE:	Medicina Basada en la Evidencia
MERS-CoV:	Síndrome respiratorio de medio oriente
MSP:	Ministerio de Salud Pública
mAb:	Anticuerpo monoclonal
nm:	Nanómetros
OMS:	Organización mundial de la salud
OPS:	Organización panamericana de la salud
O₂:	Oxígeno
ORF:	Lectura abiertas adicionales. (<i>Open Reading Frames</i>).
OR:	Odds ratio
PA:	Postero-anterior
PaO₂:	Presión arterial de oxígeno
PAS:	Presión arterial sistólica
PCR:	Proteína C Reactiva
PEEP:	Presión positiva al final de la expiración
PLP:	Proteína similar a la papaína
POC:	Punto de cuidado. (<i>Point of Care</i>)
PSI:	Pneumonia severity index
PUCE:	Pontificia Universidad Católica del Ecuador
PCT	Procalcitonina
qRT-PCR:	Reacción en Cadena de la Polimerasa de Transcripción Reversa

QD:	Cada día
RA:	Reacciones adversas
R0:	Número básico de reproducción de la enfermedad
RUO:	Solo para uso de investigación. (<i>Research Use Only</i>)
Rx:	Radiografía
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
SARS-CoV:	Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus
SARS-CoV-1:	Síndrome respiratorio agudo severo – Coronavirus 1
SARS-CoV-2:	Síndrome respiratorio agudo severo - Coronavirus 2
SDRA:	Síndrome de distrés respiratorio agudo
SEI-CP:	Sociedad Ecuatoriana de Infectología Capítulo Pichincha
SNC:	Sistema Nervioso Central
SRAA:	Sistema Renina Angiotensina Aldosterona
SpO2:	Saturación parcial de oxígeno
SatO2:	Saturación de oxígeno
Tal:	Timosina α -1
TC:	Tomografía computarizada
TCAR:	Tomografía de alta resolución
TEP:	Tromboembolia pulmonar
TNF:	Factor de necrosis tumoral
TTPa:	Tiempo de tromboplastina activada
TP:	Tiempo de protrombina
TP5:	Timopentina
UCE:	Universidad Central del Ecuador
UCI:	Unidad de cuidados intensivos
US:	Ultrasensible
UI:	Unidades internacionales
VIH:	Virus de inmunodeficiencia humana
VO:	Vía oral
UNESCO:	Organización de las Naciones Unidas para la Educación, Ciencia y Cultura.

Presentación

Dra. Rosa Nohemí Terán Terán

“... el Dr Rieux decidió redactar la narración que aquí termina, por no ser de los que se callan, para testimoniar a favor de los apestados, para dejar por lo menos un recuento de la injusticia y de la violencia que les había sido hecha y para decir simplemente algo que se aprende en medio de las plagas: que hay en los hombres más cosas dignas de admiración que de desprecio”.

Albert Camus. La Peste.

Con la identificación de los primeros casos de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan - China, en diciembre de 2019, los cuales se relacionaron epidemiológicamente con un mercado mayorista donde se vendían mariscos y diversos animales vivos como murciélagos, serpientes y otros; se dio inicio a una rápida investigación que condujo a que el 7 de enero se identificara a un nuevo coronavirus como el agente causal, siendo denominada la enfermedad como COVID-19, y posteriormente la descripción de la misma, sus diferentes síndromes, presentaciones clínicas, comportamiento epidemiológico, pruebas diagnósticas, etc. La diseminación de la enfermedad y su gravedad llevó a que la Organización Mundial de la Salud (OMS), la declarara como una emergencia de salud pública de preocupación internacional el 30 de enero de 2020.

Desde entonces, se produjo una rápida propagación, que provocó algo inusual, separar al mundo por un indispensable distanciamiento social para evitar un mayor contagio y; una enorme cercanía, fruto también del confinamiento en los hogares, de la difusión por los medios, del temor, de la solidaridad individual y colectiva, y sobre todo del intercambio científico que ha buscado opciones diagnósticas, terapéuticas y preventivas.

Y si bien se han puesto en evidencia las debilidades humanas, las graves deficiencias de los sistemas de salud y, la demora, desaciertos y omisiones de algunos gobernantes en la toma de

decisiones; se ha podido ver por otra parte todas las fortalezas y talentos de ambientalistas, políticos, economistas, educadores, matemáticos, bioeticistas y científicos de diferentes ramas, sobre todo de la medicina y la biología; quienes han buscado explicaciones y soluciones terapéuticas y preventivas. Aquí destaca el apoyo que han dado los trabajadores del transporte, de los alimentos, de la fabricación de insumos, de quienes desarrollan tecnologías sanitarias, etc. etc. que han apoyado en esta pandemia.

Y es allí donde la participación de los profesionales de la salud ha sido extremadamente valiosa, quienes pese al enorme riesgo al que se exponen y que ya ha cobrado vidas humanas, han afrontado este reto. Desde la academia y las sociedades científicas el aporte no ha faltado; y por ello, como Sociedad Ecuatoriana de Infectología Capítulo Pichincha (SEI-CP) y como Posgrado de Medicina Interna de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE), con el apoyo y aval de la Facultad de Medicina; hemos elaborado este documento, que pretenden orientar a los médicos en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas.

Siendo una enfermedad nueva de cuyo comportamiento estamos todos aprendiendo, requerirá de un esfuerzo de actualización constante y de la suma de otros capítulos que los iremos presentando en concordancia con las necesidades y con los nuevos descubrimientos.

El presente trabajo de recopilación, análisis de información y recomendaciones, se la dedicamos a todo los trabajadores de la salud, y en particular a nuestros médicos postgradistas, quienes en su mayoría no remunerados y con frecuencia carentes de las medidas de bioseguridad completas, se encuentran afrontando esta epidemia con entereza, ética y gran sentido de solidaridad, mientras al mismo tiempo continúan dedicando parte de su esfuerzo en su formación.

El mundo será diferente después de esta pandemia se ha dicho, y esperamos que así sea, diferente y mejor; una sociedad más solidaria, con fronteras que sean solo líneas divisorias imaginarias que marquen la riqueza cultural y biodiversidad de cada región, sin muros que pongan en evidencia la xenofobia y la intolerancia, un mundo más respetuoso del medio ambiente y del ser humano en general.

CAPÍTULO I

Introducción

Dra. Teresa del Rosario Guerrero Pérez

En Diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, perteneciente a la provincia de Hubei, en China, un grupo de pacientes, quienes tuvieron en común su domicilio o trabajo cerca del mercado de Wuhan (1), presentaron neumonía, cuya etiología se mantuvo desconocida hasta Enero 2020 en que se identificó como responsable a un coronavirus (CoV), el cual inicialmente fue nombrado como: nuevo coronavirus-2019 (2019-nCoV) y posteriormente como Severe Acute Respiratory Syndrome- Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (2).

Los CoV son hospedadores de animales como: pájaros, camellos, murciélagos, ratones, entre otros; y son responsables de infecciones respiratorias y con menor frecuencia gastrointestinales en el ser humano, las cuales en su mayoría son leves y autolimitadas (3); con excepción del CoV asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS por sus siglas en inglés) que fue identificado en el 2002 en Guandong, China, y produjo alrededor de 774 muertes; y del CoV asociado al síndrome respiratorio de medio oriente (MERS-CoV por sus siglas en inglés) identificado por primera vez en 2012 en Arabia Saudita, que provocó alrededor de 858 muertes (4).

El SARS-CoV-2 es un CoV perteneciente a la familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronaviridae (5). Es un beta coronavirus cuyo genoma comprende una cadena simple de ácido ribonucleico (ARN) con una longitud entre 26 y 32 kilobases (4). Adoptó dicho nombre por la similitud filogenética y de manifestaciones clínicas con el CoV responsable del SARS, con el cual es genéticamente similar en un 70%. Se ha considerado que su huésped es el murciélago debido a la similitud genética mayor al 96% con el coronavirus de dicho animal, sin embargo no se ha establecido si la transmisión es directa hacia el hombre o si existe un huésped intermediario (6).

En febrero 2020 la OMS reconoció como COVID-19 (coronavirus disease 2019) a la enfermedad provocada por dicho virus y la identificó como un problema de salud pública y posteriormente como pandemia (7); la cual varía en su presentación clínica, que va desde sintomatología respiratoria leve hasta neumonía que puede llevar a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), edema agudo de pulmón, choque séptico e incluso muerte (2).

Esta nueva enfermedad se caracteriza por una rápida propagación; inicialmente se manifestó en personas que tuvieron contacto con residentes o visitantes de Wuhan y posteriormente se desarrolló en pacientes sin este antecedente en otras provincias de China, estableciéndose una transmisión de persona a persona (2).

Al ser nueva, se desconocía la forma de contagio, por lo que se sugirió que el modo de contagio podría ser similar al del Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus (SARS-CoV), es decir a través de gotículas de secreciones respiratorias (8).

La principal vía de contagio es a través del contacto con superficies contaminadas por gotas expulsadas por un paciente infectado con SARS-CoV-2. Actualmente se ha identificado transmisión en cadena de cuatro generaciones que consiste en que el primer individuo se contagia de una superficie contaminada y puede transmitir el virus a otras tres personas más. Además, se ha identificado la presencia del virus en heces sugiriendo que existe replicación en el tracto gastrointestinal (6).

A inicios de marzo 2020 la presencia del virus se confirmó en 66 países alrededor de todos los continentes, siendo Irán, Italia, Japón y Korea los nuevos sitios de emergencia del virus (6); En tanto, en Ecuador el primer caso de COVID-19 fue reportado el 29 de febrero del 2020, a partir del cual, el número de contagiados ha ido aumentando progresivamente (9).

Actualmente no se dispone de tratamiento específico contra el COVID-19, varios fármacos se han ensayado sin que ninguno alcance el nivel de evidencia para ser recomendado. Las medidas de prevención para evitar la propagación del virus resultan altamente efectivas.

Bibliografía:

1. Inaba H, Pei D, Wolf J, Howard SC, Hayden RT, Go M, et al. Infection-related complications during treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Ann Oncol.* 2017;28(2):386–92.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;2600(20):1–7.
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 [Internet].* 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet [Internet].* 2020;395(10224):565–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
5. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ.* 2020;368(January):1–7.
6. Wu D, Wu T, Liu Q, Yang Z. The SARS-CoV-2 outbreak: what we know. *Int J Infect Dis.* 2020;
7. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet].* 2020;1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Jan 29
9. Elena S. Informe de Situación COVID-19 Ecuador Totales : Informe de Situación COVID-19 Ecuador. 2020;(015).

CAPÍTULO 2

Epidemiología del SARS-CoV-2/COVID-19

Dr. Carlos Vinicio Erazo Cheza

Introducción

En la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei - China, en diciembre del 2019 se presentó un brote de 41 casos de neumonías sin una etiología conocida, alertándose de la misma el 31 de diciembre; estos casos tuvieron un nexa epidemiológico con un mercado local, el mismo que fue cerrado el 01 de enero del 2020.

Las autoridades sanitarias de China iniciaron el proceso de vigilancia e investigación, y el 7 de enero identificaron como agente causal un nuevo beta coronavirus, al cual se logró secuenciar el 12 de enero y se observó que tenía una similitud genética superior al 80% con el virus SARS-CoV; causante del SARS durante el 2002 a 2003, por lo que se asumió que era una enfermedad transmitida desde un animal; al inicio pensaron que era el mismo que portaba el SARS-CoV, los Civets, pero de acuerdo a un estudio llevado a cabo, estos solo amplificaban el virus, siendo los portadores reales los murciélagos *Rhinolopussinicus* (1)(2)(3).

Las características epidemiológicas estudiadas en los primeros 41 casos confirmados de COVID-19 en la ciudad de Wuhan fueron: el 66% (27/41) con nexa epidemiológico con el mercado local. El 73% (30/41) fueron hombres; menos de la mitad presentaron enfermedades subyacentes 32% (13/41), diabetes (DM) en el 20% (8/41), hipertensión arterial (HTA) en 15% (6/41), enfermedad cardiovascular en 15% (6/41). La media de edad fue de 49 años (Rango intercuartílico-IQR 41-58); la distribución de la edad y área de hospitalización se puede observar en la Figura 1.

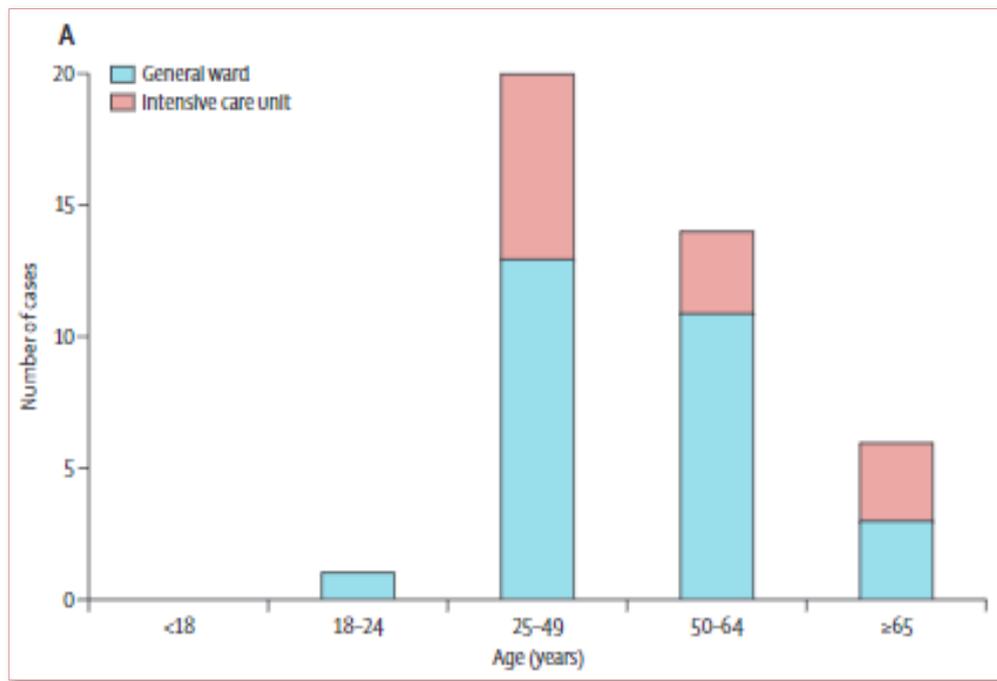


Figura 1. Distribución de edad y área de hospitalización

Fuente: 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 Feb 15;395(10223):497–506.

Los síntomas encontrados en este estudio fueron: fiebre 98% (40/41), tos 76% (31/41), mialgia o fatiga 44% (18/41), producción de esputo 28% (11/39), cefalea 8% (3/38), hemoptisis 5% (2/39), diarrea 3% (1/38), disnea 55% (22/40); la mediana de inicio de síntomas hasta la disnea fue de 8 días (IQR 5 – 13), el 63% (26/41) presentó linfopenia y el 100% (41/41) neumonía con hallazgos anormales en la tomografía computada (TC) de tórax. Las complicaciones que se encontraron fueron: distrés respiratorio agudo en 29% (12/41), lesión aguda cardíaca 12% (5/41), infección secundaria 10% (4/41); el 32% (13/41) fueron admitidos a la UCI y el 15% (6/41) fallecieron (11)(8). En un estudio posterior se identificó a la anosmia como un nuevo síntoma temprano en los pacientes infectados con COVID-19, en 5,1% de 214 pacientes; y ageusia en el 5,6% (4)(5)(6).

La alta contagiosidad del SARS-CoV-2 y la rapidez de contagio observada en tan poco tiempo ha permitido que se presente actualmente en 175 países (7)(8). El COVID-19, ha ocasionado, desde el 31 de diciembre del 2019 hasta la presente fecha (21/04/20), más de 2'397.217 de infecciones y más de 162.956 muertes alrededor del mundo; la región de las Américas en este periodo presenta más de 893.119 infecciones y 42.686 muertes (3)(9)(10)(11).

COVID-19 en Ecuador

El primer caso confirmado en Ecuador de COVID-19 y notificado el 29 de febrero del 2020, fue un caso importado desde España; a los 36 días de esto, se alcanzaron 3368 casos confirmados con corte al 03 de abril del 2020 (12). La caracterización del COVID-19 puede observarse en la Tabla 1.

Tabla 1. Caracterización de COVID-19 en Ecuador al 3/04/2020.

Días desde el primer caso (29-02-20)	36
Proporción de muestras positivas	32,65%
Muestras totales realizadas a nivel nacional	10317
Resultados positivos entre las pruebas	3368
Proporción de pacientes recuperados	0,09%
Recuperados	3
Proporción de pacientes en aislamiento domiciliario	86,46%
Personas en aislamiento domiciliario estables	2912
Proporción de pacientes hospitalizados	3,33%
Personas hospitalizadas	112
Proporción de pacientes en estado crítico	3,80%
Personas en estado crítico	128
Proporción de altas hospitalarias NO negativos	2,11%
Personas dadas de alta hospitalaria	71
Proporción de fallecidos /tasa de letalidad	4,31%
Personas fallecidas	145
Proporción de descartados (negativos en las pruebas)	31,87%
Número de resultados negativos/descartados	3288
Proporción de resultados de pruebas pendientes /sospechosos	35,49%
Sospechosos bajo vigilancia o en espera de pruebas	3661
Proporción de casos leves (estables + altas hospitalarias)	88,57%
Personas estables + dado de alta en aislamiento domiciliario	2983
Número de casos positivos a ser identificados entre los sospechosos al recibir el resultado basado en la proporción de casos positivos identificados hasta ahora con las pruebas del 32,65%, en los próximos 5 a 8 días. (casos nuevos)	1195

Proporción de pruebas realizadas comparadas con la población total de las provincias afectadas.	8,57%
---	-------

Elaborada por Carlos Vinicio Erazo Cheza, Máster en Epidemiología, Docente investigador de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) con los datos del Sistema de Vigilancia del MSP del Ecuador del 03 de abril 2020.

El género masculino correspondió al 54,21% (1818) de todos los casos confirmados en el país.

La distribución por grupos de edad para el 03/04/2020 esta descrita en la Tabla 2, en la cual podemos observar que la mayor frecuencia se encuentra en el grupo de 20 a 49 años edad con el 60,30%, le siguen los grupos de 50 a 64 años con el 24,88% y >65 años con el 11,43%. Sin embargo, los grupos de 0 a 19 años acumulan el 3,4% de todos los casos confirmados.

Tabla 2. Distribución por grupos de edad COVID-19 Ecuador al 03/04/2020.

Grupos	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia Acumulada
0-11 meses	5	0,15	0,15
1-4 años	12	0,36	0,50
5-9 años	26	0,77	1,28
10-14 años	26	0,77	2,05
15-19 años	45	1,34	3,38
20-49 años	2031	60,30	63,69
50-64 años	838	24,88	88,57
>65 años	385	11,43	100
Total	3368	100	

Elaborada por Carlos Vinicio Erazo Cheza, Máster en Epidemiología, Docente investigador de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) con los datos del Sistema de Vigilancia del MSP del Ecuador del 03 de abril 2020.

La media de edad estimada para datos agrupados es de 61,36 años, la desviación estándar de 25,92 años y la mediana estimada para datos agrupados es de 42,41 años. Tabla 3 (13).

Tabla 3. Cálculo de la media y mediana de edad estimada para datos agrupados.

Grupos	Frecuencia(f)	Punto medio(x)	(fx)	Casos acumulados
0-4 años	17	2,50	42,42	17
5-9 años	26	10,00	259,87	43
10-14 años	26	17,50	454,87	69
15-19 años	45	25,00	1124,78	114
20-49 años	2031	45,00	91384,85	2145
50-64 años	838	82,50	69130,81	2983
>65 años	385	115,00	44273,08	3368
Total	3368		206670,66	

Elaborada por Carlos Vinicio Erazo Cheza, Máster en Epidemiología, Docente investigador de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) con los datos del Sistema de Vigilancia del MSP del Ecuador del 03 de abril 2020.

Estimación de la media para datos agrupados (13).

Estimación de la varianza y $\bar{x} = \frac{\sum fx}{\sum f}$ desviación estándar para datos agrupados (13).

$$s^2 = \frac{\sum f(x - \bar{x})^2}{\sum f}$$

Distribución del COVID-19 por provincias al 03/04/2020

El epicentro de COVID-19 es la provincia de Guayas, la cual presenta el 70,90% (2388) de todos los casos del país, le sigue en frecuencia la provincia de Pichincha con el 8,46% (285) Tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los casos de COVID-19 por provincias: frecuencias absolutas, relativas, frecuencia de fallecimientos, número de casos por 100.000 habitantes, tasa de mortalidad por 100.000 habitantes, tasa de letalidad y población proyectada al 2020.

Provincia	Casos confirmados	Proporción de casos	Casos fallecidos	Número de casos por 100.000hab	Tasa de mortalidad x 100.000hab	Población (proyección 2020 INEC)	Tasa de letalidad %
Azuay	99	2,94%	5	11,23	0,57	881.394	0,15%
Bolívar	26	0,77%	1	12,38	0,48	209.933	0,03%
Cañar	56	1,66%	2	19,90	0,71	281.396	0,06%
Carchi	9	0,27%		4,82	0,00	186.869	0,00%
Chimborazo	25	0,74%	1	4,77	0,19	524.004	0,03%
Cotopaxi	13	0,39%	1	2,66	0,20	488.716	0,03%
El Oro	56	1,66%	10	7,82	1,40	715.751	0,30%
Esmeraldas	14	0,42%		2,18	0,00	643.654	0,00%
Galápagos	10	0,30%		30,26	0,00	33.042	0,00%
Guayas	2388	70,90%	102	54,43	2,32	4.387.434	3,03%
Imbabura	18	0,53%	1	3,78	0,21	476.257	0,03%
Loja	27	0,80%		5,18	0,00	521.154	0,00%
Los Ríos	138	4,10%	9	14,97	0,98	921.763	0,27%
Manabí	67	1,99%	2	4,29	0,13	1.562.079	0,06%
Morona Santiago	10	0,30%		5,09	0,00	196.535	0,00%
Napo	1	0,03%		0,75	0,00	133.705	0,00%
Orellana	1	0,03%		0,62	0,00	161.338	0,00%
Pastaza	9	0,27%		7,88	0,00	114.202	0,00%
Pichincha	285	8,46%	5	8,83	0,15	3.228.233	0,18%
Santa Elena	48	1,43%	4	11,96	1,00	401.178	0,15%
Santo Domingo de los Tsáchilas	26	0,77%		5,67	0,00	458.580	0,00%
Sucumbíos	27	0,80%	1	11,71	0,43	230.503	0,04%
Tungurahua	13	0,39%	1	2,20	0,17	590.600	0,04%
Zamora	2	0,06%		1,66	0,00	120.416	0,00%
Total país	3368	100,00%	145	2,01	0,09	16.757.720	4,31%

Elaborada por Carlos Vinicio Erazo Cheza, Máster en Epidemiología, Docente investigador de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE) con los datos del Sistema de Vigilancia del MSP del Ecuador del 03 de abril 2020.

En la actualidad de acuerdo al informe diario del MSP, a nivel país se contabilizan 23240 casos confirmados, con un total de 663 fallecidos, 25052 casos descartados, 1103 pacientes recuperados y 1557 casos con alta hospitalaria; siendo la provincia del Guayas la que continúa siendo la más afectada con 10172 casos, representando el 67.8 % de la población total afectada, le sigue la provincia de Pichincha con 1194 casos confirmados (8%), en tanto que Napo es la provincia con menos casos reportados hasta el 27/04/2020.

Medidas de contención de la pandemia de COVID-19

El COVID-19 ha movilizó a grupos de expertos de diferentes disciplinas para identificar las mejores estrategias con el fin de lograr contener el avance de esta pandemia, lo que es un reto sin precedentes (14)(15). El mundo ha visto nacer la pandemia en la China y diseminarse a la mayoría de países alrededor del mundo. Esta nueva enfermedad no ha demostrado lo altamente infecciosa que es, pero aún tenemos mucho que aprender de la historia natural de esta nueva amenaza para la humanidad (13)(16)(17).

Las prioridades en los países afectados han sido mantener la mortalidad lo más baja posible, hasta que los gobiernos establezcan localmente medidas para disminuir estos impactos; para lograrlo se han observado aquellas que han presentado resultados positivos, como las establecidas en China, tales son: la cuarentena, el distanciamiento social y el aislamiento de la población infectada (17)(18).

Los modelos epidemiológicos básicos sobre la diseminación del SARS-CoV-2 sugieren que debido a la falta de inmunidad ante este nuevo virus, el 40 a 70% de la población podría ser infectada a menos que se tomen medidas fuertes para contener la diseminación. Así también, de los reportes obtenidos de China e Italia se pudo estimar que entre el 5 y el 10% de casos sintomáticos podrían requerir hospitalización, datos que permiten establecer medidas a los gobiernos para interrumpir la transmisión de la enfermedad (17)(18).

La OMS desde el inicio de la pandemia solicitó el desarrollo de investigación y modelos matemáticos para poder predecir el escenario ante el cual nos encontrábamos y ser usado como un insumo para enfrentar este gran problema de salud pública del siglo XXI. La mejor estrategia

sugerida por la OMS ha sido la detección temprana y el aislamiento de los individuos sintomáticos, acompañados de las recomendaciones públicas, distanciamiento social y medidas de higiene, centradas en la reducción de la transmisibilidad de la enfermedad; medidas que si bien no apoyan la erradicación de la enfermedad, permiten retrasar el incremento de nuevos casos (19)(20).

El curso de una epidemia o pandemia está definido por una serie de factores clave que aún permanecen desconocidos para el COVID-19. El número básico de reproducción de la enfermedad (R_0) puede definir el número de casos secundarios generado por un caso primario, cuando la población es ampliamente susceptible a la infección. Para determinar que estamos en una epidemia este número debe ser mayor a 1, que en el caso de China fue de 2,5.

La fracción de la población que podría ser infectada sin medidas de mitigación se calcula con la siguiente ecuación $(R_0 - 1/R_0) * 100 = (2,5 - 1)/2,5 = 0,6 * 100 = 60\%$ de la población, este es el peor escenario posible en una epidemia o pandemia (17).

Este R_0 comienza a disminuir cuando subimos hacia el pico, en el cual llega a menos de 1 y, la curva inicia su descenso por dos causas, ya sea porque no existe una población susceptible o gracias al impacto de las medidas de control instauradas. En los modelos utilizados y recomendados por la OMS, los individuos son usualmente clasificados de acuerdo el estado de salud en: Susceptibles (S), si son susceptibles de enfermar; Expuestos (E), si están infectados pero permanecen asintomáticos y no infecta a otros individuos; Infectado (I), cuando una vez finalizado el periodo de incubación, los individuos muestran síntomas y pueden infectar a otros; Recuperados (R), cuando se han recuperado o muerto (19).

Estimaciones confiables ubican el valor R_0 del COVID-19 en 1.4–2.5 (19)(21). El periodo de incubación de la enfermedad ha sido estimado en 5,2 días (Intervalo de confianza – IC 95% 4,1-7,0)(3) y el periodo de infectividad en 2,3 días. De acuerdo a estos modelos si se impide la movilidad en un 90%, se retrasa el pico de la pandemia en 20 días (17). Figura 2.

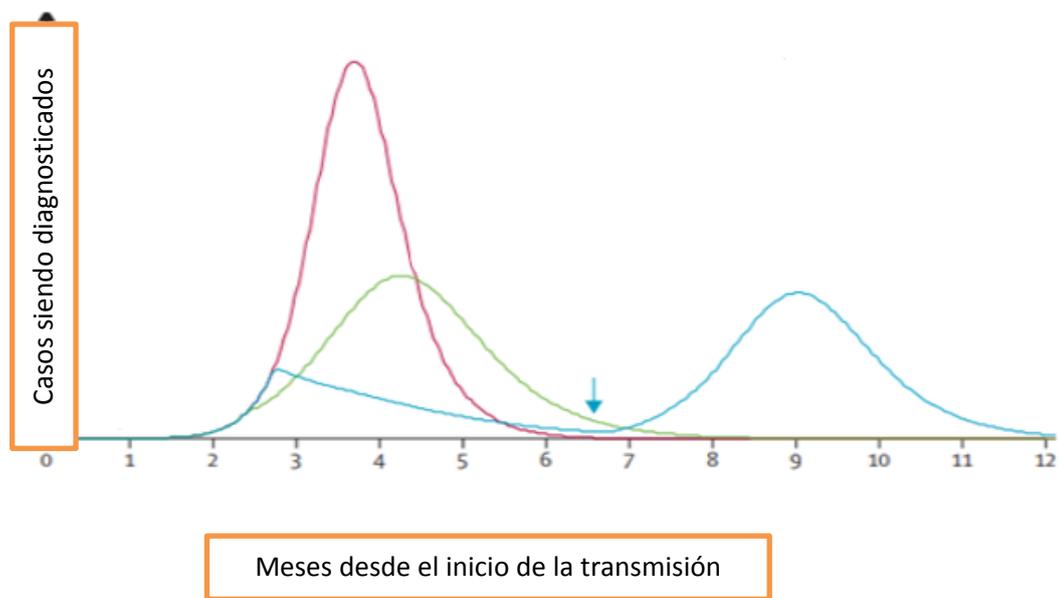


Figura 2. Simulación de base solamente con casos aislados (rojo)
 Simulación con distanciamiento social durante la epidemia, aplanamiento de la curva (verde)
 Simulación con un distanciamiento social más efectiva solamente por un periodo limitado, seguido de un resurgimiento epidémico cuando se elimina el distanciamiento social (azul)

No hay predicciones cuantitativas pero si una robusta ilustración para un rango de modelos seleccionados.

Bibliografía

1. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi HW, Wong BHL, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Sep 27;102(39):14040–5.
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 Feb 15;395(10223):497–506.
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29
4. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* [Internet]. 2020 Apr 2 [cited 2020 Apr 5]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32240279>
5. Luers JC, Klussmann JP, Guntinas-Lichius O. [The Covid-19 pandemic and otolaryngology: What it comes down to?]. *Laryngorhinootologie* [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32215896>
6. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in

- COVID-19 patients. *Laryngoscope* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.28692>
7. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science* [Internet]. 2020 Mar 16 [cited 2020 Mar 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179701>
 8. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;
 9. Situation Report-66 HIGHLIGHTS. [cited 2020 Mar 26]; Available from: <https://www.who.int/docs/default->
 10. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc.; 2020.
 11. World Health Organization (WHO). Situation Report-74 HIGHLIGHTS.
 12. Comite de Emergencias E. Informe de Situación COVID-19 Ecuador 03/04/2020 [Internet]. [cited 2020 Apr 4]. Available from: <https://controlsanitario.gob.ec/documentos-vigentes>
 13. Salud OP de la S/ O mundial de la. Módulo de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE) 3 [Internet]. Vol. 28, CoDAS. 2011 [cited 2020 Apr 4]. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2317-17822016000500634&lng=pt&tlng=pt%0Ahttps://www.paho.org/els/index.php?option=com_docman&view=download&alias=1544-implementacion-del-modelo-biopsicosocial-para-la-atencion-integral-de-las-persona
 14. Kwon KT, Ko JH, Shin H, Sung M, Kim JY. Drive-Through Screening Center for COVID-19: a Safe and Efficient Screening System against Massive Community Outbreak. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2020 Mar 23 [cited 2020 Apr 5];35(11):e123. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32193904>
 15. Salathé M, Althaus CL, Neher R, Stringhini S, Hodcroft E, Fellay J, et al. COVID-19 epidemic in Switzerland: on the importance of testing, contact tracing and isolation. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2020 Mar 9 [cited 2020 Apr 5];150:w20225. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191813>
 16. Aleta A, Moreno Y. Evaluation of the incidence of COVID-19 and of the efficacy of contention measures in Spain: a data-driven approach. *medRxiv*. 2020 Mar 10;2020.03.01.20029801.

17. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? Vol. 395, The Lancet. Lancet Publishing Group; 2020. p. 931–4.
18. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020 [Internet]. [cited 2020 Apr 5]. Available from: <http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
19. Kraemer MUG, Yang C-H, Gutierrez B, Wu C-H, Klein B, Pigott DM, et al. The effect of human mobility and control measures on the COVID-19 epidemic in China. Science (80-) [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2020 Apr 5];4218(March):eabb4218. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abb4218>
20. Zhao S, Chen H. Modeling the epidemic dynamics and control of COVID-19 outbreak in China. Quant Biol [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2020 Apr 5];1–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219006>
21. Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic. Med Clínica (English Ed. 2020 Mar 13;154(5):175–7.

CAPÍTULO 3

Virología

Dr. Juan José Romero Carvajal

Características generales de los CoV

La familia Coronaviridae, dentro del orden Nidovirales, contiene dos familias, Coronavirinae y Torovirinae. Los CoV son un amplio grupo de patógenos que infectan mamíferos y aves, y producen una amplia variedad de enfermedades (1). Se han dividido en cuatro géneros, dos de los cuales contienen agentes potencialmente infecciosos para el ser humano, como son los alfacoronavirus y los betacoronavirus; los cuatro géneros son:

- Alfacoronavirus: contiene los coronavirus humanos 229E y NL63
- Betacoronavirus: contiene los coronavirus humanos HKU1 y OC43. Adicionalmente contiene 3 especies de coronavirus de reservorio animal: el MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2, este último agente causal de COVID-19.
- Deltacoronavirus
- Gammacoronavirus

Los cuatro coronavirus humanos (HCoV) (229E, NL63, HKU1, NL63) son causantes del 15 – 35% de infecciones respiratorias altas al año, generalmente leves (resfriado común) (2), si bien se han descrito infecciones graves en niños, adultos mayores y pacientes inmunocomprometidos. Las especies de reservorio animal son responsables de infecciones respiratorias severas con potencial epidémico.

Los CoV son virus de ARN monocatenario poliadenilado en sentido positivo, de forma esférica, con un tamaño aproximado de 100 – 160 nm de diámetro. La poli proteína grande codificada por el ARN se corta por varias proteasas para formar proteínas no estructurales, incluyendo ARN

polimerasa dependiente de ARN, metiltransferasas y una helicasa. Adicionalmente se han descrito 5 proteínas estructurales alternadas con números variables de proteínas no estructurales y menores:

- Hemaglutinina esterasa (HE): presente en los HCoV OC43 y HKU1. Puede participar en el enlace o la liberación de la partícula viral desde la membrana celular. Tiene secuencias similares a la hemaglutinina del virus de la influenza tipo C.
- Glicoproteína de superficie (S) que forma proyecciones similares a pétalos que median el enlace y la estimulación del Ac neutralizante. Es la proteína determinante del tropismo viral, y la principal responsable de la fusión de la membrana viral con la celular (3)
- Proteína de envoltura (E)
- Proteína de transmembrana (M)
- Proteína de la nucleocápside (N)

Características de SARS-CoV-2

De forma similar a los otros CoV de reservorio animal, los estudios filogenéticos realizados hasta la fecha sugieren un probable reservorio en los murciélagos, con un posterior paso al ser humano a través de una serie de mutaciones sufridas en un huésped intermediario. Estudios han sugerido que se requirió una recombinación de al menos 3 CoV de murciélagos para formar el SARS-Cov-2 (4). Con relación al huésped intermediario, los estudios no han sido concluyentes, pero se supone que se trata de algún animal comercializado vivo en el mercado de Wuhan (China) (5).

Las secuencias de los virus causantes de los primeros 9 casos en humanos demostraron una homología mayor al 99%, lo que sugiere que se trata de un virus de introducción reciente en la especie humana. La homología con el agente causal del SARS-CoV fue del 79% del MERS-CoV del 50%, considerado suficiente para clasificar al SARS-CoV-2 como un nuevo miembro del género (6).

La proteína S del SARS-CoV-2 es notablemente más larga que sus homólogas en SARS-CoV y MERS-CoV. Como se mencionó previamente, la proteína S media la entrada viral por fusión de la envoltura viral con la membrana celular o del endosoma. Tiene dos subunidades, S1 (contiene el dominio de enlace al receptor) y S2 (media la fusión de las membranas). En comparación con

SARS-CoV, la proteína S de SARS-CoV-2 tiene una mayor capacidad para inducir la fusión de membrana, lo cual puede ser una de las bases para una transmisión más eficiente. La reactividad cruzada con la proteína S de SARS-CoV es limitada (7).

Interacción del SARS-CoV-2 con el sistema renina – angiotensina – aldosterona (SRAA)

El receptor SARS-CoV-2 en la célula huésped es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), principalmente presente en los tejidos pulmonar, renal y cardiaco. La función de la ECA-2 es la transformación de angiotensina I en angiotensina 1-9 y de angiotensina II en angiotensina 1-7. Ambos productos tienen efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, antifibróticos y natriuréticos, por lo tanto, antagonistas a la acción de la angiotensina II (8). La ECA-2 se ha relacionado con protección contra la hipertensión, aterosclerosis y otros trastornos vasculares y pulmonares. En modelos animales, se ha evidenciado que la ausencia de ECA-2 se asocia con un mayor daño pulmonar en el SDRA, mientras que la sobre – expresión es un factor protector (9). La enzima convertidora de angiotensina (ECA), por el contrario, transforma la angiotensina I en angiotensina II, con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio.

En los casos severos de COVID-19 se han observado niveles elevados de angiotensina II, los mismos que se han relacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y con la severidad del daño pulmonar. El desequilibrio podría estar relacionado con el bloqueo de la ECA2 por el virus (10).

Interacciones del SARS-CoV-2 con el sistema inmune

Se ha demostrado que una respuesta inmune excesiva está implicada en una mayor severidad y un incremento de la mortalidad en la infección por SARS-CoV-2. Se ha observado la presencia de niveles elevados de interleucina-6 (IL-6) y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con cuadros severos de COVID-19, lo cual ha llevado a la hipótesis de que un subgrupo de pacientes puede sufrir un síndrome de liberación de citoquinas (“tormenta de citoquinas”) (11). El perfil del síndrome se asemeja a una linfocitosis hemofagocítica secundaria, y se caracteriza por un incremento de interleucina-1 (IL-1), interleucina-7 (IL-7), factor estimulante de colonias de granulocitos (FECG), interferón-gamma (INF- δ), proteína inducible 10, proteína quimioatrayente

1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α). Clínicamente, el síndrome de liberación de citoquinas igualmente puede asemejar a un síndrome hemofagocítico secundario, cuyas características cardinales son (12):

- Fiebre
- Visceromegalias
- Citopenias
- Incremento de ferritina
- Hipertrigliceridemia
- Elevación de transaminasas
- SDRA en el 50% de casos

Se ha recomendado que todos los pacientes con cuadros severos de COVID-19 sean tamizados en búsqueda de hiperinflamación, con el fin de identificar un grupo de pacientes en los cuales las terapias inmunomoduladoras puedan tener un efecto positivo sobre la mortalidad.

Estudios in vitro han encontrado que la proteína N (nucleocápside) del virus es capaz de interactuar con MASP-2, una serina proteasa que activa la cascada del complemento por medio de la vía de las lectinas. Esta interacción depende principalmente de una región de la proteína N que se encuentra altamente conservada entre SARS-CoV y MERS-CoV (13).

La interacción de la proteína N con MASP-2 causa una hiperactivación del complemento, mediante un incremento del clivaje de C4a. En un modelo animal de neumonía (ratones), se encontró que la reducción de la activación de MASP-2 incrementaba la supervivencia de los animales hasta el final del estudio en aproximadamente 50%. Existen reportes de uso in vivo de un Ac recombinante contra C5a (BDB-001) en pacientes con COVID-19 crítico y SDRA moderado, encontrando una resolución rápida de la fiebre y progresiva de la oxigenación (13).

Los interferones tipo 1 (interferón alfa y beta) son moléculas del sistema inmune innato con múltiples efectos antivirales. Estudios in vitro han encontrado que el pretratamiento de células con interferones alfa y beta puede reducir significativamente la tasa de infección celular. Sin embargo,

todavía no se ha evaluado in vitro, y mucho menos in vivo, la actividad inhibitoria posterior a la infección (14).

Se han realizado estudios in vitro con anticuerpos (Ac) de camélidos (llamas) como potenciales inhibidores del enlace de la proteína S a su receptor. Los camélidos producen Ac sólo de cadenas pesadas, con especificidad similar a los Ac humanos, pero con mejor estabilidad térmica y posibilidad de combinar múltiples Ac en una sola estructura. Un Ac bivalente desarrollado a partir de una llama inmunizada con proteínas S de SARS-CoV y MERS-CoV demostró una potente actividad neutralizante in vitro (15). También se han desarrollado inhibidores lipopeptídicos de la proteína S del SARS-CoV-2, que han demostrado prevenir la fusión de membrana in vitro, impidiendo de esta manera la infección (16).

Adicionalmente, se han logrado producir mediante ingeniería genética formas recombinantes de la proteína S del SARS-CoV-2 como potenciales agentes para inmunización. La administración mediante técnica de microaguja (microneedle array) en animales logró una respuesta inmune fuerte y duradera en comparación con la inyección subcutánea tradicional, siendo esta una potencial estrategia para el desarrollo rápido de vacunas de subunidades (17).

Bibliografía

1. M. K. Perlman S., «Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS),» de Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9th Edition, Philadelphia, Elsevier, 2020, pp. 2072 – 2080
2. e. a. van Beek J., «Influenza-like illness incidence is not reduced by influenza vaccination in a cohort of older adults, despite effectively reducing laboratory confirmed influenza virus infections,» J Infect Dis, vol. 216, pp. 415 - 424, 2017.
3. Z. X. L. J. N. P. y. B. W. H. e. a. Lu R., « Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding,» Lancet, 2020
4. G. E. M. M. F. B. X. C. K. X. e. a. Li X., «bioRxiv,» Marzo 2020. [En línea]. Available: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.20.000885v2.full.pdf>. [Último acceso: 13 Abril 2020].

5. C. D., «Mystery deepens over animal source of coronavirus,» *Nature*, vol. 579, n° 7797, pp. 18 - 19, 2020.
6. X.J.C.Y.S.C.W.C. Huang R., «A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China,» *Lancet Infect Dis*, 2020.
7. P. X. L. P. M. D. R. L. G. L. e. a. Ou X., «Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV,» *Nature Communications*, vol. 11, n° 1620, 2020.
8. T. M. Tikellis C., «Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease,» *Int J Pept*, vol. 2012, n° 256924, 2012
9. K. K. R. S. H. Y. G. F. G. B. e. a. Imai Y., «Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure,» *Nature*, vol. 436, n° 7047, pp. 112 - 116, 2005
10. Y. Y. Z. C. H. F. W. F. Y. J. e. a. Liu Y., «Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury,» *Sci China Life Sci*, vol. 63, n° 3, pp. 364 - 374, 2020
11. W. Y. L. X. R. L. Z. J. H. Y. e. a. Huang C., «Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China,» *Lancet*, 2020
12. M. D. B. M. S. E. T. R. M. J. Mehta P., «COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression,» *Lancet*, vol. 395, pp. 1033 - 1034, 2020
13. H. M. Z. X. L. H. Z. L. L. H. D. Q. e. a. Gao T., «medRxiv,» 7 Abril 2020. [En línea]. Available: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.29.20041962v2>. [Último acceso: 13 Abril 2020]
14. B. N. M. J. P. S. H. C. Mantlo E., «bioRxiv,» 5 Abril 2020. [En línea]. Available: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.04.02.022764v2>. [Último acceso: 13 Abril 2020].
15. D. V. D. C. K. T. G. V. B. W. R. K. e. a. Wrapp D., «bioRxiv,» 28 Marzo 2020. [En línea]. Available: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.010165v1>. [Último acceso: 13 Abril 2020].
16. Y. D. Y. H. C. H. H. Y. Zhu Y., «bioRxiv,» 28 Marzo 2020. [En línea]. Available: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.26.009233v1>. [Último acceso: 13 Abril 2020].

17. E. G. H. S. K. T. B. S. C. C. e. a. Kim E., «Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development,» EBiomedicine, vol. 16, n° 51, 2020.

CAPÍTULO 4

Pruebas de laboratorio para detección del virus SARS-CoV-2: Situación actual en el Ecuador y recomendaciones.

Camilo Zurita-Salinas MD PhD

Jeannete Zurita MD MSc

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae, que incluye cuatro géneros, Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Deltacoronavirus y Gammacoronavirus, con varios subgéneros y especies. Se encuentran en una gran variedad de animales. Los coronavirus humanos (HCoV) se aislaron por primera vez en la década de 1960 en cultivos celulares de personas con infecciones de las vías respiratorias superiores. Estos fueron caracterizados como HCoV-229E y HCoV-OC43 (1). Posteriormente en la década de 2000 se descubrieron los HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 de personas con bronquiolitis y neumonía. Todos estos HCoV han sido detectados a través de pruebas multiplex PCR comerciales, conocidos como paneles sindrómicos respiratorios. En el Ecuador se han detectado estos coronavirus desde 2016.

En 2002, un Betacoronavirus del linaje B (subgénero Sarbecovirus) originarios de murciélagos, se extendió de las civetas, una especie de mamífero carnívoro a los humanos en la provincia de Guangdong del sur de China. Este coronavirus denominado SARS-CoV fue el agente causal del síndrome respiratorio agudo grave o SARS (del inglés, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) (2)(3).

En 2012 un Betacoronavirus del linaje C (subgénero Merbecovirus) se extendió de los camellos a humanos en Arabia Saudita, ocasionando un síndrome clínico similar al SARS. Se le asignó el nombre de Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (del inglés *Middle East Respiratory Syndrome*). El virus causante se le denominó MERS-CoV (4)(5)(6).

En diciembre del 2019, apareció un coronavirus que surgió en humanos en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (7)(8). Fue denominado inicialmente como nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV). Posteriormente el Grupo de Estudio Coronavirus del Comité Internacional de Taxonomía de Virus renombró al virus, como el coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) basado en su filogenia y taxonomía (9). La OMS anunció el 11 de febrero un nuevo nombre para la enfermedad epidémica: COVID-19.

El 10 de enero del 2020 se lanzó la secuencia del genoma viral para el apoyo inmediato de salud pública a través del recurso en línea virological.org (Wuhan-Hu-1, número de acceso de GenBank MN908947), seguido de otros cuatro genomas depositados el 12 de enero en la base de datos de secuencia gracias GISAID (por sus siglas en inglés *Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). El conocimiento de esta secuencia, permitió estructurar ensayos de diagnóstico a gran escala y abrió rápidamente la oportunidad de utilizarlas para la detección temprana de si un individuo está o no infectado y lograr acciones de salud pública para prevenir y controlar la propagación de este virus SARS-CoV-2.

La secuencia del genoma además permitió conocer que el virus SARS-CoV-2 está relacionado en forma muy cercana con betacoronavirus detectados en murciélagos (88% identidad de secuencia), pero distinta de SARS-CoV (79% secuencia de identificación) (10)(11). SARS-CoV-2 está taxonómicamente relacionado con el subgénero Sarbecovirus junto con SARS-CoV y CoVs tipo SARS de murciélago (12). Estos nuevos conocimientos condujo al apareamiento de varios ensayos moleculares en desarrollo para detectar casos de COVID-19 (13)(14)(15)(16)(17).

Una de las primeras pruebas moleculares para diagnóstico del virus SARS-CoV-2 fue desarrollada en la Charité en Berlín en enero de 2020, utilizando la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa (rRT-PCR) en tiempo real, y formó la base de 250 000 kits para su distribución por la OMS. (18) La OMS actualmente enumera siete ensayos moleculares (es decir, qRT-PCR) para diagnosticar COVID-19 (19) sin embargo, no está claro para muchos laboratorios o agencias de salud pública cuáles ensayo se deberían adoptar. El presente documento está dirigido a qRT-PCR comerciales y otras pruebas de laboratorios comerciales.

Al inicio de la epidemia, la OMS alentó a los países que no tenían la capacidad de realizar la prueba y a los laboratorios nacionales con experiencia limitada en pruebas de virus SARS-CoV-2, a enviar los primeros cinco positivos y las primeras diez muestras negativas de COVID-19 a los laboratorios de referencia de la OMS que proporcionan pruebas confirmatorias para COVID-19 (19). Estos laboratorios de referencia se encuentran en China (CDC), Alemania (Charité), Hong Kong (HKU), Japón (National Institute of Infectious Diseases), Tailandia (National Institute of Health), Estados Unidos (USA-CDC) y Francia (Instituto Pasteur).

El 29 de febrero del 2020, el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) reportó el primer caso confirmado de COVID-19. Una ciudadana ecuatoriana que llegó desde España el 14 de febrero por el aeropuerto de Guayaquil, la cual no tenía síntomas. Días posteriores presentó malestar y fiebre, razones por las que fue hospitalizada y se le realizaron las pruebas respectivas para la enfermedad COVID-19, la cual dio positiva.

El Instituto Nacional de Salud Pública (INSPI) que contaba con los primers del CDC para la detección de SARS-CoV-2 inició el diagnóstico por laboratorio. Al día siguiente, el uno de marzo, mediante Acuerdo Ministerial No 00126 se declaró “El Estado de Emergencia Sanitaria en todos los establecimientos del Sistema Nacional de Salud” (20).

Debido al incremento de casos, durante la segunda semana de marzo de 2020, se decide incorporar a los laboratorios privados, universidades y otras instituciones que estén en capacidad de realizar la prueba qRT-PCR. Se procedió a una evaluación de los laboratorios por parte de la Agencia de Aseguramiento de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada (ACESS) y del INSPI, y a partir de la tercera semana de marzo los laboratorios acreditados comenzamos a realizar la prueba qRT-PCR en Quito. A partir de abril se incorporaron otros laboratorios privados y varios hospitales IESS y posteriormente una universidad.

Como sucedió en muchos países, a pesar de las advertencias de OMS que los países debían prepararse para esta pandemia aún sin casos en su territorio, el problema nos tomó por sorpresa y las pruebas de laboratorio no se escaparon de esta admonición. Cuando se inició la pandemia, en el Ecuador estaba disponible únicamente el equipamiento y los reactivos de la empresa Roche. Si bien otros equipos estaban disponibles en algunos laboratorios del Ecuador, no se contaba con los

reactivos para esos equipos ya sea porque no los habían importado o porque aún no se fabricaban reactivos para SARS-CoV-2 para todas las plataformas que tienen capacidad de realizar qRT-PCR.

Al momento, el estándar de oro para el diagnóstico etiológico de la infección por SARS-CoV-2 es rRT-PCR en tiempo real, de muestras del tracto respiratorio (21)(22)(23)(24). Sin embargo ninguna de las pruebas de laboratorio es infalible y es importante conocer su sensibilidad y especificidad. Hoy más que nunca el control de calidad del laboratorio es fundamental.

Esta nueva enfermedad COVID-19, ha ocasionado un exceso de información con decenas de artículos científicos publicados todos los días y redes sociales que combinan datos sólidos con rumores y noticias falsas, por lo que es importante considerar en estos lineamientos que una idea clara es crucial en estos tiempos. En general los artículos científicos en relación con qRT-PCR se basan en consenso de profesionales, cohortes, casos controles, serie de casos clínicos guías de práctica clínica y sumario de evidencia entre otros, mientras que para otras prueba como anticuerpos y antígeno pruebas rápidas no hay evidencia suficiente. Fundamentalmente las pruebas de qRT-PCR se basan en las experiencias de SARS y MERS. Hay pocos artículos disponibles sobre anticuerpos contra SARS-CoV-2.

El algoritmo para prueba de qRT-PCR que se utilizó inicialmente para diagnóstico de la enfermedad COVID-19 se basó en las dos epidemias anteriores de SARS y MERS. Sobre todo en esta última, donde se establecieron protocolos de la prueba qRT-PCR en relación con los genes del virus (25), como se puede observar en la Figura 3.

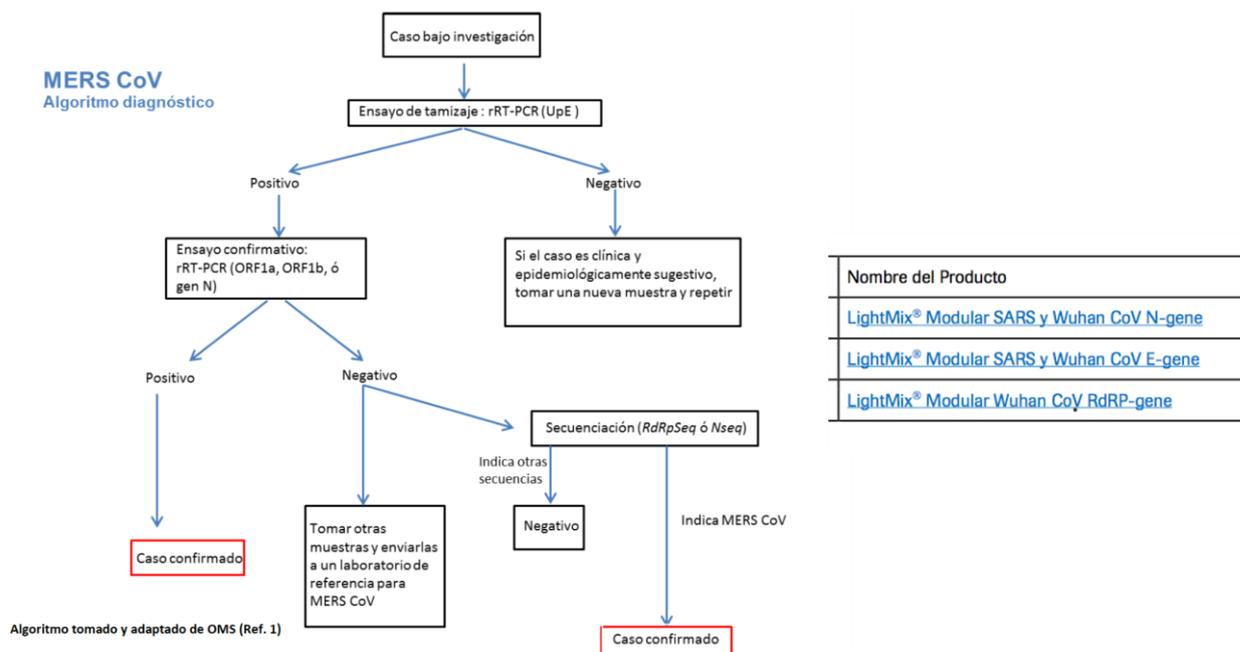


Figura 3. Algoritmo utilizado para diagnóstico de MERS-CoV. Tomado y adaptado de OMS (25)

Para comprender de donde salen los genes utilizados en las pruebas moleculares, recordemos que los coronavirus son virus grandes con envoltura y ARN monocatenario de polaridad positiva. Los viriones son principalmente esféricos, con pronunciadas espículas (S) conformadas por una glucoproteína claveteada siendo necesaria para la unión y entrada del virus en la célula (26). Las proteínas estructurales adicionales incluye envoltura (E), matriz (M) y nucleocápside (N). Tiene ocho marcos de lectura abiertas adicionales conocidas como ORF (del inglés *Open Reading Frames*). La transmisión intra e interespecies de CoV, y los eventos de recombinación genética contribuyen a la aparición de nuevas cepas de CoV (27)(28).

Por el momento algunas de las pruebas de laboratorio de qRT-PCR para detectar el virus SARS-CoV-2 son pruebas RUO (del inglés *Research Use Only*) y aún no están aprobadas como pruebas IVD (del inglés *In vitro diagnostic*). Una prueba RUO, por definición, está destinada solo para uso en investigación, no para uso clínico. Pero dada la emergencia, han sido aprobadas y liberadas por diversos organismos regulatorios.

El test diagnóstico *in vitro*, de Roche que se utilizó al inicio de la pandemia en el Ecuador durante el mes de marzo 2020 para la detección cualitativa del ARN viral se compone de dos tests, la

detección del gen E y otro gen RdRP que se encuentra en el marco abierto de lectura 1ab (*orf1a*) del genoma SARS-CoV-2. La técnica de RT-PCR utiliza la transcriptasa inversa (RT) para convertir el ARN en ADN complementario (ADNc), la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la amplificación de secuencias diana concretas y sondas específicas para detectar el ADN amplificado. Las sondas están marcadas con fluorocromos (reporter) y captore de fluorescencia (quencher). Como las pruebas de PCR solo pueden hacer copias de ADN, primero hay que convertir el ARN en ADN. El ARN del virus que se extrae de la muestra se purifica y se mezcla la con enzima llamada transcriptasa inversa, que convierte el ARN de una sola cadena en ADN de doble cadena. Para extraer el ARN del virus se requiere un kit de extracción, y estos se han convertido en una desventaja debido a la falta de abastecimiento de este kit. Hay escasez de este kit de extracción a nivel mundial.

Ambas pruebas de valoración incluyen un sistema de amplificación heterólogo (control interno) para identificar una posible inhibición de RT-PCR y para confirmar la integridad de los reactivos del kit. En ambos ensayos, las sondas específicas para ARN de SARS-CoV-2 están marcadas con el fluorocromo FAMTM. La sonda específica para el control interno está marcada con el fluorocromo JOETM. El uso de sondas unidas a diferentes fluorocromos ARN específico del virus de SARS-CoV-2 y el control interno de los canales detectores correspondientes del instrumento de PCR en tiempo real (15)(29). Al hacer pruebas paralelas de muestras con el gen E y con el gen RdRP, pueden cumplirse los requisitos de la OMS para la confirmación de caso de SARS-CoV-2 de laboratorio. Figura 3.

Cuando se usa esta plataforma, se debe por lo tanto realizar un *screening* o tamizaje con en gen E y luego un confirmatorio con RdRP. Si el gen E no es detectado (negativo) se informa como tal y si el gen E es detectado se debe proceder a la realización de una segunda corrida para la búsqueda del gen confirmatorio RdRP. El proceso completo tarda alrededor de cuatro horas. Esta metodología detecta hasta 10 copias ARN/reacción. El resultado con esta plataforma se informa como detectado y no detectado.

A partir de fines de marzo 2020 se comercializaron en el Ecuador otras plataformas en las cuales no se requiere realizar dos corridas sino que en una sola se logra investigar los tres genes, el gen E, el Gen N y el Gen RdRP. Esta plataforma detecta 100 copias ARN/reacción y toma alrededor

de dos horas. Cuando se empezó a utilizar esta plataforma Seegene Inc. la interpretación de los resultados se debió realizar de la siguiente manera:

Tabla 5. Interpretación de la plataforma Seegene antigua, y que ya no está en uso debido a las mutaciones que ha sufrido el virus.

Interpretación	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Control	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	-
Gen E	+	+/-	-	+/-	+	-	-
Gen RdRP	+	-	+	+	-	-	-
Gen N	+	+	+	-	-	-	-
Resultado	SARS-CoV-2 Detectado	Resultados no conclusivos			SARS-CoV-2 no detectado, Sarbecovirus detectado	Negativo	Inválido

*Tomado del inserto del reactivo Seegene Inc. (*Seegene Allplex™ Respiratory Panel*)

Eso fue al inicio de la pandemia en Ecuador (marzo 2020) actualmente (abril 2020) se considera que si la circulación del virus se extiende en una región o país, ya no es necesario realizar la detección de ambos genes, por lo tanto, se puede realizar la detección de un solo gen y si las curvas y otros parámetros de aseguramiento de la calidad son óptimos, se puede utilizar el gen E o el gen RdRP para el diagnóstico (30). Nosotros seguimos recomendando el estudio de por lo menos dos genes para que la prueba sea considerada como positiva, debido a que si solo el gen E es detectado nos indicaría la presencia de Betacoronavirus y los SARS-CoV y MERS-CoV. En el Ecuador han circulado los betacoronavirus (detectados por FilmArray desde el año 2016, a través de su panel respiratorio sindrómico) pero no los SARS-CoV epidémicos (SARS-CoV y MERS-CoV) por lo que estaríamos detectando posiblemente HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1. Si se utilizan otras plataformas, no Roche, la detección de un gen indicaría que la prueba es positiva, excepto cuando solo se detecta el gen E que indicaría presunto positivo. Tabla 5. La explicación de este cambio a partir de abril sería debido a las mutaciones que ha sufrido el virus, porque se observaron casos negativos cuando se encontró solo el gen N o RdRP (se reportó como negativo) pero al secuenciar estos casos encontraron mutaciones por lo que la compañía decidió incluir todos estos casos como positivos luego de un análisis de muestras clínica acumuladas y

consideraciones de un grupo de expertos. Seegene Inc. actualizó el software de esta plataforma. La interpretación de la qRT-PCR hoy en día se encuentra en la Tabla 6.

Tabla 6. Interpretación actualizada de la plataforma Seegene Inc.

Interpretación	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7	Caso 8	Caso 9
Control	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	-
Gen E	+	+	+	-	-	-	+	-	-
Gen RdRP	+	-	+	+	-	+	-	-	-
Gen N	+	+	-	+	+	-	-	-	-
Resultado	SARS-CoV-2 Detectado						Presunto Positivo	No detectado	Inválido

*Tomado del inserto del reactivo Seegene Inc. (*Seegene Allplex™ Respiratory Panel*)

Debido al ensamblaje molecular y la posible evolución de SARS-CoV-2, hay un riesgo inherente para cualquier sistema de pruebas basado en RT-PCR de que la acumulación de mutaciones con el tiempo puede provocar resultados de falsos negativos. Al incluir dos pruebas de valoración que fijan como objetivo diferentes regiones del genoma, el riesgo se reduce de manera significativa. En caso de que solo una de las dos pruebas de valoración incluidas en el kit dé resultado positivo, la muestra deberá someterse a una nueva prueba. Las muestras positivas deberían enviarse al laboratorio de referencia nacional para una prueba de confirmación o secuenciarse. Sin embargo, en el caso de que las cepas evolucionen y acumulen mutaciones, podría ser necesaria una actualización de los conjuntos de cebadores/sondas.

Hay una tercera plataforma qRT-PCR que detecta 200 copias ARN/reacción. Este localiza solamente el gen E (RIDA&SARS-CoV-2 rBiopharm AG). Por lo explicado anteriormente la presencia del gen E por esta metodología debe ser confirmada con la detección de otros genes. La cuarta plataforma es de CerTEst (Biotec), una compañía española. Contamos con estos reactivos por muy poco tiempo, porque los países fabricantes han preferido quedarse con sus existencias dada sus propias necesidades. El reactivo es Viasure es una qRT-PCR que detecta el gen N y la región Orf1ab.

Tabla 7. Interpretación de la plataforma Viasure Real Time PCR Detection Kits by CerTest. (Biotec).

ORF1ab	Gen N	Control Interno	Control Negativo	Control Positivo	Interpretación
+	+	+/-	-	+	Detectado para SARS-CoV-2
-	-	+	-	+	No detectado
+	-	+/-	-	+	Detectado para SARS-CoV-2*
-	+	+/-	-	+	Presunto positivo**
+	+	+	+	+	Prueba inválida
-	-	-	-	-	Prueba inválida

*La amplificación de un solo gen o incluso los resultados positivos aleatorios sugieren: a) baja cantidad de ARN en la muestra, b) mutaciones en las secuencias de los ácidos nucleicos de las regiones diana, c) rendimiento de la amplificación de las regiones dianas ligeramente diferente.

**Si se detecta solo el gen N, debe interpretarse como presunto positivo y debe confirmarse con pruebas adicionales. O enviar a un laboratorio de referencia si la clínica lo amerita. (Tomado del inserto de Viasure Real Time PCR Detection Kits by CerTest. Biotec)

Hay una quinta plataforma Vircell (Microbiologists) que detecta el gen E y el N. Al usar esta plataforma el fabricante sugiere que cuando el resultado no es concluyente: gen E negativo y gen N positivo se sugiere repetir la muestra y/o extraer nuevamente el ARN y realizar la dilución 1:10. Hay otras plataformas que están por llegar al país, como las que detecta el marco de lectura (orf1ab y el gen N (DAAN Gene Diagnostics). Otra detecta el ORF-1ab, en gen N y el gen E (Applied Biological Materials Inc.), BD-Max™ (Becton Dickinson) y FilmArray™ de Biofire, entre otras. Mover las pruebas de diagnóstico para COVID-19 de los entornos de laboratorio al punto de atención (POC (del inglés *Point of Care*) es potencialmente transformador en la tasa y cantidad de pruebas que podrían realizarse. Este tipo de pruebas detectan antígeno y anticuerpos. Algunos dispositivos han mostrado una alta precisión de diagnóstico durante las pruebas controladas, pero actualmente no se cuenta con datos de rendimiento de entornos clínicos y una comprensión clara de la población óptima y el papel de estas pruebas en la vía de atención (31). Recientemente fue aprobada por la FDA este tipo de prueba de la empresa Abbot que podrían ser realizados en cualquier punto de monitoreo, consultorio médico o geriátrico en el lapso de media hora, evitando así la necesidad de asistir a un hospital o clínica para obtener un diagnóstico. La limitación de estas pruebas POC es que se realizan una por una. Por último está prueba rápida de PCR de *Truenat™ Beta CoV* de Molbio Diagnostic Pvt. Ltd. que detecta el gen E del Sarcobecovirus, que serviría para tamizaje con un tiempo de detección de 45 minutos esta puede realizar 4 pruebas por corrida.

Cuando se ha establecido una exposición o contacto con un paciente con SARS-CoV-2, y/o el cuadro clínico es muy sugestivo de COVID-19 la indicación es repetir la prueba si el qRT-PCR ha dado como resultado negativo. Sin embargo, en muy pocos casos se repiten pruebas de RT-PCR negativas, debido al costo. Asumiendo que se cumplieron correctamente los pasos en la fase pre analítica como la toma de muestra, la calidad de la muestra, manipulación, transporte, almacenamiento. Y que no hubieron fallas en la fase analítica como extracción del ARN viral deficiente y/o fallido, presencia de inhibidores de la PCR y el RT-PCR es no detectado (negativo) puede significar que el virus ya no está en el tracto respiratorio superior y ya no será detectable o se recolectó la muestra en un momento en el que el paciente no estaba excretando cantidades suficientes de virus, una detección de anticuerpos podría ser de utilidad. Y dependiendo de la gravedad del cuadro clínico se debería realizar la muestra en un aspirado traqueal, esputo o lavado broncoalveolar. **En ningún caso, una prueba rápida puede reemplazar a una qRT-PCR.**

De acuerdo con el estudio de Zhai J. et al, (32) el procesamiento de diferentes muestras tomadas en distintos momentos desde el inicio de los síntomas, concluye que la RT-PCR tiene una sensibilidad del 67% entre el 1 y 7 días del aparecimientos de los síntomas, de un 54% a partir del día 8 al 14 del aparecimiento de los síntomas y de apenas un 25% cuando se realiza la prueba entre el 15 y 39 día del aparecimiento de los síntomas.

En la Figura 4 se describe un algoritmo para la realización de la prueba en diferentes escenarios y como debemos realizar los controles para dar de alta a un paciente con antecedentes de qRT-PCR detectado o cuando sacarlo del aislamiento. Los controles se deben realizar a los 14 días de aislamiento y de deben realizar dos qRT-PCR con 24 horas de diferencia (33)(34). Además se señala que la una prueba de laboratorio por si sola puede no ser suficiente para esclarecer el diagnóstico y hace falta complementar con una TC.

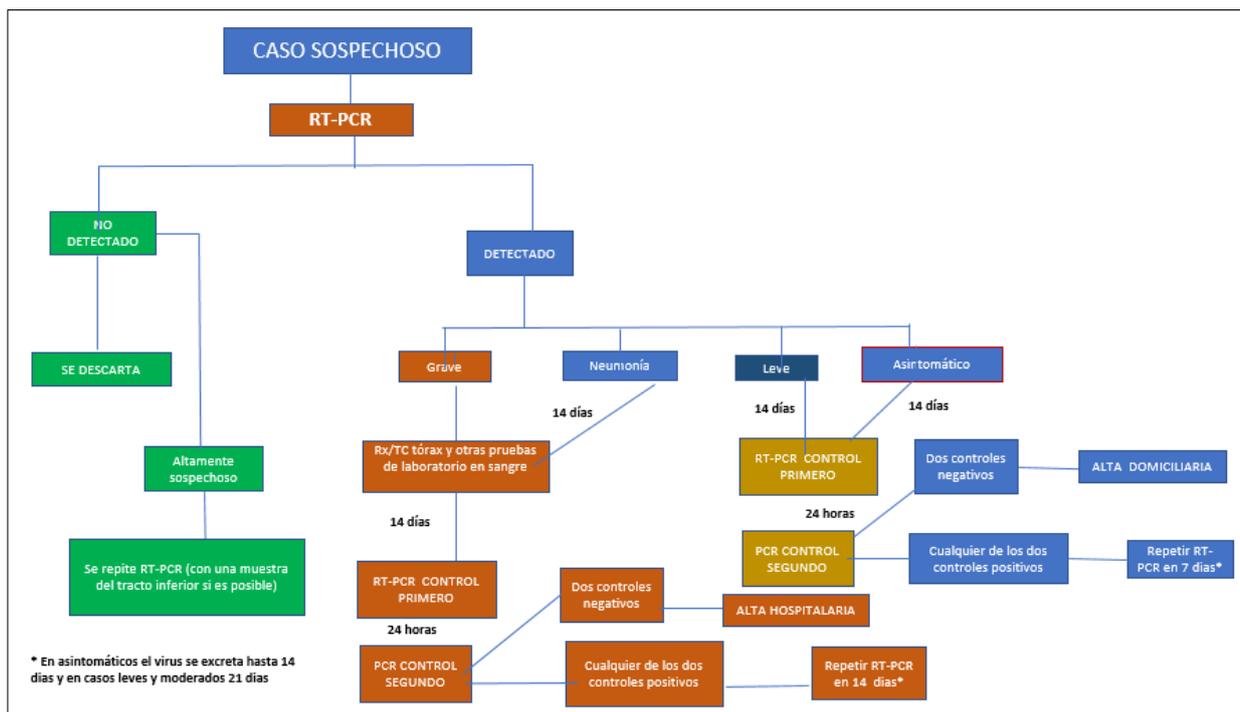


Figura 4. Algoritmo para realización de qRT-PCR para detección del virus SARS-CoV-2

Limitaciones de la prueba mediante qRT-PCR.

Las pruebas de PCR son una forma bastante fiable de comprobar la existencia de enfermedades infecciosas, sin embargo, como toda prueba de laboratorio, también tienen limitaciones. Aunque la RT-PCR cuantitativa es una técnica muy interesante a la hora de detectar la infección por SARS-CoV-2 de los pacientes posiblemente infectados, presenta varias **limitaciones** que la hacen menos efectiva de lo que debería.

La primera es la **velocidad** a la que se lleva a cabo. Aunque, por lo general, la PCR es una técnica bastante rápida para amplificar muestras de ADN, **se demora varias horas** hasta poder establecer los resultados. El diagnóstico mediante este método es, por tanto, lento en la realidad actual, en la que se necesitan resultados rápidos para poder controlar a los pacientes infectados. A pesar que se necesitan unas pocas horas para obtener resultados, esto implica un límite en la cantidad de pruebas que un solo laboratorio puede llevar a cabo en un día.

Una gran limitación de este tipo de pruebas es que solo pueden indicar si alguien tiene el virus en el momento de la prueba. No puede decirnos si ha tenido el virus pero se ha recuperado

posteriormente antes de la prueba. Esto quiere decir que, utilizando esta técnica, no podemos saber si un paciente estaba infectado días antes de la prueba. La detección del virus por estas pruebas depende de la calidad de la muestra.

Otra limitación es la disponibilidad de reactivos necesarios. La demanda mundial de estas pruebas a raíz de la pandemia ha provocado escasez. Y como se señaló anteriormente, cuando empezó la pandemia en el Ecuador, solo existía una sola plataforma comercial cerrada que no logró abastecer de reactivos a un sector de salud. Afortunadamente desde abril se puede contar ya con otras plataformas abiertas que han permitido extender el diagnóstico a varios equipos. Continúa siendo una limitación la falta de kits de extracción.

A pesar que con los kits comerciales la contaminación o la degradación es muy rara, a diferencia de las pruebas *in house* en las que se han documentado una mayor contaminación también pueden ser un problema y dar falsos positivos. Estos errores en el diagnóstico pueden determinar incorrectamente el seguimiento de los pacientes.

Otro inconveniente es que las pruebas qRT-PCR detectan material genético, no indican que el virus este viable o no.

Finalmente, debido a la evolución molecular relativamente rápida de los virus de ARN, hay un riesgo inherente para cualquier sistema de análisis basado en RT-PCR de que la acumulación de mutaciones con el tiempo pueda provocar resultados de falsos negativos. (Ver arriba). Vogels y cols., (35) compararon la sensibilidad de los cuatro ensayos de SARS-CoV-2 qRT-PCR desarrollados por el Centro de Control de Enfermedades de China (China CDC), el de Estados Unidos CDC (US CDC), el del Instituto Charité de Virología, Universitätsmedizin Berlin (Charité), y el de la Universidad de Hong Kong (HKU). Demostraron que todos los conjuntos de cebadores se pueden usar para detectar SARS-CoV-2, pero existen claras diferencias en la capacidad de diferenciar entre verdaderos negativos y positivos con bajas cantidades de virus en hisopos nasofaríngeos.

Test alternativos

Para suplir las limitaciones de la RT-PCR cuantitativa para el diagnóstico de infecciones de SARS-CoV-2, se han desarrollado diferentes **técnicas de diagnóstico alternativas**. Es el caso de los **test de anticuerpos** que se utilizan en el diagnóstico de SARS-CoV-2 y el test para detección de antígeno.

1. Test de anticuerpos

Los test de anticuerpos para la detección de SARS-CoV-2 **son pruebas diagnósticas capaces de determinar si un paciente está infectado o ya se encuentra inmunizado**. Este tipo de pruebas consigue detectar los anticuerpos que el sistema inmunitario del paciente ha generado contra el virus. Los anticuerpos se pueden detectar mediante diversas metodologías como ELISA, inmunofluorescencia, quimioluminiscencia, que son consideradas pruebas con adecuada sensibilidad y especificidad. Existen también las pruebas rápidas (inmunocromatográficas, ya sea por flujo lateral u oro cloidial). Una de las ventajas de este test es el tiempo en el que se llevan a cabo, ya que solo se tardan unos 15-20 minutos en obtener resultados.

El problema principal de estas metodologías es que **no pueden determinar una infección reciente** del paciente (aparece la inmunoglobulina M (IgM) a los 5 días hasta los 12 días después del inicio de los síntomas). Es decir, que si el paciente acaba de ser infectado por SARS-CoV-2 puede dar un resultado falso negativo, ya que la persona todavía no ha tenido tiempo para desarrollar anticuerpos frente al virus. Por ello, se recomienda la qRT-PCR. La inmunoglobulina G (IgG) aparece desde el noveno día hasta el día 14 de iniciados los síntomas (32).

En un estudio de 173 pacientes se observó la seroconversión de anticuerpos totales en un 93%, a los once días; de la IgM 82% a los 12 días y de la IgG 64%, a los 14 días. (32) Hay escasa información sobre cuánto tiempo estos anticuerpos permanecen en la sangre y si son funcionales. Según el mismo estudio publicado a las IgM e IgG siguen presentes hasta 39 días después del inicio de los síntomas.

La seroconversión de IgG de 9 a 14 días es necesaria para demostrar que estamos frente a un caso agudo. Además se recomienda la repetición de la muestra entre 3 a 4 semanas del inicio de los síntomas para observar convalecencia. Preferentemente realizado con una técnica cuantitativa.

Tabla 8. Interpretación de los anticuerpos IgG e IgM*

IgG	IgM	Interpretación	Comentario
Negativo	Negativo	Ausencia de enfermedad.	Si tiene cuadro clínico compatible con COVID-19 realizar RT-PCR. Considerar período de ventana (no desarrolla aún anticuerpos)
Positivo	Positivo	Presencia de la enfermedad.	Si tiene cuadro clínico compatible
Positivo	Negativo	Inmunidad Fase final de la infección Infección pasada y curada	
Negativo	Positivo	Inicio temprano de la enfermedad Falso negativo de la IgM	Se debe repetir dentro de 5 a 7 días la prueba: Si se mantiene la IgG (-) y la IgM (+) es un falso positivo. Si IgG e IgM son positivos indica infección actual. Realizar RT-PCR si no hay la posibilidad de repetir la IgG y la IgM

*Si se realiza la detección de anticuerpos con el método ELISA se puede incluir el anticuerpo IgA

La OMS no recomienda pruebas rápidas para la detección de anticuerpos IgG e IgM anti SARS-CoV-2 por varias razones, una de ellas es su sensibilidad y especificidad que está por determinarse o estudiarse. Los diversos fabricantes señalan sensibilidad de 80 a 98 %. En vista que las pruebas rápidas que detectan anticuerpos en general tienen un mal desempeño (Anti-Dengue, Anti-*Plasmodium*, Anti-Tuberculosis, Anti-*Helicobacter*, etc.) en medicina de laboratorio generalmente no se utilizan y estas son reemplazadas por técnicas de mayor sensibilidad y especificidad como ELISA, inmunofluorescencia, quimioluminiscencia, entre otras.

Actualmente no hay evidencia, ni datos suficientes para recomendar alguna prueba rápida de anticuerpos por inmunocromatografía para el diagnóstico y seguimiento en la pandemia de COVID-19. Están en consideración algunas pruebas, debido a la urgencia, y necesidad de tomar decisiones frente a un gran número de población afectada. Dada la escasa evidencia científica sobre las pruebas rápidas, estas son pautas provisionales.

Otros inconvenientes de las pruebas rápidas que no están aún bien validados son los falsos negativos si se realizan al inicio de la enfermedad, especialmente en enfermedades leves y falsos positivos, sobretodo en la IgM que posiblemente pueda tener una reacción cruzada con otros coronavirus.

Actualmente en el país se distribuyen diferentes marcas. Requieren una muestra de sangre. Estas aprobadas por el FDA. La IgM revela la respuesta inmunológica frente a infecciones activas, mientras que la IgG indica la presencia de infecciones no actuales, es decir aquellas que ya han desarrollado una repuesta inmunitaria secundaria. Recomendamos la realización de otras metodologías para la detección de anticuerpos como ELISA y quimioluminiscencia. En la Figura 5 se puede observar el algoritmo sugerido para los anticuerpos prueba rápida. Este algoritmo también es de utilidad cuando se detectan anticuerpos con otras metodologías.

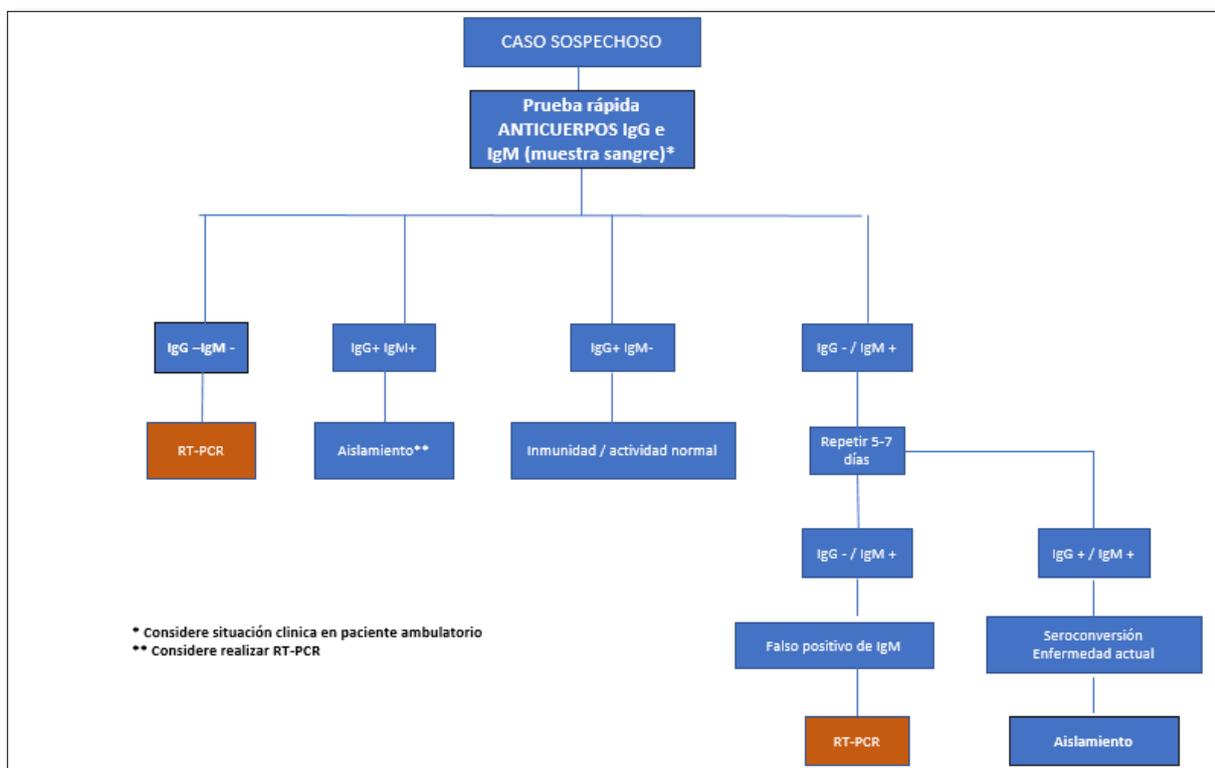


Figura 5. Algoritmo para el uso de prueba rápida para detectar anticuerpos anti-SARS-CoV-2

Las dos metodologías más utilizadas en el Ecuador en este momento para el diagnóstico de la enfermedad infecciosa COVID-2 son la qRT-PCR y la prueba rápida de anticuerpos. Las ventajas y desventajas de estas dos pruebas se pueden observar en el cuadro siguiente:

Ventajas y desventajas de los métodos utilizados hoy en día en el Ecuador

qRT-PCR

Pruebas rápidas (anticuerpos)

Ventajas

Ventajas

Alta sensibilidad

Alto volumen de pruebas diarias

Resultados en 15-20 minutos

No requiere equipos ni infraestructura

Bajo costo por prueba

Desventajas

Personal capacitado

Alto costo por prueba

Alto costo de infraestructura

Equipos grandes

Falta de stock de los kits de extracción

Resultados en 24 -48 horas o más.

Desventajas

Sensibilidad inferior al qRT-PCR

Ineficiente en la fase aguda

No recomendada por la OMS

No hay estudios suficientes

Los ensayos para detección de anticuerpos son de importancia crítica para:

1. Determinar sero-prevalencia en una determinada población.
2. Definir la exposición previa, quienes están inmunizados, es decir quienes se enfermaron y ahora están sanos.
3. Identificar donantes humanos altamente reactivos para la generación de suero convaleciente como tratamiento.
4. Identificar la sensibilidad y especificidad de la prueba de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 para respaldar la inmunidad.
5. Determinar la seroconversión de la IgM que nos daría el diagnóstico.
6. Detectar casos negativos con PCR, especialmente para pacientes que presentan tarde con un virus muy bajo carga por debajo del límite de detección de los ensayos de RT-PCR, o cuando no se toma una muestra del tracto respiratorio inferior posible;
7. Verificación de la respuesta a la vacuna (Cuando esté disponible)

En relación con la seroconversión en pacientes asintomáticos con SARS-CoV-2, hay escasa información; en este sentido hay dos estudios observacionales: uno realizado en Finlandia (36) en el cual los 3 contactos estrechos asintomáticos de una turista china resultaron negativos para la detección de anticuerpos. Y el segundo es un estudio realizado en China (37) que incluye 164 contactos (directos o indirectos) de una pareja con infección confirmada por SARS-CoV-2. De

estos contactos, 151 eran asintomáticos y, de ellos, 3 presentaron RT-PCR positiva. Las serologías (IgM y/o IgG) realizadas posteriormente en estos sujetos asintomáticos resultaron positivas en 10 de ellos (6,1%) (Los 3 con RT-PCR positiva y 7 de los 148 con RT-PCR negativa).

No utilizar estas pruebas rápidas en pacientes hospitalizados, ni personal de salud sintomático, ni para dar el alta a un paciente hospitalizado, ni para salir del aislamiento. Estas pruebas no deben utilizarse como la única prueba para las decisiones de diagnóstico.

2. Prueba rápida de antígeno

La otra alternativa es la prueba rápida para la detección de antígeno SARS-CoV-2. Esta podría tener una aplicación en aquellos casos que desean un diagnóstico rápido sobretodo porque presenta un valor predictivo positivo elevado, pero si la detección es negativa y tiene alta sospecha de COVID-19 se debe realizar RT-PCR. Debido al incremento de casos el diagnóstico rápido puede ayudar a nivel comunitario para identificar, aislar y tratar rápidamente a los pacientes. Y podría ser de utilidad en las áreas de emergencia hospitalaria para descongestionar el personal hospitalario, para poder incorporar al profesional de salud.

La prueba rápida de antígeno, no está aprobada por el FDA, pero si por la CE. El fabricante indica una sensibilidad del 80%. Han salido publicaciones sobre todo en la prensa que tienen una sensibilidad del 30%. No hay evidencia al respecto. En general todos conocemos las limitaciones de las pruebas rápidas, pero para screening, podrían ser de utilidad frente a la deficiencia o ausencia de otro tipo de reactivos para detección de SARS-CoV-2 en los grupos poblacionales mencionados. **NO UTILIZAR** estas pruebas en pacientes hospitalizados, ni personal de salud sintomático, ni para dar el alta a un paciente hospitalizado, ni para sacarle del aislamiento. Para estas dos situaciones ver lineamientos del MSP y el de CDC europeo, ambos recomiendan dos pruebas negativas de qRT-PCR con diferencia de 24 horas para poder dar de alta a un paciente con SARS-CoV-2 positivo o para salir del aislamiento (28)(29).

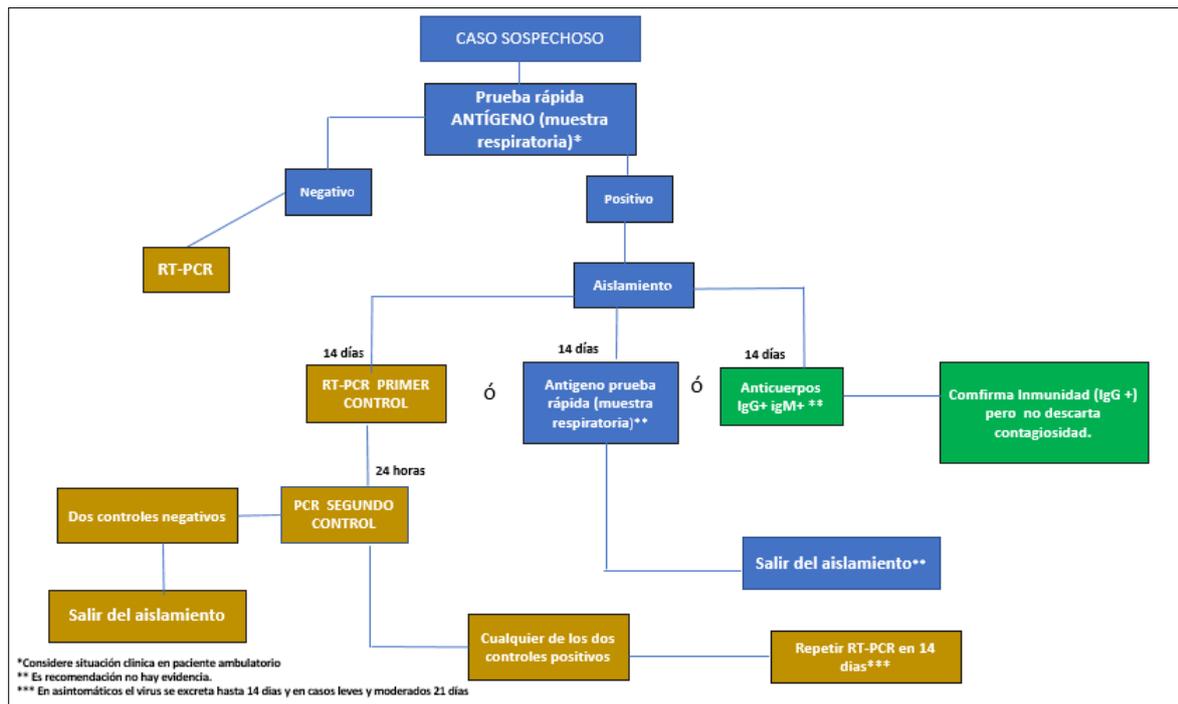


Figura 6. Algoritmo para realización de prueba rápida de antígeno

Pruebas rápidas para antígenos existen para un sinnúmero de microorganismos. Como toda prueba rápida tienen muchas limitaciones en cuanto a su sensibilidad y su especificidad. Hay pruebas rápidas muy efectivas como la de *Streptococcus pyogenes* (sensibilidad del 84 a 99% y especificidad 95 a 99%) y otras deficientes como las de toxina de *Clostridoides difficile* apenas alcanza un 40-60% de sensibilidad. Sin embargo, las pruebas rápidas de antígenos han sido establecidas como de tamizaje para manejo en centros sanitarios que cuentan con pocos recursos, pues no requiere equipos ni personal entrenado de laboratorio.

La OMS indica que se debe continuar la investigación al respecto de las pruebas rápidas, de manera que se pueda definir su utilidad y una evaluación constante a la espera de mayor evidencia sobre el rendimiento de las mismas (19).

Desabastecimiento de insumos, reactivos y equipos

Para cada una de estas pruebas de qRT-PCR se requiere:

1. Medio de transporte viral

2. Triple empaque para el transporte
3. Equipo de protección personal
4. Kit de extracción del ARN
5. Kit de detección
6. Termocicladores

De los reactivos mencionados, Roche incluye con el kit de detección, el medio de transporte viral y el kit de extracción. Mientras que otros proveedores incluyen el kit de extracción junto con el de detección y otros proveedores distribuyen por separado cada uno de ellos. Actualmente hay varios proveedores del reactivo de detección del virus, pero no del kit de extracción. Esto ha obligado a que en varias ocasiones los laboratorios privados deban parar su trabajo.

A nivel mundial hay un desabastecimiento de kits de extracción del ARN, reactivo indispensable para la realización del RT-PCR, déficit de mascarillas N-95 (N95 nomenclatura NIOSH, FFP nomenclatura Europea y NK95 China) y de medios de transporte viral.

Actualmente es difícil el abastecimiento de estos productos debido a que hay una disminución de frecuencias aéreas que está afectando la logística. El stock en el mercado internacional es limitado o está detenido. Ejemplo: medios de transporte viral que trae una casa comercial están detenidos en Reino Unido e Italia, la producción española de RT-PCR como CerTest no se permite salir, se ha quedado en España. Y otros países han dejado sus productos para consumo interno. Actualmente el problema real es el despacho desde los países de origen de manufactura. La producción mundial no abastece a todos los países que están pasando por la misma situación con casos de COVID-19.

Lamentablemente el Ecuador es dependiente de todos estos insumos y es un mercado relativamente pequeño frente a otros países con una mayor capacidad de compra. Corea del Sur, un país que produce todos estos insumos y reactivos en su propio territorio, hasta marzo 17 del 2020 ha logrado realizar 286.000 pruebas (5.200 pruebas por millón de habitantes).

Notificación a Epidemiología del MSP

Las pruebas de qRT-PCR son de notificación obligatoria a Epidemiología del MSP. Para la realización de esta prueba es obligatorio cumplir con los siguientes requisitos:

1. Pedido médico firmado y sellado
2. Llenar la hoja Epi 1
3. Llenar la ficha epidemiológica firma y sello

Con relación a los formularios epidemiológicos es importante que estos sean llenados apropiadamente por el médico, ya que al igual que la receta médica constituyen un documento legal exigido por el MSP. Nunca antes en pandemia alguna fue importante registrar las comorbilidades, la realización de dos controles, síntomas y signos propios de la enfermedad COVID-19 u otros datos de la ficha epidemiológica, la cual es una herramienta indispensable para el control de la pandemia.

Las pruebas rápidas no requieren ninguno de los requerimientos anteriores y no son de notificación obligatoria al MSP.

Toma de muestra y bioseguridad

No será abordada en este capítulo. Se pueden revisar cualquiera de los lineamientos del MSP, OPS y OMS (19)(30)(34)(38).

Interrogantes

En el día a día del trabajo en el laboratorio de biología molecular nos planteamos una serie de interrogantes que van surgiendo conforme se procesan las muestras. Probablemente con el tiempo y más estudios puedan ser clarificadas. Planteamos las interrogantes; algunas tienen respuestas parciales y otras aun no las tienen.

¿Por qué hay enfermos con lesiones pulmonares y síntomas que dan negativo para el virus SARS-CoV-2? y ¿Por qué pacientes curados dan positivo para el virus SARS-CoV-2?

El estudio de Zhai J. y cols. (32) señala que la sensibilidad de la PCR es de en torno a un 67%. Esta sensibilidad, según este estudio de 173 pacientes, desciende a un 54% a partir del día ocho tras el inicio de los síntomas y hasta un 45,5% en los días 15 al 39. Las cargas virales en las muestras del tracto respiratorio superior son mucho más bajas que las de las muestras inferiores, la liberación de cargas virales de pacientes en diferentes etapas de infección varía en un amplio rango, la recolección de muestras de hisopos de alta calidad requiere de personal cualificado, los reactivos de PCR de diferentes fuentes tienen una alta variabilidad.

¿Podrían ser posibles los casos de reinfección? O son seguramente anecdóticos, como muchos otros aspectos de esta pandemia?

Lo más probable es que se trata solo de persistencia del virus en algunos pacientes, que puede ser superior a los 25 días y no fueron detectados por el RT-PCR y persistió más días de lo reportado.

¿La presencia de anticuerpos detectados significa que sean protectores?

Detectar anticuerpos en sangre no significa que sean protectores, no todos bloquean la entrada del virus. Estudiar si un anticuerpo es neutralizante es complejo; se requieren células que se infecten del virus y trabajar con el virus vivo, algo al alcance de pocos laboratorios a nivel mundial. En este sentido los tests rápidos no valen de mucho, pues solo indican si hay o no hay anticuerpos, no si son activos y funcionales.

¿Los anticuerpos formados en nuestro cuerpo nos protegen de este virus y de todas sus variantes?

Como se ha observado en otras infecciones por coronavirus la detección de IgG probablemente conferirá al menos algo de protección a la mayoría de las personas, sin embargo aún no hay evidencia directa de esto para SARS-CoV-2. Cuando cualquier virus entra en el cuerpo, se activan dos líneas de defensa del sistema inmune. La primera es innata, la tenemos desde que nacemos y están involucrados un sinnúmero de mecanismos que logran resolver la gran mayoría de las invasiones microorganismo. A la vez se activa la segunda línea de defensa, la adaptativa, que es específica para cada patógeno. En la inmunidad humoral a través de sus anticuerpos neutralizan a

los patógenos y la inmunidad celular no hay estudios publicados aun sobre COVID-19. Se conoce que los linfocitos TCD8 son los encargados de lisar a las células infectadas por el virus. Por ahora, la información sobre linfocitos T en la COVID-19 es prácticamente inexistente.

¿Si un paciente ha sido infectado y ha pasado la infección, es probable que la memoria inmune dure, aunque siempre se va perdiendo?

En general, podemos decir que si se han generado anticuerpos IgG, también se han creado linfocitos T contra el virus. Estudiar los linfocitos es complicado metodológicamente porque se requiere aislarlos de la sangre y que sigan vivos, enfrentarlos a un antígeno del virus, incubar la mezcla y observar la respuesta. Es necesario realizar ensayos con virus vivos para probar la efectividad de los anticuerpos y linfocitos extraídos a pacientes. La excepción a esto son algunos flavivirus como el dengue que en unas pocas personas causa una segunda infección más intensa, pero no hay razones para pensar que este coronavirus sea así.

¿Es el virus capaz de inhibir la respuesta inmune adaptativa?

Hay observaciones preliminares que indican que el virus puede atacar a los linfocitos T y desactivarlos. Uno de los marcadores que pueden indicar que un paciente desarrollará COVID-19 grave es la caída de linfocitos. Por esto es importante usar con mucho cuidado algunos tratamientos inmunosupresores que pueden empeorar la situación clínica del paciente, como ya se ha visto con el interferón. Esto ha generado controversia.

Estos estudios son fundamentales para explicar si todos los infectados de coronavirus, incluidos los asintomáticos, desarrollan linfocitos de memoria que darían inmunidad a largo plazo. Por el momento, basándose en estudios con otros patógenos, la respuesta es que sí. En MERS se ha observado que los pacientes asintomáticos no generan anticuerpos y los pacientes graves generan anticuerpos que han durado alrededor de 2 a 3 años.

¿Cuánta gente se ha infectado?

Imposible saberlo sin realizar una prueba serológica en busca de anticuerpos. Lo ideal sería hacerle esta prueba a toda la población ecuatoriana, pero es imposible al menos habrá que hacer a una gran proporción.

¿Qué pasa con los genes E, N, RdRP no hay un consenso general en la interpretación y por qué no hay un reporte unificado de los laboratorios en el país?

Hemos observado reportes en la prueba qRT-PCR de “dudoso” que consideramos no apropiado. De todas las plataformas que utilizan qRT-PCR mencionadas en este documento, se detecta o no se detecta el virus. Hay ocasiones en las cuales podría ser no concluyente considerado el caso como es “presuntivo positivo”, que significa repetir la prueba con otro kit de detección o enviar a un centro de referencia o secuenciar.

Las siguientes interrogantes no tenemos una respuesta al momento:

¿Por qué en una misma familia que han compartido el entorno familiar solo hay un individuo con prueba qRT-PCR positiva y ningún otro miembro de la familia es positivo?

¿Existen en realidad los asintomáticos? ¿Qué son portadores sanos? ¿Desarrollan anticuerpos?

Nota. Los autores fueron parte de la revisión del documento borrador “*Protocolo de diagnóstico de SARS-CoV-2 empleando pruebas rápidas que detectan anticuerpos contra SARS-CoV-2/COVID-19 del MSP*”. Ciertos cuadros, tablas y figuras podrían también estar en este documento. Estos han sido elaborados por los autores en ambos documentos.

Bibliografía

1. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and Pathogenesis of coronavirus. Trends Microbiol 2016;24(6):490–502
2. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. N Engl J Med. 2003; 348(20):1953–1966.

3. Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003; 361(9366):1319–1325.
4. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive Emerging Microbes & Infections 753study. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(9):752–761.
5. Drosten C, Seilmaier M, Corman VM, et al. Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(9):745–751.
6. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012; 367 (19):1814–1820.
7. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown Etiology in Wuhan China: The Mystery and the Miracle. *J Med Virol*. 2020; 92(4):401–402.
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020; 382(8):727–733.
9. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 2020.
10. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;30(20):30251–30258.
11. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020; 579(7798):270–273.
12. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, et al. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(8):2940–2947.
13. Wu, F. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020; 579: 265–269.
14. Chu, D. K. W. et al. Molecular Diagnosis of a Novel Coronavirus (2019-nCoV) Causing an Outbreak of Pneumonia. *Clin Chem*. 2020 Apr 1; 66(4):549-555.

15. Corman VM, Eckerle I, Bleicker T, Zaki A, Landt O, Eschbach-Bludau M et al. Detection of a novel human coronavirus by real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2012; 17.
16. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention. [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html%20\(2020\)](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html%20(2020)) Acceso: Marzo 2020
17. Institute of Viral Diseases. China CDC. National Institute for Viral Disease Control and Prevention http://ivdc.chinacdc.cn/kyjz/202001/t20200121_211337.html (2020).
18. Corman V, Bleicker T, Brünink S, Drosten C. Charité Protocol and preliminary evaluation as of Jan 13, 2020- Virology, Berlin, Germany Diagnostic detection of Wuhan coronavirus 2019 by real-time RT- PCR. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/wuhan-virus-assay-v1991527e5122341d99287a1b17c111902.pdf> Acceso abril 2020
19. WHO - Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Laboratory testing for 2019-nCoV in humans. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance> Acceso abril 2020
20. Registro oficial No 160 – jueves 12 de marzo 2020. Suplemento. Acceso 1 de abril 2020: <https://www.derechoecuador.com/registro-oficial/2020/03/registro-oficial-no160-jueves-12-de-marzo-del-2020-suplemento> Acceso abril 2020
21. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 Mar 3; [j/cclm.ahead-of-print/cclm-2020-0198/cclm-2020-0198.xml](https://doi.org/10.1093/clinchem/ckaa018).
22. Lippi G, Plebani M. The novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: think the unthinkable and be prepared to face the challenge. *Diagnosis (Berl)* 2020. doi: 10.1515/dx-2020-0015.
23. Pang J, Wang MX, Ang IY, Tan SH, Lewis RF, Chen JI, et al. Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *J Clin Med* 2020 Feb 26; 9(3):623.
24. Jin, Y., Cai, L., Cheng, Z. *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res* 2020; 7, 4.
25. WHO/MERS/LAB/15.1 Pruebas de laboratorio para el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Enero 2018

26. Li W, Wong SK, Li F, Kuhn JH, Huang IC, Choe H, et al. Animal origins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus: insight from ACE2-S-protein interactions. *J Virol* 2006; 80: 4211- 9.
27. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science* 2003; 302: 276-8.
28. Chinese SM. Molecular evolution of the SARS coronavirus during the course of the SARS epidemic in China. *Science* 2004; 303: 1666-9.
29. Corman VM, Müller MA, Costabel U, et al. Assays for laboratory confirmation of novel human coronavirus (hCoV-EMC) infections. *Euro Surveill.* 2012; 17(49):20334.
30. PAHO/WHO. Directrices de Laboratorio para la Detección y el Diagnóstico de la Infección con el Virus COVID-19. 30 marzo 2020.
31. Nguyen T et al. Novel 2109 Coronavirus (COVID-19): Paving the road for rapid detection and point of care diagnostics. *Micromachines.* 2020;11 (3): 306
32. ECDC. Discharge criteria for confirmed COVID-19 cases. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Discharge-criteria.pdf> Acceso abril 2020
33. MSP. Lineamientos operativos de repuesta frente a coronavirus COVID-19. <https://www.salud.gob.ec/coronavirus-covid-19/> Acceso abril 2020
34. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa344.
35. Vogels CHB, Brito A, Wyllie A, Joseph R, Fauver JR et al. Analytical sensitivity and efficiency comparisons of SARS-COV-2 qRT-PCR assays. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20048108>
36. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, Österlund P, et al. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill.* 2020 Mar; 25(11):2000266.
37. Long Q-x, Deng H-j, Chen J, Hu J, Liu B-z, Liao P, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: the perspective application of serological tests in clinical practice. *MedRxiv.* Posted March 20, 2020.

38. OMS. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos: orientaciones provisionales, 17 de enero de 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330861>. Acceso abril 2020

CAPÍTULO 5

Métodos de soporte diagnóstico

Dra. Jessica Esperanza Pinzón Sosoranga

Puntos clave:

- Pacientes con manifestaciones leves en quienes se sospecha o confirma infección COVID-19 no requieren estudios de laboratorio. Según la evolución en el aislamiento domiciliario, se considerará realizar pruebas bajo el criterio clínico y las comorbilidades.
- En los pacientes con infección COVID-19 moderada se deben solicitar pruebas de laboratorio bajo criterio clínico, lo cual permite decidir su manejo ambulatorio o intrahospitalario.
- En pacientes que cumplan criterios de hospitalización (neumonía moderada y severa) se debe solicitar: biimetría hemática, PCR, función renal (Urea, creatinina, electrolitos, Elemental y microscópico de orina-EMO), función hepática (transaminasas, bilirrubinas, tiempos de coagulación), Creatin quinasa mioglobina (CK- MB), Lactato deshidrogenasa (LDH), Gasometría (GSA) con lactato, Dímero D (DD), HIV, Hepatitis B, Virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1).
- Seguimiento con marcadores de empeoramiento como: linfocitos, PCR, función renal, DD, GSA y CK-MB.
- Individualizar la solicitud de: IL-6, Procalcitonina (PCT), conteo de CD4+, CD8 +, panel respiratorio por PCR, cultivos para hongos, bacterias y micobacterias. Estas pruebas estarían indicadas en todos aquellos pacientes que presenten deterioro clínico y/o en escalas de severidad durante la hospitalización y/o necesitan ingreso a una UCI.

- Las alteraciones en los estudios de laboratorio junto el cuadro clínico del paciente deben orientar la conducta terapéutica. Se recomienda el uso de la Escala temprana de alerta (1) en pacientes infectados COVID-19 para ampliar y/o repetir los estudios de laboratorio y redirigir el manejo.
- La TC es la técnica de imagen más sensible que la radiografía (Rx) de tórax, sobre todo en los primeros días de sintomatología.
- La ecografía pulmonar es una herramienta útil en las UCI. Es aplicable en centros donde su personal cuenta con una buena formación para su implementación, ya que es muy dependiente del operador.
- La neumonía por COVID-19 se manifiesta en las TC de pulmón como opacidades bilaterales, subpleurales, de vidrio esmerilado, con márgenes mal definidos y un ligero predominio en el lóbulo inferior derecho.
- Los hallazgos de la TC pulmonar pueden estar presentes incluso en pacientes asintomáticos, y las lesiones evolucionan rápidamente hacia un patrón de consolidación o predominio de opacidad de vidrio esmerilado difuso dentro de 1-3 semanas después del inicio de los síntomas, alcanzando un máximo alrededor de 2 semanas después del inicio.
- La TC debe reservarse a pacientes hospitalizados, sintomáticos y con indicaciones clínicas específicas de TC torácico.
- Durante el seguimiento de pacientes hospitalizados se debe priorizar el uso de equipos portátiles, valorando si es posible realizar doble proyección y, de ser posible, dejar equipos en las áreas donde se localizan los pacientes.
- La realización de pruebas de imagen en el seguimiento de los pacientes con infección COVID-19 debe personalizarse en cada paciente y nunca hacerse de forma rutinaria. Se sugiere el seguimiento con TC de tórax simple para la valoración de pacientes con curso clínico no

esperado, para detectar complicaciones y si esta podría implicar cambios en la conducta terapéutica.

Introducción

En el contexto de la emergente infección por COVID-19, la información se fundamenta en las publicaciones basadas en series de casos y experiencias de los países que han vivido la pandemia antes que nosotros. En cualquier caso, se asume que todas las recomendaciones son provisionales y sujetas a los cambios que se vayan produciendo conforme aumente el número de casos evaluados.

Diagnóstico específico

El diagnóstico específico se basa en tests moleculares de tiempo real (los cuales se describirán más ampliamente en el capítulo siguiente) como el RT-PCR para COVID-19, usando muestras de secreciones respiratorias como hisopados orofaríngeos, nasofaríngeos, esputo, aspirado endotraqueal y lavado bronco-alveolar, así como sanguíneas, este último sobretudo en casos severos, detectando las secuencias genéticas del virus; sin embargo, existen otros estudios de laboratorio, que no son específicos pero que pueden apoyar al diagnóstico, sobre todo para valorar la condición global de cada paciente (2)(3).

Laboratorio

Biometría hemática

En la etapa temprana de la enfermedad, el número total de leucocitos disminuye o se mantiene, con un recuento disminuido de linfocitos, y valores normales o aumentados de monocitos. Se debe prestar especial atención cuando el valor absoluto de linfocitos es inferior a 800 cel/L, o el número de células T CD4 + y CD8 + disminuye significativamente. De existir linfopenia, se recomienda verificar los datos de la biometría hemática después de 3 días (4).

En los estudios descriptivos de la población de China, la linfopenia fue un hallazgo común (82% del total y 96% en pacientes graves) (5)(6)(4)(7). Los pacientes que presentaron linfopenia al inicio de la enfermedad, generalmente tuvieron mal pronóstico (8).

Biomarcadores

Las pruebas de PCR, ferritina e IL-6, pueden ayudar a evaluar la severidad y orientar las estrategias de tratamiento (4)(6).

En la mayoría de los pacientes con COVID-19 PCT es normal, mientras que los niveles de PCR pueden elevarse. Un rápido y significativo incremento de la PCR, es sugestivo de infección secundaria, sea viral y/o bacteriana, en este último caso es el único indicativo para solicita PCT (4)(6). Se recomienda evitar el uso rutinario de procalcitonina (9).

Los niveles altos de DD se asocian con frecuencia a trastornos de coagulación y formación micro trombótica en vasos sanguíneos periféricos (4).

Otros factores inflamatorios pueden ayudar a evaluar la respuesta inmune de cada paciente, así, los niveles de IL-6 e IL-10 aumentan considerablemente en pacientes graves, por lo que su monitoreo puede ser útil para evaluar la progresión a una condición severa (4)(7).

La elevación de la LDH por encima de 350UI/L, en pacientes con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2 permite decidir la necesidad de hospitalización (9).

Otras pruebas de laboratorio

Para la evaluación de la infección COVID-19 pueden incluirse otros análisis, tales como: gases en sangre, lactato, pruebas hepáticas y renales, CK-MB, troponina ultrasensible (US), EMO (4).

La presencia de alteraciones en la función renal al ingreso, asociada a factores de riesgo, permite definir la gravedad del paciente y la necesidad de hospitalización (9). Existen diversas publicaciones acerca de la asociación de insuficiencia renal aguda (IRA) en pacientes COVID-19,

las cuales son muy divergentes, reportando incidencias que oscilan entre el 0.1% y el 29% (10)(5)(11)(12)(13). Al analizar estas publicaciones, podemos obtener la siguiente información:

- a) El daño renal no es infrecuente en pacientes con COVID-19, en especial con un cuadro clínico grave y en estado crítico que necesitan manejo en UCI (10);
- b) La razón por la cual la incidencia de IRA es variable en las series, es por la diversidad en el tamaño de la muestra y por la población de estudio;
- c) Las exacerbaciones de una enfermedad renal crónica (ERC) es alto, y el grado de IRA es mayor;
- d) La combinación de COVID-19 con IRA es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico (12).

Por lo tanto, en el diagnóstico clínico de COVID-19, no se puede ignorar la IRA. Las manifestaciones de la afectación renal son proteinuria leve con o sin hematuria; habiéndose evidenciado que cuanto más grave es la proteinuria y la hematuria, mayor es el riesgo de muerte en el hospital (14).

Existe una mayor incidencia de elevación de la urea sobre la creatinina (5)(11). La medición de la urea forma parte de la escala CURB-65, cuyo uso permite establecer el ingreso hospitalario ante el diagnóstico de neumonía (15).

Los gases arteriales permiten evaluar a los pacientes con trastorno de la oxigenación y corroborar el grado de insuficiencia respiratoria (4). Se recomienda solicitar una GSA y la cuantificación de ácido láctico al ingreso a hospitalización y en el seguimiento del paciente COVID-19 para su uso en escalas de severidad (SOFA, relación PAFI) (9).

Dado que los pacientes graves y en estado crítico son vulnerables a infecciones secundarias por bacterias, hongos y/o otros virus respiratorios (8), conviene considerar la realización de cultivos (bacterianos y fúngicos) de muestras de vías respiratorias, así como PCR para virus respiratorios comunes, lo cual se puede realizar mediante el FilmArray (4).

En el contexto de una infección COVID-19 severa se debe descartar otras posibles infecciones subyacentes como VIH, hepatitis y HTLV-1, con el objeto de orientar los hallazgos clínicos y las estrategias terapéuticas (16).

Imagen

No está indicado hacer pruebas de imagen en todos los casos con sospecha de infección COVID-19 y se debe personalizar en función de los datos clínicos y analíticos. La valoración clínica sigue siendo fundamental, sin embargo no existe un consenso en la solicitud de estudios de imagen en la urgencia y en el seguimiento (17).

El enfoque diagnóstico por imagen depende de muchos factores, como la disponibilidad de las pruebas de biología molecular (PCR-RT) para confirmar los casos, siendo este estudio el más determinante (16)(17). En este contexto, la posibilidad de contar con estudios de imagen como apoyo diagnóstico puede ser vital para la gestión de los servicios de urgencia.

Radiografía (Rx) de Tórax

Las manifestaciones en imágenes de rayos X, incluyen:

- Imagen de vidrio deslustrado, parches múltiples, subsegmentarios o segmentados en ambos pulmones. Mas, la técnica de rayos X no es la apropiada para diferenciar con claridad este tipo de lesiones. (Figura 1)
- Grandes consolidados, múltiples o en parches en bases.
- Hallazgos atípicos son: imagen similar a panal con engrosamiento del tabique interlobular, simple, múltiple o extenso de ubicación subpleural (Figura 2); engrosamiento de la pared bronquial. Otros hallazgos pueden ser consolidaciones irregulares múltiples, ocasionalmente con una pequeña cantidad de derrame pleural o, agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastínicos (7.2% en un total de 83 casos). Rara vez hay presencia de nódulos sólidos

simples o múltiples o, consolidados rodeados de opacidades en vidrio esmerilado irregulares (6.2% en un total de 83 casos). Estos hallazgos son vistos principalmente en los ancianos (4).

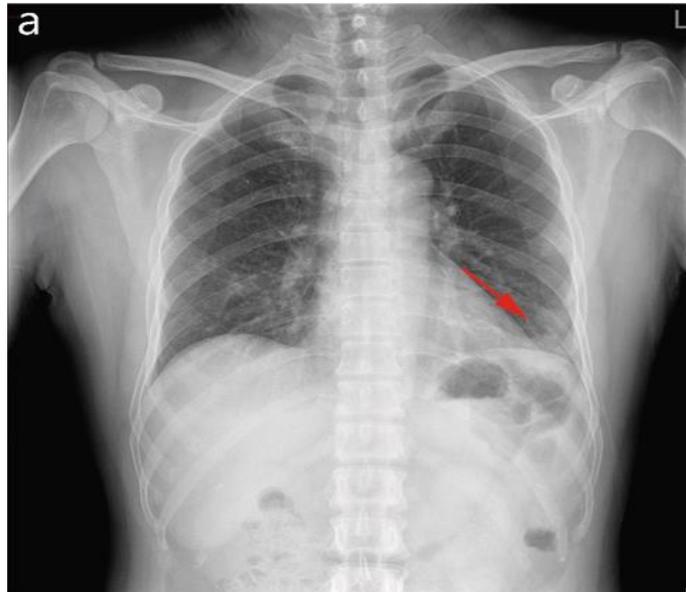


Figura 1. Sombras irregulares en la región externa del lóbulo inferior izquierdo. (1)



Figura 2. Opacidades difusas en forma de panal en ambos pulmones, especialmente en el pulmón izquierdo (1)

Se considera que la presencia de opacidades parenquimatosas (vidrio esmerilado/consolidación) de distribución periférica y predominio basal pueden sugerir el diagnóstico de neumonía por COVID-19, en un contexto clínico apropiado (7). Más, la resolución de Rx fue peor que la de TC para identificar opacidades de vidrio esmerilado con borde difuso (4).

Se recomienda en los pacientes hospitalizados con sospecha clínica de neumonía por COVID-19 realizar una Rx portátil de tórax (7). Las Rx de tórax portátiles con proyecciones postero-anterior (PA) y lateral son útiles para pacientes críticos que están inmóviles, las cuales se recomiendan como seguimiento diario solo en pacientes críticos (6).

El equipo deberá estar protegido por plásticos desechables y lavado posteriormente con una solución de hipoclorito de sodio al 1% o del desinfectante aprobado para superficies en su centro (16).

Ecografía pulmonar

La ecografía torácica es una técnica de alta sensibilidad y especificidad para evaluar infecciones respiratorias y sus complicaciones. Además, se puede realizar al pie de cama, es rápida y no irradia al paciente. Sin embargo, en estos pacientes presenta una serie de inconvenientes: a pesar de la estandarización de la técnica, es complejo conseguir unos estudios perfectamente reproducibles y comparables, lo que dificulta evaluar la evolución solo con ecografía (17).

En los cuadros poco avanzados, en los que predomina un patrón “en vidrio deslustrado” en la TC, la ecografía es de interpretación más compleja y con una gran dependencia del técnico que realiza la prueba. De esta forma, se considera que la ecografía pulmonar no parece muy útil en la evaluación inicial de los pacientes de urgencia ni se debería incluir de forma protocolaria en estos casos (17). Por otra parte, supone una mayor exposición al personal que realiza la prueba si se compara con otras técnicas.

Sin embargo, el alto contagio del COVID-19 y el riesgo de transportar pacientes realmente críticos con hipoxemia e inestabilidad hemodinámica hacen de la TC de tórax una opción limitada para el paciente con COVID-19 sospechoso o confirmado; por lo cual la ecografía pulmonar, al

proporcionar resultados similares a la TC de tórax y superiores a la Rx de tórax estándar para la evaluación de la neumonía y/o el SDRA, se considera que puede ser muy útil en el seguimiento de estos pacientes y siempre en unidades con experiencia en esta técnica (16)(18).

Se ha descrito el aspecto ecográfico de la neumonía por COVID-19 y su utilidad en las UCI para el seguimiento de la enfermedad y el SDRA, monitorear el reclutamiento, la respuesta al pronóstico y al soporte ventilatorio. Procedimiento que debe ser valorado por médicos con un adecuado entrenamiento (18).

Los hallazgos fundamentales son:

- Engrosamiento e irregularidad de la línea pleural.
- Líneas B con varios patrones: focal, multifocal o confluyente.
- Consolidados en una variedad de patrones que incluye pequeños, multifocales, no translobar y translobar con broncograma aéreo móviles ocasionales.
- Líneas A que aparecen en la resolución del cuadro.

Tabla 1. Características de TC y ecografía pulmonar de neumonía por COVID-19 (19).

Tomografía de alta resolución (TCAR) pulmonar	Ecografía pulmonar
Engrosamiento pleural	Engrosamiento de la línea pleural
Opacidad en vidrio deslustrado	Líneas B (multifocal, discreta o confluyente)
Opacidades infiltrantes	Líneas B confluentes
Consolidado subpleural	Pequeños consolidados
Consolidados translobares	Consolidados translobares y no translobares
Derrame pleural es muy raro	Derrame pleural es muy raro
Más de 2 lóbulos comprometidos	Distribución multilobar
Imágenes negativas o atípicas en la etapa muy temprana, luego opacidades vidrio deslustrado dispersas, difusas con progresión a consolidados.	Líneas B focales es la principal característica en el estadio temprano e infecciones leves; síndrome alveolar intersticial es propio de un estado de progresión y en pacientes críticos. Líneas A pueden asociarse a fase de convalecencia, el engrosamiento de la línea pleural con

	líneas B irregulares puede verse en paciente con fibrosis pulmonar.
--	---

En suma, se considera útil la ecografía pulmonar para: la evaluación rápida de la gravedad de la neumonía por COVID-19 con presentación de SDRA, para rastrear la evolución de la enfermedad, para monitorear las maniobras de reclutamiento pulmonar, para guiar la respuesta a la posición prona, el manejo de la terapia membrana extracorpórea, y para tomar decisiones relacionadas con el destete del paciente del soporte ventilatorio (18).

Tomografía computarizada (TC) de tórax

La imagen torácica es de gran valor en el diagnóstico del COVID-19, el monitoreo de la terapéutica y la evaluación del alta del paciente. Una TCAR es la mejor opción (4). La presencia de los hallazgos descritos en la TC de tórax característicos de COVID -19 se considera criterio diagnóstico de infección por COVID-19 por la OMS desde el día 17 de febrero 2020, por su elevada sensibilidad (17). Los hallazgos de las imágenes varían con la edad del paciente, el estado de inmunidad, el estadio de la enfermedad en el momento del escaneo, las enfermedades subyacentes y las intervenciones farmacológicas (4).

Las características de las lesiones muestran (4): (Figura 3)

- Distribución dominante (principalmente subpleural, a lo largo de los haces vasculares bronquiales),
- Cantidad (a menudo tres o más lesiones, ocasionales lesiones simples o dobles),
- Forma (parcheada, bloque grande, nodular, grumosa, en forma de panal o en forma de empedrado, en forma de cordón),
- Densidad (principalmente desigual, un cambio similar a los adoquines mezclado con la densidad del vidrio esmerilado o deslustrado y el engrosamiento septal interlobular, la consolidación y la pared bronquial engrosada),
- Los signos acompañantes varían (broncograma aéreo, derrame pleural raro y agrandamiento de los ganglios linfáticos mediastínicos son raros).

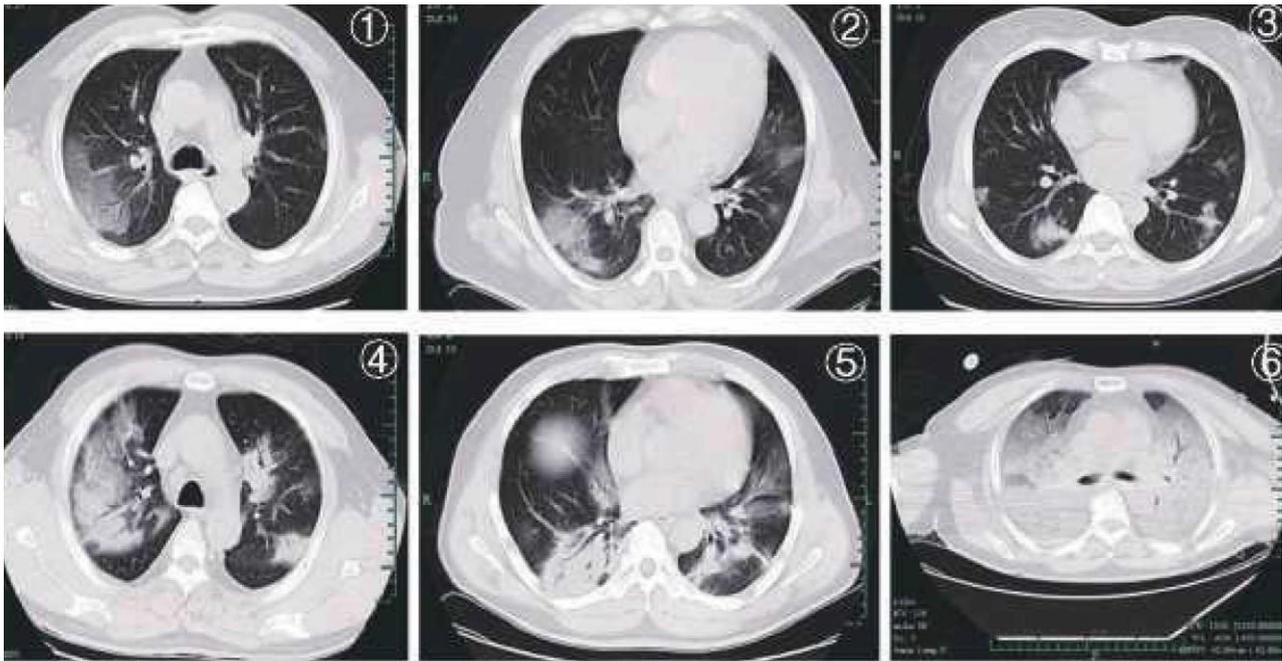


Figura 3. Características TC típicas de COVID-19: 1 y 2: opacidades irregulares de vidrio esmerilado; 3: nódulos y exudación irregular; 4 y 5: lesiones de consolidación multifocal; 6: consolidación difusa, "pulmón blanco".(5)

Las manifestaciones típicas de imágenes de TC, según el Hospital Zhongnan de la Universidad de Wuhan incluyen (4):

- Imágenes con densidad de vidrio esmerilado, múltiples parches con márgenes irregulares no delimitados, subsegmentos o segmentos en ambos pulmones. Cambios similares a "empedrado" o pequeño engrosamiento de septos interlobulares en forma de panel. Cuanto más delgados son los cortes de TC, más claras son las opacidades y el engrosamiento de los tabiques interlobulares. TCAR muestra los cambios más ligeros de vidrio esmerilado con borde difuso o un pequeño engrosamiento de nido de abeja de intertabiques lobulares.
- Múltiples parches o grandes parches de consolidados en ambos pulmones, con un pequeño engrosamiento septal interlobular en forma de panel, especialmente en los lóbulos medio e inferior, fue más común en los pacientes de edad avanzada o severa.

Las imágenes de TC se clasifican en 5 etapas, de acuerdo con el momento de inicio y la respuesta del cuerpo al virus, estas incluyen (4): (Figura 4)

1. Etapa ultra temprana, que hace referencia a la ausencia de manifestaciones clínicas, pruebas de laboratorio negativas pero hisopado nasofaríngeo u orofaríngeo positivo para COVID-19, dentro de 1 a 2 semanas después de haber estado expuesto a un ambiente contaminado con virus (historial de contacto con un paciente o miembros de la familia, unidad o personal médico relacionado con el paciente en un ambiente de grupo). Las principales manifestaciones de imagen son la opacidad de vidrio esmerilado focal simple, doble o dispersa, nódulos ubicados en el lóbulo central rodeado de opacidades irregulares de vidrio esmerilado, consolidación irregular y signo de broncograma aéreo dominante en la pleura media e inferior derecha (4).

Sobre la base de hallazgos anormales en las TC pulmonares en pacientes asintomáticos, un equipo de radiólogos de Wuhan-China sugiere que TC de tórax debe realizarse en individuos asintomáticos de alto riesgo con antecedentes de exposición a pacientes con neumonía por COVID-19, para facilitar la identificación temprana de la enfermedad. Sin embargo, esta recomendación debe ajustarse a la realidad del entorno en el que se valore a dichos pacientes (16).

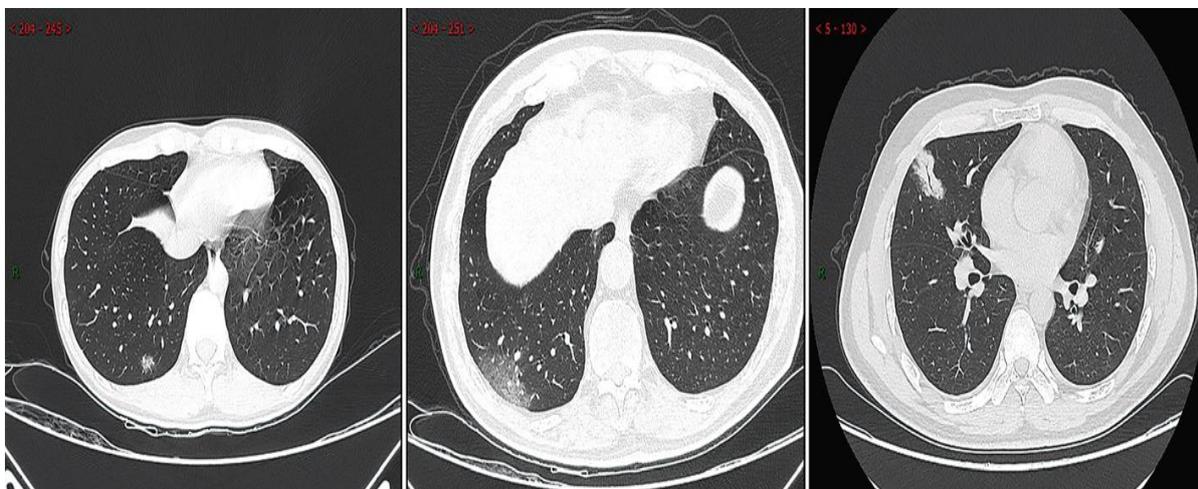


Figura 4. Tomografía computarizada de la etapa ultra temprana. a) Mujer de 33 años con opacidades irregulares de vidrio esmerilado después de la exposición ocupacional. b) Hombre de 67 años con antecedentes de contacto con pacientes infectados, que muestra una opacidad en vidrio esmerilado. c) Una mujer de 35 años que presenta una opacidad consolidada con broncograma aéreo después de la exposición ocupacional. (1)

2. Etapa temprana, se refiere al período de 1-3 días después del inicio de las manifestaciones clínicas (fiebre, tos, tos seca, etc.). El proceso patológico durante esta etapa es de dilatación y congestión del capilar septo alveolar, exudación de líquido en la cavidad alveolar e interlobular, generando edema intersticial. Se muestran como opacidades de vidrio esmerilado irregulares,

dispersas, individuales, múltiples o en aglomerados, separadas por panal o engrosamiento de los tabiques interlobulares (4).

3. Etapa de progresión rápida. Se refiere al período de 3 a 7 días después del inicio de las manifestaciones clínicas. Las características patológicas en esta etapa son la acumulación de una gran cantidad de exudados ricos en células en la cavidad alveolar, la expansión vascular y de exudados en el intersticio, que conducen a un mayor incremento del edema alveolar e intersticial. El exudado fibroso conecta cada alveolo a través del espacio interalveolar para formar un estado de fusión. La TC mostró un consolidado grande, fusionado con broncograma aéreo en el interior (4). (Figura 5)

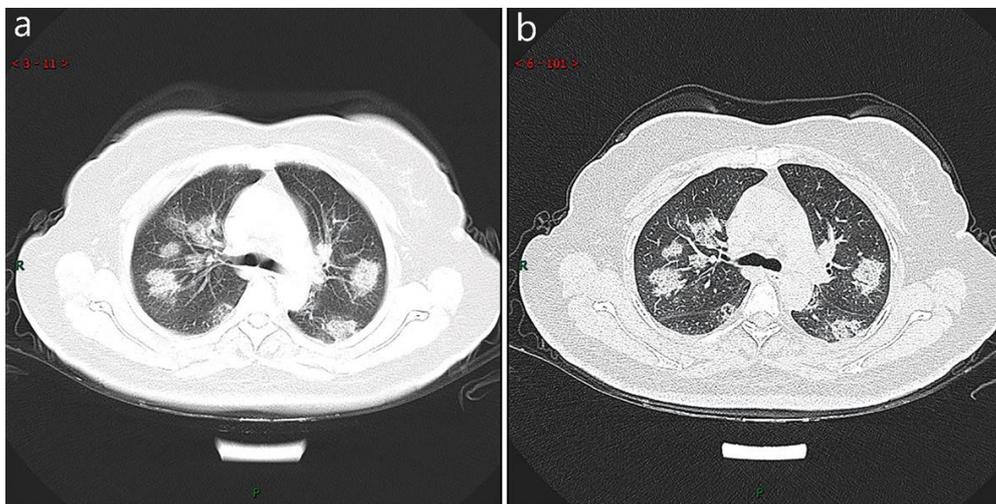


Figura 5. TC de progresión rápida. Una mujer de 50 años con anorexia, fatiga, dolor muscular, congestión nasal y secreción nasal durante 1 semana, dolor y picazón en la garganta durante 2 días. a)TC cortes finos y b)TC de alta resolución, mostraron múltiples parches y consolidados bilaterales y engrosamientos de los tabiques interlobulares como cuadrícula.(1)

4. La etapa de consolidación, se refiere al período de 7 a 14 días después del inicio de las manifestaciones clínicas. Las principales características patológicas en esta etapa son el exudado fibroso en la cavidad alveolar y la desaparición de la congestión capilar en la pared alveolar. La TC mostró múltiples consolidados irregulares en menor densidad y rango que el de la etapa anterior (4). (Figura 6)

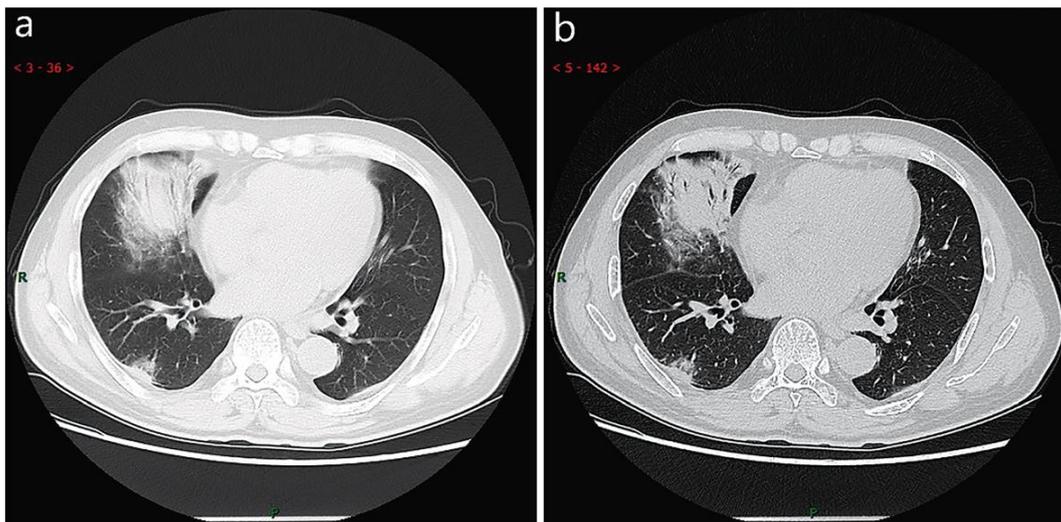


Figura 6. TC en consolidación. a) TC cortes finos y b) TC de alta resolución mostraron múltiples consolidados y uno grande en el lóbulo medio derecho, segmento posterior; en la base del lóbulo inferior derecho, segmento externo y otro en el lóbulo inferior izquierdo, con broncograma aéreo. (1)

5. Etapa de disipación, la cual se presenta aproximadamente entre 2 y 3 semanas después del inicio de las manifestaciones clínicas. El rango de las lesiones son más reducidas. La TC muestra consolidados en parches u opacidades en forma de banda. A medida que pasa el tiempo, se observa engrosamientos en forma de cuadrícula del tabique interlobular, y algunas dispersas consolidaciones irregulares.

Diagnóstico diferencial de las imágenes TC

Se debe distinguir principalmente de otras neumonías virales como influenza, parainfluenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, rinovirus, metaneumovirus humano, SARS-CoV, etc; y también de neumonía por micoplasma, por clamidia y bacterianas. Además, debe distinguirse de enfermedades no infecciosas como vasculitis, dermatomiositis y neumonía organizada (13). Tabla 2.

Tabla 2. Comparativo de los hallazgos radiológicos

	Todos pacientes (n= 1099)	No severos (n = 926)	Severos (n = 173)	p
Alteraciones en RX tórax	14,7%	12,5%	26,6%	<0.001

Alteraciones en TC tórax	76,4%	73,7%	91,3%	<0.001
---------------------------------	-------	-------	-------	--------

En esta tabla tomada de la publicación de Guan W y col, se evidencia la diferencia en la sensibilidad que tienen las 2 principales técnicas radiológicas para detectar las alteraciones pulmonares en los pacientes COVID-19. La TC tórax genera una mejor confianza para detectar lesiones que pueden pasar imperceptibles en una RX, tanto en pacientes con manifestaciones severas y no severas. Fuente (3)

Tabla 11. Valoración diagnóstica de TC de Tórax

Sensibilidad	Especificidad	VVP	VVN
97% (580/601)	25% (105/413)	65% (580/888)	83% (105/126)

Es una buena prueba para evitar falsos negativos, sin embargo puede caer en el sobre diagnóstico (incremento de falsos positivos), por ello no es considerada como prueba diagnóstica por sí sola; más bien es una útil herramienta donde los datos clínicos requieren confirmación, para evaluar la gravedad, las complicaciones o, en el caso de diagnóstico alternativo (21) .

Dentro de las recomendaciones de manejo en China, la TC es considerada importante para la evaluación basal de los pacientes con neumonía por COVID-19, que generalmente se realiza el día del ingreso hospitalario. Si con la terapéutica ideal no se alcanza mejoría, se puede volver a realizar después de 2 a 3 días. Si los síntomas son estables o mejoran después del tratamiento, la TC tórax se puede revisar después de 5 a 7 días (8).

Considerar una imagen al momento de alta para posteriores seguimientos. También se recomienda en ciertos pacientes con otra patología crítica, con sospecha o duda diagnóstica de ser positivos, que requieren tomar una decisión terapéutica inmediata y por tanto un diagnóstico rápido para elevar la protección de los profesionales intervinientes (cirugía, técnicas intervencionistas) (22)(23).

Las técnicas de imagen se pueden plantear como una alternativa diagnóstica en el manejo de los pacientes de urgencia, especialmente en los casos en los que el acceso a las pruebas PCR-RT esté limitado o exista sospecha clínico-radiológica frente a un falso negativo de la PCR. Más, es importante confirmar con nueva prueba de PCR-RT en el tiempo que se norma. No olvidar que la TC no tiene una buena especificidad, pudiendo generar falsos positivos o sobre diagnóstico, que puede precipitar en un exceso de hospitalizaciones.

Bibliografía

1. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* [Internet] 2020;46(2):357–60
2. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12098-020-03263-6>
2. Zu Z, Meng D, Peng X, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China. *Radiology*. 2020.
3. Jin Y, Cai L, Cheng Z, Cheng H, Deng T, Fan Y, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*. 2020;1–23
4. 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* [Internet]. 2020;395(10223):507–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
5. 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 Feb 15;395(10223):497–506
6. Luo J. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 2020;
7. Tingbo LIANG, CAI Hongliu, CHEN Yu, CHEN Zuobing, FANG Qiang, HAN Wei li, HU Shaohua L, Jianping, LI Tong, LU Xiaoyang, QU Tingting, SHEN Yi hong, SHENG Jifang WH, WEI Guoqing, XU Kaijin, ZHAO Xuehong, ZHONG Zifeng ZJ. Compiled According to Clinical Experience-Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. *Zhejiang Univ Sch Med*. 2020
8. Carlos Humberto Saavedra Trujillo CAAM, Solórzano CA, Ramos, Diana Carolina Medina Vergara, Erika Paola Caicedo GAR, Ojeda, Juan Sebastián Bravo Caro, María Alejandra Collazos PBA. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. *Asoc Colomb INFECTOLOGÍA*. 2020

9. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;2600(20):1–7
10. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;19:1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
11. Cheng† Y, Luo† R, Wang† K, , Meng Zhang, Zhixiang Wang LD, Junhua Li, Ying Yao SG, Gang Xu*. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID- 19 patients. medRxiv. 2020
12. Yang Xianghong, Sun Renhua CD. Diagnóstico y tratamiento de la neumonía por coronavirus nueva: no se puede descuidar la lesión renal aguda. *Chin Med J (Engl)*. 2020;4–7
13. Zhen Li, Ming Wu, Jiwei Yao, Jie Guo, Xiang Liao, Siji Song, Jiali Li, Guangjie Duan, Yuanxiu Zhou, Xiaojun Wu, Zhansong Zhou, Taojiao Wang, Ming Hu, Xianxiang Chen, Yu Fu, Chong Lei, Hailong Dong, Chuou Xu, Yahua Hu, Min Han, Yi Zhou, Hongbo Jia, Xiaowei JY. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. medRxiv. 2020;1–25
14. Liu J, Xu F, Zhou H, Wu X, Shi L, Lu R, et al. Expanded CURB-65 : a new score system predicts severity of community-acquired pneumonia with superior efficiency. *Nat Publ Gr* [Internet]. 2016;(February):1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep22911>
15. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19 : atención hospitalaria. Minist Sanid Gob España. 2020;1–21
16. Espa E, Aut C, Aut C. Guía básica de indicaciones de pruebas de imagen en la infección COVID-19. SERAM. 2020;19
17. Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N, (CCUSG) CCCUSG. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05996-6>
18. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Apr 6]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/lary.28692>
19. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Articles Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan , China : a descriptive study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;3099(20):1–10. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)

20. Tao Ai MD, PhD1*, Zhenlu Yang MD, PhD1*, Hongyan Hou, MD2 CZM, Chong Chen MD1, Wenzhi Lv3, Qian Tao, PhD4, Ziyong Sun MD2, Liming Xia MD P. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2019.
21. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave presuntamente causada por el nuevo coronavirus (2019-nCoV): Orientaciones. OMS. 2020; p. 1-9.
22. Turner R, Felton A, Kosak K, Kelsey D, Meschievitz C. Prevention of experimental coronavirus colds with intranasal alpha-2b interferon. *J Infect Dis*. 1986 ;(154): p. 443-447.

CAPÍTULO 6

Manifestaciones Clínicas en la Infección COVID-19

Dra. Ana María Gómez Jaramillo

Introducción

En la infección sintomática de COVID 19, la presentación clínica puede variar de leve a crítica. La manifestación clínica de una infección de las vías respiratorias inferiores, la neumonía, es la manifestación más grave de la infección por COVID-19 y puede abarcar un espectro amplio, desde un cuadro de manejo ambulatorio bajo estricta vigilancia, hasta progresar a una neumonía que requiera ingreso hospitalario. La neumonía COVID-19 que presenta criterios de insuficiencia respiratoria se presenta en hasta el 20% de pacientes, y estos necesitarán ser manejados en una unidad de cuidados intensivos (UCI).

Los estudios derivados de la población de Wuhan han establecido las características clínicas más comunes al comienzo de la enfermedad: fiebre, fatiga y tos (1). En cohortes de pacientes fuera de ciudad de Wuhan, el comportamiento clínico es similar. En una cohorte de 62 personas de la provincia de Zhejiang, solo 1 caso requirió asistencia de ventilación mecánica (2).

Presentación Clínica:

Incubación:

Se ha podido observar en distintas series clínicas que en promedio puede pasar de 4 a 5 días desde el contagio hasta el desarrollo de síntomas; aunque hay reportes que extienden este periodo hasta 11 a 14 días (97,5% de casos) (3).

Infección Asintomática:

No es claro el panorama de aquellos casos asintomáticos, y la causa de la ausencia de signos y síntomas clínicos. Este escenario resulta complejo dado a que en general, no se contemplan como casos sospechosos y no se los somete al tamizaje y se desconoce su prevalencia.

Los pacientes asintomáticos incluyen a aquellos que son pre – sintomáticos, es decir, individuos que terminarán presentando un cuadro compatible con COVID-19 en el transcurso del periodo de incubación. Hasta el momento se sabe que en varias series, hasta el 50% de los casos asintomáticos pueden tener una prueba molecular positiva para SARS-CoV-2 si estaban entre los casos sospechosos por un contacto (4). Tomando en cuenta los escasos resultados de estudios descriptivos, se ha podido observar que los portadores pre-asintomáticos fueron jóvenes (de 18 a 29 años) y la mayoría tendrían una evolución clínica con síntomas leves (5).

Por otra parte, la posibilidad de transmisión entre estos pacientes se ha documentado en distintos informes, con detección de cargas virales elevadas y viables en ambos escenarios, asintomáticos y pre-sintomáticos (6). No se puede aseverar el grado del riesgo de transmisión en la etapa asintomática. Se piensa que es mayor en la fase sintomática ya que concurre con mayor eliminación de aerosoles (7).

Infección sintomática:

Presentación inicial:

Los signos y síntomas de COVID-19 al inicio de la enfermedad varían. En un estudio que describió a 138 pacientes con neumonía por COVID-19 en Wuhan, se describieron las características clínicas más comunes al inicio de la enfermedad, que son consistentes con otras cohortes (Tabla 1) (1)(8).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de infección por COVID-19

Manifestaciones clínicas	% de presentación (N=138) (n)	UCI* % (n=36)	No UCI % (n=102)
Fiebre	98,6 (136)	36 (100)	100 (98)

Astenia	70 (96)	29 (80,6)	67 (65,7)
Tos seca	59,4 (82)	21 (58,3)	61 (59,8)
Anorexia	40 (55)	24 (66,7)	31 (30,4)
Mialgias	35 (48)	12 (35,3)	36 (35,3)
Disnea	31 (43)	23 (63,9)	20 (19,6)
Producción esputo	27 (37)	8 (22,2)	29 (28,4)
Odinofagia	24 (24)	12 (33,3)	12 (11,8)
Diarrea	10,1 (14)	6 (16,7)	8 (7,8)
Nausea	10,1 (14)	4 (11,1)	10 (9,8)
Vértigo	9,4 (13)	8 (22,2)	5 (4,9)
Cefalea	6,5 (9)	3 (8,3)	6 (5,9)
Dolor abdominal	3 (5)	3 (8,3)	0 (0)
Vómito	5 (3,6)	3 (8,3)	2 (2,0)

*UCI unidad de cuidados intensivos. **Tomado de:** Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020.

De todas las series observacionales, se puede agrupar a los síntomas iniciales entre los siguientes (5)(9)(10):

- Fiebre (83–99%)
- Tos (59–82%)
- Fatiga (44–70%)
- Anorexia (40–84%)
- Falta de aliento (31–40%)
- Producción de esputo (28–33%)
- Mialgias (11–35%)

Síntomas asociados:

Síntomas gastrointestinales. –

Se ha informado sobre síntomas no respiratorios que pueden estar presentes a lo largo del cuadro. Estas manifestaciones clínicas en la mayoría de series se presentaron en menos del 10% de pacientes, e incluyen síntomas gastrointestinales (11). Sin embargo, al momento existe un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico en 204 pacientes que tenían la infección COVID-19 confirmada, de los cuales, 99 casos (49%) tuvieron síntomas digestivos entre sus molestias iniciales. Los síntomas gastrointestinales fueron: anorexia (83,8%), diarrea (29,3%), vómitos (0,8%) y dolor abdominal (0,4%) (12). Tomando en cuenta la fisiopatología conocida del SARS-CoV-2 y su

afinidad por el receptor ECA-2 en la vía respiratoria, esta diana también se distribuye a lo largo del tracto gastrointestinal, y el virus podría replicarse en este epitelio.

Además de los casos puntuales que se ha mencionado, al momento existe un metaanálisis en etapa de pre aprobación que concluye que el 17,6% de los pacientes con COVID-19 confirmado tenían síntomas gastrointestinales, y se detectó ARN del virus en muestras de heces en el 48.1% (13). Así, se ha planteado la posibilidad de transmisión del SARS-CoV-2 a través de trasplantes de microbiota fecal, por lo que la FDA ha dado nuevas recomendaciones sobre las medidas de seguridad adicionales que deben tomarse en este procedimiento para reducir el riesgo (14).

Síntomas del Sistema Nervioso Central (SNC).-

Las descripciones de los pacientes de Estados Unidos (EUA) han enmarcado ciertas particularidades de la presencia de síntomas neurológicos asociados a la infección COVID-19. Estos síntomas pueden incluir encefalopatía atáxica, eventos cerebrovasculares, mielitis, encefalitis, entre otros. Entre los reportes de Estados Unidos, el caso de un paciente con un presunto cuadro de encefalopatía hemorrágica necrotizante, en el contexto de un cuadro respiratorio con una prueba confirmatoria para SARS-CoV-2, llamó la atención.

Esta rara complicación se ha asociado previamente a otras infecciones virales. En este caso en particular, el líquido cefalorraquídeo (LCR) no fue analizado debido a una punción lumbar traumática y no se realizó un estudio molecular para la búsqueda de SARS-CoV-2 en el mismo. Sin embargo, es importante anotar que el LCR fue negativo para otros virus (Herpes simple, Herpes Zoster y virus del Nilo) (15). Considerando la gran similitud entre el SARS-CoV y el SARS-CoV-2, queda por aclarar si este último tiene la capacidad de invadir el SNC como el SARS-CoV. La ruta exacta por la cual el SARS-CoV ingresa al SNC todavía no se conoce, sin embargo, las vías hematógica o linfática no parecen estar asociadas a esta diseminación en vista que se ha encontrado presencia de virus en nervios periféricos, siendo esta la ruta que se invadiría primero (16)(17).

Si se considera la fisiopatología descrita, se puede explicar los reportes de anosmia y disgeusia en los pacientes con COVID-19 de un estudio realizado en Italia. Analizaron la frecuencia de manifestaciones neurológicas en una cohorte de 214 pacientes con COVID-19 confirmados y se

identificó la presencia de anosmia en 11 (5,1%) y disgeusia en 12 (5,6%) pacientes. Esta presentación en particular podría estar presente al inicio de la enfermedad con fiebre de leve grado según lo que concluyen los investigadores (18).

Síntomas del Sistema Cardiovascular. –

El síndrome respiratorio agudo severo que provoca el SARS-CoV-2 parece afectar el miocardio de tal manera que puede provocar miocarditis y los subsecuentes trastornos en la conducción (arritmias) e insuficiencia cardíaca aguda. Reportes de autopsias han notificado la infiltración del miocardio por células inflamatorias mononucleares en el intersticio (19). Adicionalmente, se ha establecido que la elevación de troponinas es un indicador de mal pronóstico y se lo incluye en los criterios de gravedad y mal pronóstico (20).

Sobre la sintomatología cardiovascular existen múltiples cohortes descriptivas; así, en una muestra de 416 pacientes hospitalizados por COVID-19 confirmados, el 20% de los pacientes tuvo una lesión isquémica cardíaca. Se debe recalcar que los pacientes que presentaron isquemia cardíaca tenían un mayor riesgo cardiovascular y además concurren con una mayor incidencia de SDRA (58.5% vs 14,7%; $P < .001$) y una mayor tasa de mortalidad (51.2% vs 4.5%; $P < .001$) que aquellos sin lesión cardíaca (21).

La explicación fisiopatológica de la lesión miocárdica se basa en la hipótesis de que el SARS-CoV-2 infecta las células huésped a través de ACE2, mientras que también causa daños al miocardio directamente, aunque los mecanismos específicos de esta última injuria son inciertos (22).

Síntomas relacionados a la hemostasia. -

Tomando como referencia al SARS nuevamente, en la epidemia del 2003 se describieron varias cohortes de pacientes graves que desarrollaron distintos trastornos de la coagulación. Así, por ejemplo, en un estudio las complicaciones hematológicas del SARS estuvieron presentes en el 63% de los casos y demostraron elevaciones transitorias del tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), y tiempos de protrombina (TP) normales y ninguna elevación del DD. De estos pacientes,

un 2,5% desarrollaron coagulación intravascular diseminada (CID) con la consecuente alta mortalidad (23).

En cuanto a los pacientes con COVID-19, se puede revisar las primeras descripciones clínicas hechas en Wuhan. En una investigación que incluyó 183 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada, se determinó los valores de TP), TTP, DD, fibrinógeno cada 72 horas.

El 71,4% de los fallecidos y el 0,6% de los sobrevivientes mostraron evidencia de CID en un promedio de 4 días de evolución. Los autores concluyeron que el CID puede ser severo en la neumonía COVID-19 e indicar un mal pronóstico (24). Cabe recalcar que más del 40% de los individuos estudiados tenían múltiples comorbilidades lo que puede alterar los resultados de los laboratorios.

La evidencia más contundente sobre los trastornos de la coagulación más severos en COVID-19 proviene de un estudio que compara el comportamiento de los valores de DD y la respuesta a la terapia anticoagulante en una muestra de pacientes COVID-19 (499 casos) y los compara con un grupo retrospectivo de SARS (104 casos). La mortalidad a 28 días fue el doble para el grupo COVID-19 (29,8% vs 15.4% $P = 0.003$), así como mayores fueron los valores de DD (32,8% vs 52% $P = 0.017$) y mejor fue la respuesta a la terapia anticoagulante en el grupo infectado por SARS-CoV-2 (25).

Signos y síntomas en la piel. -

Los casos de COVID-19 se caracterizan por fiebre y síntomas respiratorios como hemos visto; y existirían múltiples manifestaciones más o menos comunes de otros órganos. En Italia se realizó la primera descripción de 88 pacientes con COVID-19 y hallazgos cutáneos al examen físico. El 20,4% de los casos presentó distintas lesiones primarias a manera de erupción eritematosa (14 pacientes), urticaria generalizada (3 pacientes) y vesículas similares a la varicela (1 paciente); siendo el tronco el lugar de distribución más común (26).

Signos y síntomas hepáticos. –

El daño hepático en pacientes con infecciones por CoV podría ser causado directamente por la infección viral de las células hepáticas. Ambos virus, tanto el SARS-CoV-2 y SARS-CoV se unen al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) para ingresar a la célula objetivo, el mismo que predomina en el tracto respiratorio superior y el tejido pulmonar. Sin embargo, estudios histopatológicos en pacientes con SARS han reportado la presencia del virus en el tejido hepático, aunque en títulos bajos, hallazgos que no existen en MERS (27).

Los receptores ECA-2 estarían ubicados principalmente en los conductos biliares. Un estudio que evaluó la expresión específica de ECA-2 en tejidos hepáticos sanos utilizando datos de secuencia única de ARN de células de dos cohortes independientes, identificó la expresión específica en los colangiocitos. Estos resultados podrían sustentar los reportes de elevación de los valores de Gamma-glutamil transferasa (GGT) al igual que los niveles de fosfatasa alcalina (FA) en más del 50% de casos en algunas series (28). Se puede concluir entonces que la infección por SARS-CoV-2 no es directa a los hepatocitos, por lo que la elevación de aminotransferasas, específicamente la AST (aspartato aminotransferasa) podría estar en relación a una lesión inducida por fármacos, sepsis e hipoxemia entre otros factores de injuria hepática (29).

Síntomas y signos renales. –

Aquellos pacientes con una infección confirmada COVID-19 pueden presentar una lesión renal aguda (LRA) como parte de la evolución de la enfermedad. Si se revisan los datos descriptivos de las series de Wuhan, se ha informado de LRA en el 25 al 29 % de los pacientes que estaban gravemente enfermos o que fallecieron (30)(31). Es comprensible que la LRA pueda presentarse en los pacientes con una infección crítica COVID-19, sin embargo, se ha encontrado en distintos estudios que el parénquima renal podría ser una diana específica del SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 induce a LRA debido a una acción directa del virus en los túbulos renales humanos induciendo daño tubular agudo. Los virus no solo tienen citotoxicidad directa, también inducen al reclutamiento de macrófagos CD68 + junto con la deposición del complemento C5b9 que median la injuria tubular (32). Los hallazgos mencionados se han encontrado en cortes histopatológicos de pacientes críticamente enfermos; sin embargo, se debe añadir que la LRA también estaría dada por

la tormenta de citoquinas y la respuesta inmune mal adaptada de ciertos individuos, y los distintos grados de isquemia en el contexto de la disfunción multiorgánica (33).

La expresión clínica de este daño renal se ha descrito en distintas cohortes. La prevalencia de signos de insuficiencia renal aguda (hematuria, proteinuria y alteración de azoados) en pacientes hospitalizados con COVID-19 se describe en una serie amplia de 710 pacientes de Wuhan. En este reporte luego del ajuste de los factores de confusión se encontró: proteinuria en el 44% de los pacientes, hematuria en el 26.9%, creatinina y nitrógeno ureico elevado en 15.5% y 14.1% respectivamente. El análisis de Kaplan-Meier demostró que los pacientes con LRA tuvieron un mayor riesgo de muerte intrahospitalaria (34).

Categorías clínicas:

La cohorte más grande descrita en Wuhan fue de 44,000 personas con COVID-19, de la cual se ha derivado la caracterización de la severidad de la infección. En este estudio, todas las muertes ocurrieron entre los pacientes con enfermedad crítica y la tasa de letalidad entre los pacientes con enfermedad crítica fue del 49%. Estas categorías se recogen en los lineamientos del CDC (35):

- 1. Infección Leve a moderada:** Síntomas leves hasta neumonía leve. 81% de los casos
- 2. Infección Grave:** Disnea, hipoxia o > 50% de afectación pulmonar en las imágenes. 14% de los casos.
- 3. Infección crítica:** Insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica. 5% de los casos.

La OMS ha definido los síndromes clínicos según la severidad de la enfermedad, basándose en las cohortes más grandes descritas en China (36). Así se propone la siguiente clasificación que tiene correlación con la planteada por la CDC; sin embargo, la OMS plantea un detalle más amplio de los criterios clínicos e incluye las definiciones de sepsis y choque séptico ya conocidas:

Tabla 2. Síndromes Clínicos asociados a la infección COVID-19 planteados por la OMS y su equivalencia con las categorías de CDC

Categorías CDC	Síndromes clínicos OMS	Criterios Clínicos OMS
Infección Leve (Síntomas leves hasta neumonía leve)	Enfermedad Leve	Síntomas inespecíficos: (Adulto) fiebre, fatiga, tos (con o sin producción de esputo), anorexia, malestar, dolor muscular, dolor de garganta, disnea, congestión nasal o dolor de cabeza. Raro: diarrea, náuseas y vómitos. Ancianos, inmunodeprimidos y embarazadas pueden presentar síntomas atípicos.
	Neumonía leve	Adulto con neumonía , pero sin signos de gravedad y sin necesidad de oxígeno suplementario.
Infección Grave (Disnea, hipoxia o > 50% de afectación pulmonar en las imágenes)	Neumonía Grave	Adolescente o adulto: fiebre o sospecha de infección respiratoria, más uno de los siguientes: Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min; grave dificultad respiratoria; o SpO2 ≤ 93% en aire ambiente.
Infección crítica (insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica)	Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA)	Adultos - Inicio: 1 semana de clínica respiratoria nueva o que empeoran. Imagen de tórax: opacidades bilaterales, no completamente explicadas por sobrecarga de volumen, lobular o pulmonar colapso o nódulos. Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Se necesita evaluación objetiva para excluir la causa hidrostática de infiltrados/edema si no hay un factor de riesgo presente.
		Deterioro de la oxigenación en adultos: <ul style="list-style-type: none"> - SDRA leve: 200 mmHg <PaO2 / FiO2a ≤ 300 mmHg (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH2O, o sin ventilación) - SDRA moderado: 100 mmHg <PaO2 / FiO2 ≤ 200 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH2O, o sin ventilación) - SDRA grave: PaO2 / FiO2 ≤ 100 mmHg (con PEEP ≥ 5 cmH2O, o sin ventilación) - Cuando PaO2 no está disponible, SpO2 / FiO2 ≤ 315 sugiere SDRA (incluso en pacientes no ventilados)
No incluido en CDC	Sepsis	Adultos: disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección sospechada o comprobada. Los signos de disfunción orgánica incluyen: estado mental alterado, taquipnea, hipoxemia, oliguria, taquicardia, extremidades frías o presión arterial baja, manchas en la piel o evidencia de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, lactato alto o hiperbilirrubinemia.
No incluido en CDC	Choque séptico	Adultos: hipotensión persistente a pesar de la reanimación volumétrica, que requiere vasopresores para mantener una PAM ≥ 65 mmHg y nivel de lactato sérico > 2 mmol / L.

Adaptado de: Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507-13. 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. Epub 2020/02/08.

Progresión de la Enfermedad:

Entre los pacientes que desarrollan enfermedad grave, el tiempo medio hasta la aparición de disnea varía de 5 a 8 días, mientras que la mediana del tiempo hasta el SDRA puede variar entre 8 a 12

días (1)(8). Conocer esta evolución es importante para los clínicos ya que se puede esperar un deterioro inesperado luego de la primera semana de la infección. El porcentaje de pacientes que progresa varía según las cohortes, sin embargo, estaría entre un rango del 26% al 32% (2) .

De aquellos casos que ingresan a UCI, hasta un 67 al 85% puede desarrollar un SDRA grave (4)(5)(6)(8)(11). La mortalidad entre los pacientes ingresados en la UCI varía del 39% al 72% según el estudio (5)(8)(10)(11). La mediana de la duración de la hospitalización entre los sobrevivientes se ha descrito entre 10 a 13 días (2)(9).

Factores de riesgo de infección COVID-19 grave

Entre los factores de riesgo establecidos para el desarrollo de SDRA y el consecuente mal pronóstico en al menos el 40% de los casos se encuentran: edad mayor de 65 años, diabetes mellitus e hipertensión (37). Debe aclararse que, aunque la edad avanzada se identifica como un factor de riesgo para una infección grave, las personas jóvenes y de mediana edad también pueden presentar un cuadro crítico. Las descripciones hechas hasta ahora de los pacientes de China han determinado que casi el 90% de los pacientes tenían entre 30 y 79 años (cohorte de 44,500 casos) (35).

Además de la DM y la HTA, distintas enfermedades crónicas no transmisibles que se han asociado como un factor de riesgo de COVID-19 grave y desarrollo de complicaciones de la infección. Así varias guías clínicas y la CDC han reconocido las siguientes patologías como escenarios de riesgo alto (38)(39):

Tabla 3. Comorbilidades crónicas asociadas a un mayor riesgo de infección severa COVID-19 y desarrollo de complicaciones

Condición	Enfermedades asociadas
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Enfisema y bronquitis crónica
Cardiopatías	Congénitas, enfermedad coronaria, cardiomiopatías, post quirúrgico de cirugía cardíaca.
Hipertensión pulmonar	Todas sus variantes
Enfermedad renal crónica	Con o sin tratamiento dialítico
Neumopatías crónicas	Fibrosis quística, displasia broncopulmonar, asma grave, portadores de traqueotomía, oxigenoterapia domiciliaria
Obesidad severa	IMC mayor 35

Pacientes confinados	Personas que vivan en residencias de cuidados crónicos
Inmunocompromiso	Inmunodeficiencia primaria, trasplantes de órganos sólidos, VIH con CD4+ bajos, uso crónico de corticosteroides, cáncer en tratamiento, uso de otros fármacos inmunobiológicos
Enfermedad hepática	Cirrosis
Malnutrición	Desnutrición severa

Adaptado de: Documento técnico Manejo clínico del COVID-19 : tratamiento médico. España. 2020;1–23. 39. Disease C. Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers Dis Control Prev [Internet]. 2020;2019:2019–21.

El Hospital General de Massachusetts ha sugerido factores adicionales que pueden considerarse de riesgo de progresar a infección grave; por lo que el clínico debe estar atento a los siguientes parámetros con los cuáles puede categorizar al paciente (Tabla 4) (40):

Tabla 4. Categorías de los factores de riesgo. Hospital General de Massachusetts

Epidemiológica - Categoría 1	Signos vitales – Categoría 2	Laboratorio – Categoría 3
Edad > 55 años	Frecuencia respiratoria > 24 /min	Dímero-D > 1000ng/mL
Diabetes Mellitus	Frecuencia cardiaca > 125 lpm/min	CPK > 2 veces del límite superior
Hipertensión y alto riesgo cardiovascular	Spo ₂ < 90% al aire ambiente	LDH > 245 U/L
Immunosupresión y uso de medicamentos biológicos		Elevación de Troponinas
Pacientes portadores de VIH independiente del conteo de CD4 +		Linfopenia count < 0.8
		Ferritina > 300ug/L

Adaptado de: Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance. Version 1.0 3/17/2020 4:00PM.

La presente tabla recomendada en el documento presentado por el Hospital de Massachusetts fue desarrollado por la división de Enfermedades Infecciosas en conjunto con los departamentos de apoyo; el mismo se encuentra en continua actualización.

Valoración de la severidad (escalas de gravedad)

Según los síndromes clínicos que componen el espectro de la infección COVID-19, es importante determinar objetivamente a aquellos pacientes que necesitarán un manejo intrahospitalario, tanto por la severidad de los síntomas y signos, así como el riesgo de complicaciones. En este sentido, no existe un consenso sobre cuál es la mejor escala y/o score de severidad a usarse en COVID-19. Es importante mencionar que al tratarse de una infección viral que se manifiesta como neumonía, varias guías clínicas han extrapolado el uso de las escalas usadas en la neumonía comunitaria.

Así, el consenso Colombiano sobre el manejo clínico de COVID-19, propone la utilización de la escala CURB-65 para evaluar a los pacientes con signos y síntomas de neumonía. Esta escala tiene algunas particularidades que la hacen potencialmente adecuada para ser tomada en cuenta en la evaluación inicial y para la toma de decisiones en COVID-19 (41). El puntaje CURB-65 se basa en cinco factores fácilmente medibles de los cuales se deriva su nombre:

Tabla 5. Significado de los parámetros evaluados en la escala CURB-65 y su puntaje.

Inicial	Descripción	Puntaje
C	Confusión: basada en una prueba mental específica o una nueva desorientación hacia la persona, el lugar o el tiempo.	1
U	Urea: nitrógeno ureico 7 mmol / L (20 mg / dL)	1
R	Respiración: Frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones / minuto	1
B	Del inglés Blood Pressure: PA; sistólica <90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg	1
65	Edad mayor de 65 años	1

Elaborado por: Ana María Gómez MD

Entre los 718 pacientes (edad media 64) en la cohorte de derivación de CURB-65, la mortalidad a 30 días fue de 0.7, 2.1, 9.2, 14.5 y 40% para 0, 1, 2, 3 o 4 puntos, observándose hallazgos similares en la cohorte de validación separada. Cuando se combinaron las dos cohortes, la tasa de mortalidad fue de 0.6% con 0 factores (1 de 173 pacientes) y 1.7% con 1 factor (4 de 241 pacientes).

Aunque basado en un tamaño de muestra relativamente pequeño, los autores han sugerido que los pacientes con un puntaje CURB-65 de 0 a 1 probablemente podrían ser tratados como pacientes ambulatorios, aquellos con un puntaje de 2 deberían ser ingresados en el hospital y aquellos con un puntaje de 3 o más deben recibir atención en UCI (42). La escala del CURB-65 puede compararse con la de PSI (pneumonia severity index), ya que el grupo de mayor riesgo expone la misma mortalidad que la clase III de este último. Existe una versión simplificada (CRB-65), que no requiere pruebas de urea en sangre.

Se puede concluir entonces, que la escala CURB-65 toma en cuenta los signos y síntomas de fallo respiratorio e inestabilidad hemodinámica junto al parámetro de edad (mayor a 65 años), todos estos se incluyen en los criterios descriptivos de los síndromes clínicos en COVID-19, de ahí su utilidad para objetivizar la decisión clínica de manejo intra hospitalario.

Diagnóstico diferencial:

La neumonía por COVID-19 presenta un cuadro clínico que puede ser indistinguible de otras neumonías virales, por lo que estos virus deben estar en el diagnóstico diferencial e incluyen: influenza, parainfluenza, adenovirus, virus sincitial respiratorio, rinovirus, metapneumovirus humano, SARS, etc. Es importante mencionar que la coinfección es una posibilidad, como lo describieron algunos informes de Italia y China. El patógeno más común en la coinfección fue el virus de la influenza (H1N1, H3N2), el rinovirus y el virus sincitial respiratorio (A/B). En contraste, la coinfección bacteriana fue infrecuente (43) (44).

Seguimiento clínico:

No existe una sola medida exacta para determinar que un paciente va a tener una mala evolución, sin embargo, como hemos descrito previamente, son varios los factores de riesgo tanto clínicos como de laboratorio (Tabla 3) deberían tomarse en cuenta en conjunto durante el seguimiento de un paciente hospitalizado. En la búsqueda de una forma objetiva de calificar la evolución de un paciente, existe la Escala Temprana (Early Scale) propuesta por el centro docente West China Hospital que se ha basado en la observación de los pacientes atendidos durante la pandemia (45).

Esta escala propone dar una puntuación de acuerdo a los parámetros clínicos del paciente con el objetivo del reconocimiento temprano de aquellos pacientes que progresen a una enfermedad grave y necesiten ingreso a una UCI. Los pacientes se dividen en cuatro categorías de riesgo según la puntuación: baja, mediana, alta y excepcional (Tabla 6 y 7).

Tabla 6. Escala temprana de alerta en pacientes infectados COVID-19

Parámetro	Puntaje						
	3	2	1	0	1	2	3
Edad				< 65			>65
Frecuencia respiratoria (FR)	< 8		9-11	12-20		21-24	>25
Saturación de Oxígeno (SatO2)	<91%	92-93	94-94	>96			
Oxígeno (O2) suplementario		SI		NO			

Presión arterial sistólica (PAS)	<90	91-100	101-110	111-219			>220
Frecuencia cardíaca (FC)	<40		41-50	51-90	91-110	111-130	>131
Conciencia				Alerta			Letargia, confusión, coma
Temperatura	<35		35.1-36	36.1-38	>38.1-39	>39.1	

Tabla 7. Escala temprana de alerta COVID-19

Puntaje	Riesgo	Nivel de alerta	Monitoreo	Respuesta Clínica	Solución
0	/		Cada 12/horas	Rutinaria	/
1-4	Bajo	Amarillo	Cada 6/horas	Junto a la Cama enfermera	Monitoreo rutinario vs monitoreo continuo / Informar al médico
5 -6 o 3 en un parámetro	Medio	Naranja	Cada 1-2/horas	Junto a la Cama enfermera informa al médico	Ajustar plan de tratamiento. Equipo crítico de rápida respuesta debe ser consultado
>7	Alto	Rojo	Continuo	Junto a la Cama enfermera / informar al equipo crítico de alta respuesta	Interconsulta inmediata al equipo crítico de alta respuesta
>7	Alto	Negro	Continuo	Pacientes con enfermedades crónicas en etapa terminal en agonía (daño cerebral severo, falla multiorgánica, cirrosis o neumopatía terminal, tumores metastásicos, etc. Ingreso a UCI bajo consenso clínico	

FR: frecuencia respiratoria, FC: frecuencia cardíaca, Sat)2: saturación de oxígeno, PA: presión arterial

Adaptado de: Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(2):357–60.

Pronóstico:

Según la OMS la tasa de letalidad en China varió de 5,8% a 0,7%. Las muertes fueron principalmente en pacientes con enfermedades crónicas (enfermedad cardiovascular, DM, enfermedad pulmonar crónica, HTA y cáncer) y los ancianos (36).

Conclusiones sobre el diagnóstico integral en COVID-19

Como se ha revisado hasta el momento, la infección COVID-19 tiene un espectro clínico amplio, desde la infección asintomática hasta la necesidad de cuidados intensivos por un cuadro crítico. El diagnóstico oportuno es fundamental, tanto desde el punto de vista individual como por la

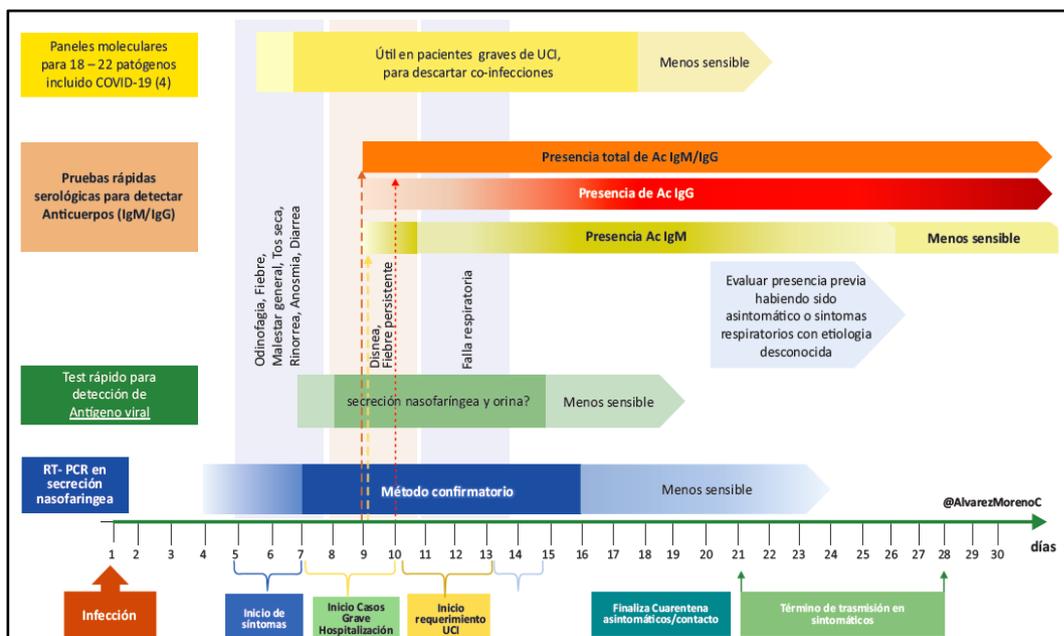
contención de la pandemia, la pertinencia de pruebas diagnósticas y la identificación de la población en riesgo de complicaciones.

Por lo que la identificación y diagnóstico de los pacientes se puede basar en 4 pilares fundamentales:

1. Contexto epidemiológico.
2. Cuadro clínico sugerente de infección COVID-19.
3. La confirmación de la infección mediante la identificación del virus por pruebas moleculares.
4. Imágenes sugestivas en TAC de neumonía por SARS-CoV-2.

Para orientar en el diagnóstico, el siguiente gráfico propuesto por el Consenso Colombiano plantea una línea de tiempo, en la que relaciona el tiempo de evolución de la enfermedad y la pertinencia de las pruebas diagnósticas (41).

Figura 1. Historia Viral e Inmunológica de la Infección SARS-CoV-2/COVID-19



Tomado de: Buitrago A, et al. 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. IV Diagnóstico de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. Infectio. 2020;(24):16.

Bibliografia

1. 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 - J Am Med Assoc.* 2020;1–9.
2. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med [Internet].* 2020;1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32167524>
3. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med.* 2020;2019.
4. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(10):1–5.
5. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Ling L. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis.* 2020;2(Xx Xxxx):1–5.
6. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, James A, Taylor J, Spicer K, et al. Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility —. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):377–81.
7. Li R, Pei S, Chen B, Song Y, Zhang T, Yang W, et al. Substantial undocumented infection facilitates the rapid dissemination of novel coronavirus (SARS-CoV2). *Science (80-).* 2020;3221(March):eabb3221.
8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497–506.
9. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet].* 2020;19:1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
10. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ.* 2020;368(January):1–7.

11. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January).
12. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J gastrology*. 2020;Pre-proof.
13. Cheung KS, Hung IF, Chan PP, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from the Hong Kong Cohort and Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32251668>
14. Good E, Practice C. Guidance for Industry Guidance for Industry. *Fed Regist* [Internet]. 2004;505(September):79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20978363>
15. Poyiadji N, et al. COVID-19 associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI features. *Images in Radiology*. Preprint. 0:0. Available from: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020201187?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
16. 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(15):7264–75.
17. 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(8):1089–96.
18. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope*. 2020;1–4.
19. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol*. 2020;10:1–10.
20. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2020;1307800.
21. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;1–8.

22. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 2020; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
23. Wong RSM, Wu A, To KF, Lee N, Lam CWK, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: Retrospective analysis. *Br Med J*. 2003;326(7403):1358–62.
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;(February):844–7.
25. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;3–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32246317>
26. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2020;0–1.
27. Alsaad KO, Hajeer AH, Al Balwi M, Al Moaiqel M, Al Oudah N, Al Ajlan A, et al. Histopathology of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection – clinicopathological and ultrastructural study. *Histopathology*. 2018;72(3):516–24.
28. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(May):428–30.
29. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *bioRxiv* [Internet]. 2020;2020.02.03.931766. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/biorxiv/early/2020/02/04/2020.02.03.931766.full.pdf>
30. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
31. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
32. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv*. 2020;2:2020.03.04.20031120.

33. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and Kidney Failure in the Acute Care Setting: Our Experience From Seattle. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638620306181>
34. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.02.18.20023242. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.18.20023242v1>
35. Medical Association A. Covid-19 *Jama*. 2019;2019.
36. Who W. WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng. 2020;1–21.
37. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, Xu KJ, Ying LJ, Ma CL, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: Retrospective case series. *BMJ*. 2020;368(January):1–7.
38. Documento técnico Manejo clínico del COVID-19 : tratamiento médico. 2020;1–23.
39. Disease C. Evaluating and Testing Persons for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Centers Dis Control Prev* [Internet]. 2020;2019:2019–21. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fclinical-criteria.html
40. Ginsberg LE. “If clinically indicated:” Is it? *Radiology*. 2010;254(2):324–5.
41. Buitrago A, et al. 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 concenso de expertos e informadas en la evidencia. IV Diagnóstico de los casos de infección por SARS-CoV-2/COVID-19. *Infectio*. 2020;(24):16.
42. Aujesky D, Auble TE, Yealy DM, Stone RA, Obrosky DS, Meehan TP, et al. Prospective comparison of three validated prediction rules for prognosis in community-acquired pneumonia. *Am J Med*. 2005;118(4):384–92.
43. Bordi L, Nicastri E, Scorzolini L, Di Caro A, Capobianchi MR, Castilletti C, et al. Differential diagnosis of illness in patients under investigation for the novel coronavirus (SARS-CoV-2), Italy, February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(8):2–5.
44. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):1–8.
45. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic:

preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(2):357–60. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05954-2>

CAPÍTULO 7

Tratamiento

Dra. Rosa Nohemí Terán Terán

Dra. Kahtya Verónica Suaste Pazmiño

Hasta el momento, el tratamiento de un paciente con SARS-COV2 depende del cuadro clínico y por lo tanto de su severidad; desde el tratamiento sintomático con antipiréticos en los casos leves que se tratan de forma ambulatoria, hasta los casos graves que requieren del manejo en servicios de terapia intensiva y ventilación asistida. Tanto para la clasificación de la severidad como para el tratamiento de sostén y de complicaciones, recomendamos seguir los criterios de las guías de la OMS (18). En este capítulo se analizarán las posibles opciones terapéuticas específicas para esta infección y las recomendaciones en concordancia.

Partimos de que no existen tratamientos específicos para el COVID-19; la medida más importante contra esta enfermedad es la prevención y, cuando la misma se presenta; es el diagnóstico precoz, el reconocimiento del grado de severidad y las condiciones clínicas del paciente que nos plantean las posibilidades terapéuticas en función de su comportamiento y su pronóstico.

Muchas de las terapias se han basado en experiencias previas en el SARS y en el MERS. Se han planteado varias terapias, ninguna de las cuales cuentan con certeza y calidad altas en la evidencia científica y, será el juicio clínico del médico, el estado clínico del paciente y las crecientes experiencias, las que permitan tomar las decisiones terapéuticas más convenientes.

Ni la excesiva confianza en una terapia de eficacia no suficientemente demostrada, ni el escepticismo, nos orientarán a tomar alternativas acertadas para el paciente. Será nuestra responsabilidad como profesionales de la salud; que, buscando las mejores posibles terapias, cuidando de no dañar, intentando aliviar, individualizando los casos y aprendiendo de experiencias de otros países, lo que nos conduzca a que tomemos las mejores decisiones.

Vale la pena tomar en cuenta que si bien el primer principio de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) nos dice que las decisiones clínicas óptimas requieren del conocimiento de la mejor evidencia disponible. El tercer principio hace referencia a que la sola evidencia nunca es suficiente para tomar decisiones, que siempre hay que tomar en cuenta el balance entre beneficios y riesgos, la carga asociada y los costos que conlleva una decisión, tomando en cuenta los valores y preferencias de cada persona y cada contexto (2).

A continuación, se describen algunos de los estudios que sustentan el uso o no de las opciones terapéuticas descritas al momento.

Inmunomoduladores e Inmunoestimulantes

Interferón (INF)

Forman parte de la respuesta innata a las infecciones virales. El INF tipo I (α y β) inhiben la replicación del CoV en especies animales y humanos (3)(4). En estudios in vitro, se ha demostrado que la transcripción del interferón es inhibida en las células infectadas por COVID-19, por lo cual ha sido aprobado como antiviral (5). Se ha observado en cultivos un efecto citopático en determinados subtipos: INF β 1b, α -n1, α -n3, α de leucocitos humanos (6).

También se ha reportado que el INF- α 2b pegilado recombinante utilizado para el tratamiento de Hepatitis C crónica protege a los neumocitos-1 de macacos contra la infección de CoV (7)(8). En vivo, se ha observado que este medicamento dado vía intravenosa 3 días luego de la infección reduce la replicación viral y por ende el daño pulmonar. (9) Por lo que se considera que el INF puede ser usado para el tratamiento de COVID-19.

Existen varios estudios en especies de CoV, como los realizados por Stockman LJ et al, Falzanaro et al y entre otros, han demostrado eficacia en el uso de interferón recombinante junto con ribavirina, en pacientes con MERS y SARS (10)(11)(12)(13)(14).

Sin embargo, los datos son discordantes. Arabi YM et al, en 2019 al realizar un estudio observacional multicéntrico de pacientes críticamente enfermos con infección por MERS-CoV, en

quienes se utilizó terapia con interferón y ribavirina; no observaron disminución de la mortalidad o reducción del aclaramiento viral (15).

Al momento, en cultivos celulares de estudios clínicos no publicados aún, se ha observado que el INF- β inhibe al SARS-CoV-2 (16).

- Dosis recomendada: INF α 5 millones UI por aerosol inhalado cada 12 horas al día (16).

Gammaglobulina Intravenosa (Ig IV)

Inmunomodulador que fue utilizado ampliamente durante la epidemia de SARS en el 2003, sin embargo, se observó que un tercio de los pacientes críticos presentaron tromboembolia pulmonar (TEP), que se consideró secundario a la hiperviscosidad debida a este medicamento y al estado de hipercoagulabilidad que produce el SARS (9)(17).

Se han realizado varios reportes en series de casos de personas con COVID-19, pero los datos de eficacia aún son limitados, esto se debe a la ausencia de títulos adecuados de Ac neutralizantes, por lo que la IgIV estándar puede no tener un efecto biológico en COVID-19. Aunque se debe considerar su efecto inmunomodulador (18).

Plasma convalescente

Dicho plasma se obtiene de los pacientes recuperados de COVID-19, lo cual se sugiere como un tratamiento potencial que puede dar inmunidad pasiva con Ac neutralizantes específicos para COVID-19 (contra proteína Spike). Este tratamiento se ha empleado antes en otras infecciones virales como en la epidemia de SARS, influenza H1N1 y MERS (11)(19)(20)(21).

En un trabajo realizado en pacientes con infección por MERS-CoV mostró que los sueros de pacientes que se recuperaban de la infección, no contenían suficientes Ac para uso terapéutico (22).

En un meta-análisis de estudios observacionales que utilizaron inmunoterapia pasiva para el tratamiento de infecciones respiratorias agudas severas virales observó que este plasma estuvo asociado con disminución de la mortalidad (Odds ratio - OR 0.25, IC 95% 0.14-0.45) (23).

Se ha reportado que puede ser eficaz en quienes tienen enfermedad respiratoria aguda severa; lo cual fue probado previamente en pacientes con influenza H1N1, reportándose que el riesgo relativo de muerte fue menor con este tratamiento. La purificación tecnológica de la sangre para remover los factores inflamatorios, eliminar la tormenta de citoquinas, corregir los desequilibrios electrolíticos y mantener el equilibrio ácido-base, ha sido considerada una medida que provoca mejoría clínica del paciente y de la saturación de oxígeno (24).

En la epidemia producida a finales del 2019 en China, este tratamiento fue utilizado en algunos pacientes, aún no se obtienen datos precisos de su efectividad y seguridad (25). En una serie de casos de 5 pacientes críticamente enfermos con COVID-19 y SDRA recibieron plasma convalescente mediante 2 transfusiones consecutivas de 400ml en total de plasma que contenía Ac específicos para SARS-CoV-2 en títulos mayores de 1:1000. Observándose que en 3 días la temperatura corporal se normalizaba en 4 de 5 pacientes, el score de SOFA disminuía y la PAFI aumentaba dentro de 12 días. Este efecto se cree es secundario a que los Ac policlonales neutralizantes frenan la entrada y replicación del virus y por consecuencia disminuir la cascada inflamatoria (26).

La recolección del plasma de personas convalecientes requiere de algunas consideraciones (27) :

- Diagnóstico de COVID-19 mediante *test* de laboratorio (caso confirmado)
- Resolución completa de los síntomas al menos 14 días antes de la donación,
- Donadores varones o, mujeres negativas para Ac- HLA y, resultados negativos para COVID-19 (1 o más hisopados nasofaríngeos, diagnóstico molecular en sangre) o se pueden realizar títulos de Ac neutralizantes de SARS-CoV-2 (óptimamente mayor que 1: 320).

Tocilizumab

Ac monoclonal (inmunoglobulina humanizada) que bloquea el receptor de IL-6. Se ha aprobado en condiciones inflamatorias relacionadas a IL-6 como artritis reumatoidea y artritis idiopática juvenil (28)(29).

En pacientes con COVID-19 con cuadros severos, se ha observado una respuesta inmune extrema que conlleva a falla respiratoria, por lo cual se considera que la inhibición de IL-6 puede atenuar el “Síndrome de liberación de citoquinas”, mediante la reducción de concentraciones de citocinas y producción de reactantes de fase aguda (30).

En un estudio retrospectivo donde se incluyó tocilizumab en 21 pacientes en la terapia de COVID-19, se observó que como terapia adjunta tenía beneficios clínicos como fue mejoría de los síntomas, mejoría de los cambios tomográficos pulmonares, conteo de linfocitos y niveles de PCR. Sin embargo, se deben valorar las reacciones adversas como riesgo de perforación gastrointestinal, hepatotoxicidad y precaución en pacientes con trombocitopenia y neutropenia (27). Igualmente, no se cuentan con datos de seguridad y eficacia en COVID-19.

Timosina α -1 (Ta1) y Timopentina (TP5)

La timosina es una hormona peptídica tímica con actividad inmunoestimuladora, la cual tiene la particularidad de restaurar la homeostasis del sistema inmunológico. Por dicho efecto, se considera que podría utilizarse en pacientes con COVID-19, en el control de la propagación de la enfermedad (17)(31).

Timopentina es un pentapéptido sintético que en ratones ha demostrado restaurar la producción de Ac, efecto inmunomodulador que podría ser beneficioso en el tratamiento de SARS-CoV (17).

Levamisol

Compuesto sintético de bajo peso molecular que en animales ha incrementado las funciones de la inmunidad celular, actuando como inmunoestimulante. En estudios in vitro, se ha reportado que junto con el uso de Vitamina C (Ac. Ascórbico) podría revertir la supresión de linfocitos ayudadores/inductores (17).

Ciclosporina A

Medicamento inmunodepresor utilizado en los trasplantes de órganos sólidos y como tratamiento de enfermedades autoinmunes (32). Se ha considerado que la proteína de la nucleocápside del CoV novel 19 juega un rol importante en el ensamble y liberación de partículas virales; así como, se puede unir a la Ciclofilina A humana (33). Por lo tanto, este fármaco puede facilitar o inhibir la replicación viral de todas las especies de CoV y podría ser útil con COVID -19 (33)(34)(35).

Tratamientos específicos

Cloroquina

La Cloroquina y la hidroxicloroquina, fármacos utilizados en la malaria y en enfermedades autoinmunes como el Lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoidea (AR), se encuentran en la lista de medicamentos en investigación, por su eficacia contra el COVID-19.

La cloroquina o fosfato de cloroquina que se utiliza tanto para tratamiento como para profilaxis en malaria; se ha demostrado que inhibe la replicación viral inducida por el SARS-CoV-2 en la línea celular Vero E6, al reducir la glicosilación terminal de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) en la superficie de estas células Vero E6 (36). Por su acción antiviral, inmunomoduladora y su efecto antiinflamatorio potente; varios estudios se han realizado sobre su uso, sin ser concluyentes, y muchos ensayos clínicos se encuentran en marcha (37)(38)(39); reconociéndose que por su posible eficacia debería valorarse su utilización en los casos de neumonía.

Es una medicación bien tolerada por lo general; sin embargo puede producir náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea, hepatitis, cefalea, hiporexia, irritabilidad; reacciones inmunes como urticaria, angioedema, reacción anafiláctica, Stevens-Johnson, eritema multiforme, síndrome DRESS (Rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos); músculo esqueléticas como desórdenes sensitivo motores, neuropatía, miopatía, debilidad y atrofia muscular (40). Cuando es utilizada en dosis altas o por períodos prolongados, puede ocasionar alteraciones como retinopatía, degeneración macular, trastornos o defectos en el campo visual, opacidades corneales, entre otras (36)(40)(41).

La toxicidad crónica puede provocar cardiomiopatía, prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes* y arritmia ventricular; por ello la cloroquina debe ser usada con precaución en el caso de cardiopatías (40).

Precauciones que deben ser tomadas también en pacientes que tienen epilepsia, ya que puede incrementar el riesgo de convulsiones; en quienes padecen de alcoholismo y/o hepatopatía crónica, en que no se debe usar con medicamentos hepatotóxicos; en pacientes con daño auditivo previo. Puede ocasionar alteraciones hematológicas como aplasia medular o agranulocitosis y, no se debe utilizar en quienes padecen de deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa (40).

Existen una serie de interacciones con varios medicamentos, por lo cual se recomienda utilizar para consulta el enlace: <http://www.covid19-druginteractions.org>.

Su presentación es en tabletas de 500 mg de fosfato de cloroquina, que equivale a 300 mg de cloroquina base (40). La dosis recomendada por el Grupo colaborativo multicéntrico de Guangdong es 500 mg 2 veces al día por 10 días; debiendo discontinuar o, disminuir la dosis a 500 mg/día si hubiera intolerancia; tomando en cuenta que el mínimo de días es cinco (36).

Broker T. et al. recomiendan el uso de cloroquina como tratamiento del CoV, con base a los estudios realizados en primates y a las experiencias en Corea del Sur y China; así como por su perfil de seguridad. Plantean también que se debe explorar el uso de la misma como medida preventiva para COVID-19 (42).

El antiviral remdesivir en combinación con cloroquina, ha mostrado ser altamente efectivo contra COVID-19 in vitro (43).

Hidroxicloroquina

Varios regímenes de dosificación se han recomendado. Un ensayo in vitro realizado por Yao X et al. encontró que la hidroxicloroquina era más potente que la cloroquina para inhibir el COVID-19; y se recomendó una dosis de carga de 400 mg dos veces/día el primer día, seguida de 200 mg BID por 4 días (44).

En el ensayo no aleatorizado, realizado por Gautret P et al., se incluyeron 36 pacientes a los que se les realizó hisopados nasofaríngeos y carga viral (CV) todos los días, 20 de los cuales recibieron hidroxiclороquina 200 mg cada 8 horas. El punto final fue la presencia o ausencia de virus al día 6. Como grupo control, se incluyó a quienes no desearon entrar en el estudio y a pacientes de otro centro sin tratamiento. Quienes fueron tratados con hidroxiclороquina tuvieron una significativa disminución de la CV en día 6, comparados con los no tratados, que fue mayor cuando se añadió azitromicina (45).

Zhou et al. plantean que hay tres razones por las que se debe preferir hidroxiclороquina a cloroquina: es probable que la hidroxiclороquina atenúe la progresión severa de COVID-19 a través de la inhibición de la tormenta de citoquinas, al reducir la expresión de CD154 en las células T; que puede conferir un efecto antiviral similar tanto antes como después de la infección; y que tiene menos efectos secundarios, es más seguro en el embarazo, más barato y más disponible en China (46).

La combinación de Nitazoxanida e hidroxiclороquina tiene probablemente una acción sinérgica contra SARS-CoV-2/COVID-19, al reducir la intensidad de la enfermedad y al disminuir la CV y la transmisión de la enfermedad (47).

Varios ensayos clínicos se encuentran en curso para valorar la eficacia de cloroquina e hidroxiclороquina en profilaxis para trabajadores de la salud. (48)

En una investigación, realizada por el equipo de evaluación de tecnologías sanitarias de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (PUCE), se concluyó que no existe evidencia al momento que avale el uso de cloroquina e hidroxiclороquina como profilaxis pre o post-exposición para COVID-19 en el personal sanitario. Que las recomendaciones se limitan a opiniones o consensos de expertos y que su uso debe ser considerado experimental. (49)

Macrólidos

Dichos antibióticos tienen también efectos inmunomoduladores que son beneficiosos en los síndromes inflamatorios pulmonares crónicos, como en panbronquiолitis difusa, fibrosis quística,

asma y bronquiectasias. Pueden regular la inflamación y reducir la producción excesiva de citocinas en las infecciones virales respiratorias, pero sus efectos sobre la eliminación viral son inciertos. Estos mecanismos de inmunomodulación pueden estar dados por: disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos pulmonares mediante la inhibición de las citoquinas, reducción de la hipersecreción de moco, disminución de la producción de especies reactivas de oxígeno, aceleración de la apoptosis de neutrófilos y el bloqueo de la activación de los factores de transcripción nuclear. Por otra parte, los macrólidos, solos o en combinación con antibióticos β -lactámicos, se han asociado a una disminución de la duración de la estadía y la mortalidad (27)(50)(51).

La azitromicina produce reducción de los niveles de ARN mensajero de Factor de necrosis tumoral (TNF) y de la secreción TNF- α en el pulmón, con una subsecuente inhibición del reclutamiento de neutrófilos y puede prevenir la sobreinfección bacteriana (27)(50)(51). Por estas razones el añadir azitromicina a la hidroxicloroquina podría ser de utilidad en la infección por COVID-19 (45). Sin embargo, se debe tomar en cuenta la posibilidad de arritmias cardíacas, entre éstas la prolongación del QT (27).

Inhibidores de Proteasa de Coronavirus

Las proteínas codificadas por CoV, tipo quimiotripsina (similar a 3C) y similar a papaína (PLP), que facilita la replicación viral e inhibe la respuesta inmune, es un target importante en el estudio para el tratamiento de COVID-19 (52).

La Cinanserina es un fármaco antagonista del receptor de serotonina, que puede inhibir la proteasa similar a quimiotripsina 3, siendo prometedor en la inhibición de CoV y podría ser útil en el tratamiento de la infección de COVID-19. (53)(54)

Bloqueadores de la Enzima Convertidora de Angiotensina-2 y Proteínasspike

La ECA-2 aparte de su efecto fisiopatológico en el desarrollo de hipertensión arterial y otras enfermedades cardiovasculares, se ha observado su función como receptor funcional del CoV, mediando la entrada en la célula al ligarse con la proteína *spike* (S) (55)(56). La proteína S del

SARS-CoV es una glicoproteína de superficie tipo 1 que liga receptores celulares y en estudios acerca de COVID-19, se ha observado que utiliza a la ECA-2 como único receptor de entrada, por lo tanto, es un *target* importante a considerar (56)(57)(58)(59).

- ***Anticuerpos monoclonales***

El anticuerpo monoclonal recombinante humano (mAb) actúa sobre los dominios de la Proteína S del SARS CoV inhibiendo la formación de sincitio entre las células y la expresión de la proteína S y la expresión de SARS sobre el receptor ECA-2 (60).

- ***Emodin***

Antraquinona que actúa como agente antivírico, que se ha considerado puede bloquear la interacción entre la Proteína D de SARS-CoV y la ECA-2, aboliendo la infección debido a la competición por el sitio de unión al receptor de membrana (61)(62).

- ***Promazina***

Fármaco antisicótico similar al emodin, que posee una inhibición potente en el ligando de la proteína S a la ECA-2 (62)(63).

- ***Nicotianamina***

Metal encontrado en la soya que actúa como un inhibidor potente de la ECA-2, por lo cual se considera como una poderosa opción para reducir la infección de CoV (64)(65).

Tratamientos antivirales

Ribavirina

Análogo de guanosina, antiviral útil para virus sincitial respiratorio, virus e la Hepatitis C y virus de fiebre hemorrágica. En modelos de macacos, la administración de Ribavirina más INF α -2b se

han obtenido resultados prometedores para el tratamiento de MERS-CoV; sin embargo, no se cuentan con datos suficientes (15).

Ampliamente utilizado en el tratamiento de Hepatitis C, es un antiviral de amplio espectro. Su uso al momento se encuentra en controversia puesto que no se ha observado actividad *in vitro* en el uso frente a SARS y más bien se ha observado toxicidad significativa produciendo hemólisis (76%) y disminución en los valores de hemoglobina (49%) (66)(67)(68). Sin embargo, el estudio realizado por Morgenstern et al, reportó que el uso de este fármaco junto con INF inhibe la replicación de SARS. Se requieren de más estudios para considerarlo en el tratamiento de COVID-19 (10).

Remdesivir

Profármaco análogo nucleósido de adenosina (GS-5734) que se incorpora en las cadenas de ARN viral produciendo terminación prematura; su estructura es similar al antirretroviral tenofovir alafanemida (69).

Tiene amplio espectro antiviral sobre filovirus, paramyxovirus, pneumovirus y CoV patogénicos. Ha sido efectivo frente a SARS-CoV, MERS-CoV y CoV de murciélagos. En modelos animales (ratones), la administración en tratamiento y profilaxis de SARS-CoV reduce significativamente la CV pulmonar más de 2 títulos de magnitud, en 4 a 5 días después de la infección; mejoró los signos clínicos y la función respiratoria a comparación de los animales control no tratados (70).

En un ensayo realizado en monos *Rhethsus* inoculados con MERS-CoV frente a un grupo control, en aquellos tratados con remdesivir 24 horas previas a la inoculación se evitó por completo la enfermedad clínica inducida, inhibió fuertemente la replicación de MERS-CoV en los tejidos respiratorios y evitó la formación de lesiones pulmonares. El tratamiento terapéutico con remdesivir iniciado a las 12 h de la inoculación mostró también un claro beneficio, con una disminución en los signos clínicos, menor replicación viral pulmonar; así como una reducción de las lesiones pulmonares macroscópicas e histológicas. Estos datos respaldan la eficacia del tratamiento con remdesivir ante el MERS, que podría ser aplicado a otros CoV (85).

En estudios in vitro, ha demostrado que inhibe el CoV y que actúa frente al SARS-CoV. En estudios in vitro e in vivo se ha demostrado que su administración junto con INF- β ha sido superior a la administración de Lopinavir/Ritonavir e INF- β en el tratamiento de MERS, ya que mejora la función pulmonar y reduce la carga viral pulmonar en ratones (19)(20)(21)(22).

Se ha administrado en varios pacientes con infecciones severas por SARS-CoV-2 en Estados Unidos, Europa y Japón. Por tanto, se estima que puede ser la mejor opción en el tratamiento de COVID-19 en comparación de otros esquemas. Al momento, se llevan a cabo 2 ensayos clínicos fase III (NCT04252664 y NCT04257656)(19)(23).

En un ensayo clínico realizado en 53 pacientes que recibieron remdesivir como uso compasivo, se observó mejoría en el 68% (36 de 53 pacientes); sin embargo, sus resultados son limitados por el pequeño tamaño de la muestra y la pérdida de la randomización (86).

Se considera que remdesivir debería administrarse lo antes posible, en las primeras 48 horas, debido a que la replicación viral es máxima al inicio de la infección, lo que también disminuiría su transmisibilidad. Por lo tanto, este antiviral podría tener utilidad terapéutica en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 y profiláctica en personas expuestas, como puede ser el personal de salud (87).

Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)

Es un inhibidor de la proteasa del virus de la infección por VIH; que parece bloquear la proteasa principal del Síndrome respiratorio agudo severo – Coronavirus 1 (SARS-CoV-1), inhibiendo la replicación viral y, ha sido utilizado contra el MERS (6).

En el ensayo randomizado de Cao et al, que comparó LPV/r con otras terapias estándar para COVID-19, no se encontró que la adición de LPV/r a los cuidados estándar, hubieran dado beneficios en cuanto al tiempo de reducción de la CV o de mejoría clínica (76).

Una revisión de 135 pacientes hospitalizados en Chongqing, China, 29,6 % de los cuales eran severos y 70,4 % moderados; se reportó que LPV/r iniciado tempranamente en el 100% de

pacientes, más terapia tradicional china jugaron un rol importante en el tratamiento de pacientes con COVID-19. Se administraron otras terapias en algunos pacientes, como corticoides y antibióticos. Sin embargo, no hubo un grupo control (77).

La dosis diaria es LPV/r 400 mg/100 mg al día. La presentación es en tabletas es LPV/r 200 mg/50 mg, a administrarse BID; la duración debe ser individualizada, con un máximo de 14 días (78).

En una revisión sistemática, los mensajes claves reportados fueron: que la adición de LPV/r al tratamiento estándar podría disminuir levemente la mortalidad, que podría disminuir levemente el riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria o SDRA y llevar a una mejoría clínica leve (certeza baja) (79).

En la revisión sistemática, realizada por el equipo de evaluación de tecnologías sanitarias de la PUCE, se concluye que no existe hasta el momento evidencia que LPV/r disminuya la CV, reduzca la mortalidad, ni acelere la recuperación de pacientes con enfermedad severa por COVID-19; recomendándose que su uso debe ser considerado experimental (80).

Darunavir (DRV)

Se ha reportado que Darunavir, un inhibidor de la proteasa de segunda generación utilizado en la infección por VIH, medicamento potenciado ya sea con cobicistat o con ritonavir; ha demostrado que puede ser potencialmente eficaz contra COVID-19 (81).

Nelfinavir

Inhibidor de la proteasa del VIH. Se ha demostrado que podría inhibir potentemente la replicación de SARS-CoV y ser una opción para tratamiento de COVID-19 (82).

Favipiravir

Es un inhibidor de la polimerasa ARN dependiente de ARN; que inhibe la síntesis de ARN viral, hallazgos observados en estudios *in vitro*. Al momento su actividad y eficacia sobre COVID- 19 se encuentra en estudio (27).

Otros

Se encuentran varios ensayos clínicos en curso, que están evaluando tratamientos tales como: suplementos de nutrición oral enriquecidos con ácido eicosapentaenoico, ácido gamma-linolenico y antioxidantes; naproxeno; plasma hiperinmune; enzima convertidora de la angiotensina II recombinante, Sarilumab, Talidomida, entre otros. Igualmente se encuentran en curso ensayos clínicos para el uso quimioprofilaxis con Hidroxicloroquina, LPV/r y Darunavir/cobicistat en trabajadores de la salud (48).

Nafamostat es un inhibidor sintético de la serin proteasa y potente inhibidor de MERS-CoV. Por lo cual se considera podría tener un potencial efecto en otros CoV como SARS-CoV-2 (83).

Nitazoxanida es un anti protozoario con potencial efecto antiviral efectivo en varios virus respiratorios como influenza, parainfluenza, virus sincitial respiratorio y rinovirus. Se ha observado *in vitro* que estos pueden inhibir SARS-CoV-2 (83).

La ivermectina es un medicamento antiparasitario que también ha demostrado ser eficaz *in vitro* contra algunos virus, como el VIH, el dengue, la gripe y el virus del Zika. En una reciente publicación se reportó que el fármaco Ivermectina inhibe la replicación del SARS-CoV-2 *in vitro*, lo que justificaría su uso previo una mayor investigación (84).

Existen reportes de que la medicina tradicional china ha jugado un importante papel en el tratamiento; como *Shuanghuanglian*, *baicalin*, *ácido clorogénico*, *forsythin* y *Lianhuaqingwen* entre otros (17).

Corticoesteroides y anticoagulación

En los estudios realizados acerca de COVID-19, se ha observado un fenómeno hiper inflamatorio denominado “tormenta de citoquinas”, el cual se ha asociado con la evolución a cuadros clínicos severos y con la presencia de un perfil de reactantes inflamatorios elevados. (88) Por lo cual, se ha considerado que fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores pueden mejorar la evolución clínica del paciente. Dentro de estos, el uso de corticoides ha sido un tema de controversia dentro de tratamiento de COVID-19, puesto que los estudios publicados hasta el momento se han realizado en pequeñas cohortes, por lo cual aún no se puede extrapolar su recomendación.

Sin embargo, en un ensayo clínico controlado realizado en 26 pacientes con COVID-19 se observó que la administración con 1-2 mg/Kg de metilprednisolona por 5 a 7 días se asoció con mejoría de las lesiones radiográficas así como en disminución de los días de uso de oxígeno suplementario de 13.5 a 8.2 días ($p < 0.001$) (16).

En revisiones recientes y recomendaciones internacionales como en las guías de práctica clínica de “Surviving Sepsis Campaign” y la guía de manejo para COVID-19 de la OMS, se recomienda el uso de esteroides sistémicos en casos de sepsis, shock séptico y ventilación mecánica (1)(16).

En cuanto a la anticoagulación, es una recomendación igualmente de los consensos de expertos, en el contexto de la presencia en pacientes críticamente enfermos con COVID-19, de CID y TEP como complicación y causa de mortalidad (coagulopatía inducida por sepsis) (16).

Sin embargo, en un estudio realizado en 449 pacientes con infección severa por COVID-19, de los cuales a 99 se les administró heparina de bajo peso molecular (HBPM) por 7 días o más se observó menor mortalidad a 28 días en comparación que el grupo control (40% vs 64.2%, $p 0.02$) (89). A pesar de ello, tampoco se cuenta con la evidencia suficiente para su recomendación fuerte.

Por lo tanto, este grupo de estudio, en relación al manejo de trastornos hemorrágicos y de anticoagulación, propone seguir las recomendaciones expuestas por el MSP del Ecuador pautadas en el “Consenso Interino Multidisciplinario Informado En La Evidencia Sobre El Tratamiento De COVID-19” (90).

Recomendaciones

Por lo tanto, mediante la revisión realizada y como se resume en la siguiente tabla, existen varios y potenciales tratamiento que aún se encuentran en estudios (27).

Tabla 1. Recomendaciones terapéuticas en COVID-19

Medicación	Evidencia científica
Azitromicina	Usado en algunos protocolos basados en mecanismos de acción teóricos y con datos preliminares limitados como terapia adjunta.
Cloroquina	Datos clínicos e in vitro limitados, aunque sugiere un beneficio potencial.
Hidroxicloroquina	Datos clínicos e in vitro limitados, aunque sugiere un beneficio potencial.
Lopinavir/Ritonavir	Su rol en el tratamiento de COVID-19 aún no está claro. Datos preclínicos sugieren beneficio potencial.
Remdesivir	Datos obtenidos hasta el momento se basan en protocolos de estudio, al momento se realizan varios ensayos clínicos.
Tocilizumab	Agente inmunomodulador propuesto para tratamiento basado en mecanismos de acción teóricos, utilizado en protocolos con datos preliminares limitados.
Plasma convalescente (Ac Específico IgG- SARS CoV-2)	Al momento investigaciones en curso. Datos preliminares limitados, pero impresiona tener un beneficio potencial.

Elaborado: Dra. Rosa Terán y Kathy Suaste

Sin embargo, se pretende dar una herramienta a los médicos para que, individualizando los casos, dispongan de pautas terapéuticas de posible eficacia; las mismas que serán evaluadas y modificadas permanentemente en función de nuevos hallazgos como se menciona en la tabla siguiente.

Tabla 2. Terapéutica según gravedad de COVID-19

Cuadro Clínico	Fármaco	Dosis	Duración	Recomendación
Infección leve	Cloroquina o	500mg VO BID	5 días	-Valorar presencia de comorbilidad

	Hidroxicloroquina	Dosis De carga: 400mg VO BID, luego 200mg VO BID		cardiológica y realizar electrocardiograma antes de inicio de tratamiento. -Evitar su uso en personas con retinopatía o alteración del QT y en caso de existir déficit de enzima glucosa 6 fosfato.
Neumonía (Cuadro leve-moderado)	Azitromicina	Dosis de carga: 500mg VO QD, luego 250mg VO QD	6 días	
	+ Cloroquina o Hidroxicloroquina	500mg VO BID Dosis De carga: 400mg VO BID, luego 200mg VO BID	4 días	
Neumonía grave Sin criterios de Síndrome de Distrés respiratorio (SDRA)	<i>Esquema de primera línea</i>			
	Cloroquina o Hidroxicloroquina +	500mg VO BID Dosis De carga: 400mg VO BID, luego 200mg VO BID	10 días	-Vigilar reacciones adversas gastrointestinales, sobre todo deposiciones diarreicas. -Vigilar interacción con fármacos metabolizados por Citocromo P450 -Vigilancia de RAM de antimaláricos
	Lopinavir/ritonavir	400/100mg VO BID		

				mencionado anteriormente.
Esquema de segunda línea (Incluido SDRA)				
	Tocilizumab	4-8mg/Kg IV durante 1 hora (Máximo 400mg)	Valorar administración de segunda dosis en 24 a 48 horas, si persiste fiebre o empeora clínica o parámetros ventilatorias.	-Para su uso se debe valorar presencia de neutropenia <500cél/s, trombocitopenia <50.000, falla hepática o hepatopatía crónica. -Sepsis documentada por otro patógeno con COVID-19.
SDRA	Cloroquina	500mg VO BID	10 días	-Vigilar reacciones adversas gastrointestinales, sobre todo deposiciones diarreicas. -Vigilar interacción con fármacos metabolizados por Citocromo P450 -Vigilancia de RAM de antimaláricos mencionado anteriormente. *Valorar posible sobreinfección bacteriana
	o Hidroxicloroquina	Dosis De carga: 400mg VO BID, luego 200mg VO BID		
	+			
	Lopinavir/Ritonavir	400/100mg VO BID		
	Azitromicina	Dosis de carga: 500mg VO QD, luego 250mg VO QD	3 días	
Con o sin				
	Ceftriaxona	2g IV QD	7 días	

Recomendación	Remdesivir	Dosis de carga: 200mg IV QD, luego 100mg IV QD	10 días	El grupo de trabajo del siguiente documento recomienda el uso de este fármaco en el tratamiento de cuadros respiratorios severos. Se recomienda además su uso en profilaxis.
----------------------	------------	--	---------	---

Elaborado: Dra. Rosa Terán y Kathy Suaste

Propone que, toda terapia ya sea para el manejo de pacientes con SARS-CoV-2 o como profilaxis para evitar el contagio en el personal de salud, debería ser parte de estudios clínicos; de cuyos resultados se beneficiarán otros pacientes y la población en general. En la siguiente tabla brindamos una recomendación respecto a los posibles esquemas de profilaxis.

Tabla 3. Tratamiento profiláctico en personal de salud.

Grupos	Fármaco	Duración	Precaución
Trabajadores de la salud Personas mayores de 50 años	Cloroquina 10mg/Kg/día (Carga), luego 250mg VO QD O 10mg/Kg/día cada semana	Durante el tiempo de exposición	-Reacciones adversas cardiovasculares -Valoración cardiológica previa

Elaborado: Dra. Rosa Terán y Kathy Suaste

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave presuntamente causada por el nuevo coronavirus (2019-nCoV): Orientaciones. OMS. 2020 Enero; p. 1-9.
2. Gordon G, Roman J, Mark C, Victor M, Richardson W. What Is Evidence-Based Medicine? In: Jama, editor Users Guides to the Medical literature; 2020.

3. Pei J, Sekellick M, Marcus P, Choi I, Collisson E. Chicken interferon type I inhibits infectious bronchitis virus replication and associated respiratory illness. *J Interferon Cytokine Res.* 2001 ;(21): p. 1071-1077.
4. Turner R, Felton A, Kosak K, Kelsey D, Meschievitz C. Prevention of experimental coronavirus colds with intranasal alpha-2b interferon. *J Infect Dis.* 1986 ;(154): p. 443-447.
5. Kuri T, Zhang X, Habjan M M, et al. Interferon priming enables cells to partially overturn the SARS coronavirus-induced block in innate immune activation. *J Gen Virol.* 2009;(90): p. 2686-2694.
6. Tan E, Ooi E, Lin C, et al. Inhibition of SARS coronavirus infection in vitro with clinically approved antiviral drugs. *Emerg Infect Dis.* 2004 ;(10): p. 581- 586.
7. Haagmans B, Kuiken T, Martina B, et al. Pegylated interferon-alpha protects type 1 pneumocytes against SARS coronavirus infection in macaques. *Nat Med.* 2004 ;(10): p. 290-293.
8. Manns M, McHutchison J, Gordon S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001 ;(358): p. 958-965.
9. Mustafa S, Balkhy H, Gabere M. Current treatment options and the role of peptides as potential therapeutic components for Middle East Respiratory Syndrome (MERS): a review. *J Infect Public Health.* 2018; 11: p. 9-17.
10. Morgenstern B, Michaelis M, Baer P, Doerr H, Cinatl JJ. Ribavirin and interferon-beta synergistically inhibit SARS-associated coronavirus replication in animal and human cell lines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 ;(326): p. 905-908.
11. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Medicine.* 2006; 3(9): p. E343.
12. Falzarano D, de Wit E, Martellaro C, Callison J, Munster V, Feldmann H. Inhibition of novel beta coronavirus replication by a combination of interferon-alpha2b and ribavirin. *Sci Rep.* 2013 ;(3): p. 1686.
13. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen A, Feldmann F, et al. Treatment with interferon-alpha2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med.* 2013; 19(202): p. 1313–1317.

14. Momattin H, Mohammed K, Zumla A, Memish Z, Al-Tawfiq J. Therapeutic options for Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)—possible lessons from a systematic review of SARS-CoV therapy. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(10): p. e792–e798.
15. Arabi Y, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Inf Dis.* 2019; 45: p. 50.
16. European Society of Intensive Care Medicine and the Society of Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020; p. 1-34.
17. Lei Z, Yunhui LJ. Potential interventions for novel coronavirus in China: Asystematic review. *Med Virol.* 2020; 92(5): p. 479–490.
18. Wu J, Liu J, Zhao X, Liu C, Wang W, Wang D, et al. Clinical characteristics of imported cases of COVID-19 in Jiangsu Province: a multicenter descriptive study. *Clin Inf Dis.* 2020; ciaa199.
19. Hung I, To K, Lee C, Lee K, Yan W, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A (H1N1) infection. *Chest.* 2013; 144(2): p. 464–473.
20. Hung I, To K, Lee C, Lee K, Chan K, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Inf Dis.* 2011; 52(4): p. 447–456.
21. Arabi Y, Hajeer A, Luke T, Raviprakash K, Balkhy H, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis.* 2016; 22(9): p. 1554–1561.
22. Arabi Y, Balkhy H, Hajeer A, Bouchama A, Hayden F, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springer plus.* 2015; 4: p. 1-8.
23. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie K, Cleary P, Khaw F, Lim W, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2014; 211(1): p. 80–90.
24. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 105948.

25. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. [Online].; 2020 [cited 2020 Abril 03. Available from: [HYPERLINK "http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm."](http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm) ;Error! Referencia de hipervínculo no válida.
26. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020 Abril.
27. Smith T, Bushek J, Prosser T. COVID-19 Drug Therapy. *ELSEVIER*. 2020 Abril; 1.
28. Paediatric Rheumatology International Trials Organization P, Pediatric Rheumatology Collaborative Study G. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomized, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(6): p. 1110–1117.
29. Genovese M, van Adelsberg J, Fan C, Graham N, et al. Two years of sarilumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to MTX: safety, efficacy and radiographic outcomes. *Rheumatology Oxford*. 2018; 57(8): p. 1423–1431.
30. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020;: p. 1-26.
31. Pica F, Gaziano R, Casalnuovo I, et al. Serum thymosin alpha 1 levels in normal and pathological conditions. *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18: p. 13-21.
32. Ziaei M, Ziaei F, Manzouri B. Systemic cyclosporine and corneal transplantation. *Int Ophthalmol*. 2016; 36(1): p. 139-146.
33. Luo C, Luo H, Zheng S, et al. Nucleocapsid protein of SARS coronavirus tightly binds to human cyclophilin A. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 321(3): p. 557-565.
34. Dawar F, Tu J, Khattak M, et al. Factor in virus replication and potential target for anti-viral therapy. *Curr Issues Mol Biol*. 2017; 21: p. 1-20.
35. Pfefferle S, Schöpf J, Kögl M M, et al. The SARS-coronavirus-host interaction: identification of cyclophilins as target for pan-coronavirus inhibitors. *PLOS Pathog*. 2011; 7: p. e1002331.
36. Grupo de colaboración multicéntrico del Departamento Provincial de Ciencia y Tecnología de Guangdong. Consenso de expertos sobre fosfato de cloroquina para la nueva neumonía por coronavirus. *Chinese J Tuberc Respir Dis*. 2020. 2020; p. 30.
37. Kearney J. chloroquine as a Potential Treatment and Prevention Measure for the 2019 Novel Coronavirus: A Review. 2020; p. 1-24.

38. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020; 14(1): p. 72-73.
39. Touret F, de Lamballerie X. X. Of chloroquine and COVID-19. *Antiviral Research*. 2020; 177: p. 104762.
40. Food and Drug Administration. Chloroquine Phosphate Data Sheet. Food and Drug Administration. 2017;; p. 1-10.
41. Center of Disease Control and Prevention (CDC). Medicines for the Prevention of Malaria While Traveling Chloroquine. 20007; p. 1-2.
42. Broker TR, Todaro JM. Un Tratamiento Efectivo para el Coronavirus (COVID-19). [Online].; 2020 [cited 2020 Marzo 31. Available from: <https://www.golder.com/insights/block-caving-a-viable-alternative/>.
43. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30(3): p. 269–271.
44. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020; p. ciaa237.
45. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang V, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 105949.
46. Zhou D, Dai S, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020; dkaa114.
47. Srivatsan P. Potential dual therapeutic approach against SARS-CoV-2/COVID-19 with Nitazoxanide and Hydroxychloroquine. *Research Gate*. 2020.
48. CDC. Information for Clinicians on Therapeutic Options for COVID-19 Patients. [Online]. 2020 [cited 2020 Abril 1. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>
49. Jimbo R. Cloroquina / Hidroxicloroquina para profilaxis pre y post-exposición de COVID-19 en el personal sanitario. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2020; p. 4.

50. Kanoh S, Rubin B. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(3): p. 590-615.
51. Amsden G. Anti-inflammatory effects of macrolides - An underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother.* 2005; 55(1): p. 10–21.
52. Chen Y, Liu O, Guo D. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020; 92(4): p. 418-423.
53. Park J, Jeong H, Kim J, et al. Diarylheptanoids from *Alnus japonica* inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Biol Pharm Bull.* 2012; 35: p. 2036-2042.
54. Chen L, Gui C, Luo X, et al. Cinanserin is an inhibitor of the 3C-like proteinase of severe acute respiratory syndrome coronavirus and strongly reduces virus replication in vitro. *J Virol.* 2005; 79: p. 7095-7103.
55. Warner F, Smith A, Hooper N, Turner A. Angiotensin-converting enzyme-2: a molecular and cellular perspective. *Cell Mol Life Sci.* 2004; 61: p. 2704-2713.
56. Li W, Moore M, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426: p. 450-454.
57. Dimitrov D. The secret life of ACE2 as a receptor for the SARS virus. *Cell.* 2003; 115: p. 652-653.
58. Simmons G, Reeves J, Rennekamp A, Amberg S, Piefer A, Bates P. Characterization of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) spike glycoprotein-mediated viral entry. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101(12): p. 4240-4245.
59. Yeung K, Yamanaka G, Meanwell N. Severe acute respiratory syndrome coronavirus entry into host cells: Opportunities for therapeutic intervention. *Med Res Rev.* 2006; 26: p. 414-433.
60. Sui J, Li W, Murakami A, et al. Potent neutralization of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus by a human mAb to S1 protein that blocks receptor association. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101: p. 2536-2541.
61. Alves D, Perez-Fons L, Estepa A, Micol V. Membrane-related effects underlying the biological activity of the anthraquinones emodin and barbaloin. *Biochem Pharmacol.* 2004; 68.
62. Ho T, Wu S, Chen J, Li C, Hsiang C. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res.* 2007; 74: p. 92-101.

63. Zhang W, Yap Y. Old drugs as lead compounds for a new disease? Binding analysis of SARS coronavirus main proteinase with HIV, psychotic and parasite drugs. *Bioorg Med Chem.* 2004; 12: p. 2517-2521.
64. Trampczynska A, Bottcher C, Clemens S. The transition metalchelator nicotianamine is synthesized by filamentous fungi. *FEBSLett.* 2006; 580: p. 3173-3178.
65. Takahashi S, Yoshiya T, Yoshizawa-Ku magaye. Nicotianamine is a novel angiotensin-converting enzyme 2 in-hibitor in soybean. *Biomed Res.* 2015; 36: p. 219- 224.
66. Cyranoski D. Critics slam treatment for SARS as ineffective and perhaps dangerous. *Nature.* 2003; 423(6935): p. 4.
67. Wenzel R, Edmond M. Managing SARS amidst uncertainty. *N Engl J Med.* 2003; 348: p. 1947-1948.
68. Booth C. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA.* 2003; 289: p. 2801-2809.
69. World Health Organization. Informal consultation on prioritization of candidate therapeutic agents for use in novel coronavirus 2019 infection. [Online]; 2020 [cited 2020 April 03. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330680/WHO-HEO-RDBlueprint%28nCoV%29-2020.1-eng.pdf>
70. Sheahan T, Sims A, Graham R, Menachery V, et al. Broad - 322 spectrum antiviral GS -5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med.* 2017; 9(396): p. eaal3653.
71. Sheahan T, Sims A, Leist S, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun.* 2020; 11: p. 222.
72. Kim U, Won E, Kee S, Jung S, Jang H. Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon-alpha for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther.* 2016; 21: p. 455-459.
73. Agostini M, Andrés E, Sims AC A, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio.* 2018; 9(2): p. e00221-18.
74. Holshue M, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382(10): p. 929–936.
75. McCreary EK, Pogue JM. COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. *Open Forum Infectious Diseases.* 2020; ofaa105: p. 19.

76. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 10.1056.
77. Wan S, Xiang Y, Fang W, Zheng Y, Li B, Hu Y, et al. Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing. *J Med Virol.* 2020.
78. Gobierno de España, Ministerio de sanidad. Manejo clínico del COVID-19. [Online]; 2020 [cited 2020 03 28. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf"]
79. Fundación Epistemonikos. Revisión sistemática- reporte preliminar Lopinavir/Ritonavir para el tratamiento de COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2020 Marzo 28. Available from: <https://www.niid.go.jp/niid/en/2019-ncov-e/9417-covid-dp-fe-02.html>"]
80. Jimbo R. Lopinavir / Ritonavir en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. 2020; p. 4.
81. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther.* 2020; 14(1): p. 58-60.
82. Yamamoto N, Yang R, Yoshinaka Y, et al. HIV protease inhibitor nelfinavir inhibits replication of SARS-associated coronavirus. *Bio-chem Biophys Res Commun.* 2004; 318.
83. Wang M, Cao R, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020; 30(3): p. 269–271.
84. Caly L, Druce J, Catton M, Jans D, Wagstaff K. The FDA-approved Drug Ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020; 104787.
85. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *PNAS.* 2020; 117 (12): p. 6771-6776.
86. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *NEnglJMed.* 2020; p. 1-9.
87. Reina R. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2. *Revista Española de Quimioterapia.* 2020; p. 1-4.
88. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020; 323(13): p.1239-1242.

89. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. PubMed. 2020; p. 1-14.
90. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Consenso Interino Multidisciplinario Informado En La Evidencia Sobre El Tratamiento De COVID19. 2020; p. 50-54.

CAPÍTULO 8

Medidas de prevención

Dra. Elisa Carolina Jácome Sánchez

Introducción

Se requiere implementar medidas estrictas para la prevención y control del nuevo beta coronavirus COVID-19, con el fin de limitar la diseminación de la enfermedad, sobre todo en aquellas personas con mayor riesgo de contagio al estar en contacto con afectos por la enfermedad.

Los métodos de precaución estándares, utilizados por los proveedores de salud, son considerados esenciales para prevenir la exposición a agentes potencialmente infecciosos provenientes de fluidos corporales o secreciones de pacientes infectados (1)(2).

El CDC de los EUA recomienda cuándo y qué Equipo de Protección Personal (EPP) debe ser usado para prevenir la exposición a las enfermedades infecciosas. Estos incluyen guantes, bata, mascarillas y protección ocular (2).

Varios estudios han identificado que mucosas como la nasal, conjuntival y bucal son puertas de entrada para los agentes infecciosos respiratorios (1). Es por esto la importancia del uso de los EPP.

Para ello se debe realizar un entrenamiento previo a su uso tanto teórico como práctico, para la colocación como para el retiro de los EPP, y difundir la importancia de su uso y manejo adecuado del mismo (3).

Personal de salud en atención ambulatoria y hospitalaria

El personal sanitario que trabaje ya sea en atención ambulatoria como hospitalaria con pacientes sospechosos o confirmados con infección por COVID-19, deberán ser distribuidos en equipos, los cuales deberán permanecer en las zonas de aislamiento máximo 4 horas, y posterior a la finalización de cada turno practicar las medidas de higiene respectivas para prevenir infecciones (4).

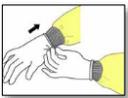
El personal de salud deberá permanecer en un alojamiento aislado y recibir una dieta nutritiva que incremente el estado inmunológico del mismo (4).

Uso de equipos de protección personal (EPP)

Los EPP deben ser utilizados por todos los profesionales que estén en contacto con pacientes sospechosos o confirmados, y su utilización variará de acuerdo a cada situación (3).

Los componentes necesarios que forman parte de los EPP se describe a continuación, con su respectiva especificación técnica de uso (1)(2)(4)(5)(6). Tabla 1.

Tabla 1. Componentes del EPP y uso técnico

Componente	Especificación técnica
Soluciones a base de alcohol > 70%.	Frotación/fricción de manos
 Protector facial	Cubrir completamente la longitud y los lados de la cara. Protegiendo boca, nariz y ojos. Reutilizable.
 Guantes no estériles	De preferencia hasta la mitad del brazo. Descartable.
 Guantes estériles	Con puños largos, por encima de la muñeca. Descartable.
Gafas	Sellado hermético total de los ojos y áreas circundantes. Reutilizable.

	
Bata 	Resistente a fluidos, que cubra hasta la mitad de la pantorrilla y con puño elástico. Descartable.
Jabón líquido	Aseo de manos
Mascarilla quirúrgica 	Evita la salida de microgotas.
Mascarilla N95 o mayor 	Evita el ingreso de microgotas o aerosoles.

Modificado de: Liang T. 2020.

El uso del equipo de protección variará de acuerdo al nivel y al tipo de atención, siendo distinto en el triage, en la toma de muestras, y si existe o no propagación de aerosoles (7)(8). Tabla 2. De igual manera varía dependiendo del entorno (3). Tablas 3 y 4.

Tabla 2. Uso del EPP de acuerdo al nivel de atención para COVID -19.

Tipo de atención	Ámbito de aplicación	Higiene de manos	Bata	Mascarilla quirúrgica	Mascarilla N95	Gafas/protector facial	Guantes	Gorro quirúrgico
Triage	Reconocimiento de pacientes	X		X			X	X
Toma de muestras	<ul style="list-style-type: none"> • Análisis de muestras respiratorias y no respiratorias. • Estudios de imagen en pacientes sospechosos o confirmados 	X	X		X	X	X	X
Caso sospechoso o confirmado sin propagación de aerosoles	Procedimientos: <ul style="list-style-type: none"> • Intubación • Traqueotomía • Broncoscopia • Endoscopia • Cirugía • Autopsia 	X	X	X		X	X	
Caso sospechoso o confirmado con propagación de aerosoles	Idem	X	X		X	X	X	X

Fuente: (4)(7)(8)

Elaborado por: Dra. Carolina Jácome

Tabla 3. Recomendaciones de uso de los EPP para COVID-19 en el entorno hospitalario.

Ambiente	Tipo de personal	Actividad	Tipo de EPP					
			Bata	Mascarilla quirúrgica	Mascarilla N95.	Guantes	Gafas	Gorro
Habitaciones o áreas con pacientes sospechosos o confirmados por COVID-19.	Personal de Salud	Atención directa a pacientes	X	X		X	X	X
		Procedimientos	X		X	X	X	X
		Toma de muestras	X		X	X	X	X
	Personal de Aseo	Limpieza y desinfección de superficies.	X	X		X	X	
	Visitas	Visita	X	X		X	X	
Triage	Personal de Salud	Examen inicial sin contacto directo		X				
	Pacientes con síntomas respiratorios	Ninguna		X				
	Pacientes sin síntomas respiratorios	Ninguna						
Laboratorio	Personal de laboratorio	Procesamiento de muestras	X		X	X	X	X
Áreas administrativas	Administrativo	No contacto directo con pacientes						

Fuente: (3)(4)

Elaborado por: Dra. Carolina Jácome

Tabla 4. Recomendaciones de uso de los EPP para COVID-19 en el entorno ambulatorio.

Ambiente	Tipo de personal	Actividad	Tipo de EPP					
			Bata	Mascarilla quirúrgica	Mascarilla N95.	Guantes	Gafas	Gorro
Triage	Personal de Salud	Examen inicial sin contacto directo		X				
Consultorios	Personal de Salud	Atención pacientes respiratorios	X	X		X	X	
		Atención pacientes no respiratorios	Según riesgo					
	Pacientes	Con síntomas respiratorios		X				
		Sin síntomas respiratorios						
	Personal de Aseo	Limpieza y desinfección de superficies.	X	X		X	X	
Sala de espera	Pacientes con síntomas respiratorios	Ninguna		X				
	Pacientes sin síntomas respiratorios	Ninguna						
Áreas administrativas	Administrativo	No contacto directo con pacientes						

Fuente: (3)

Elaborado por: Dra. Carolina Jácome

Pasos para la colocación de los EPP

Para una utilización adecuada de los EPP, se debe seguir una serie de pasos, que minimicen el riesgo de exposición a agentes infecciosos, en este caso al COVID-19.

Se debe iniciar con una desinfección adecuada de manos, sea con agua y jabón o alcohol gel al 70% previa la colocación de los EPP y, después de la colocación de cada componente del EPP.

La secuencia de colocación de los EPP es la siguiente (3):

- 1.- Gorro desechable
- 2.- Bata
- 3.- Gafas o protector facial
- 4.- Mascarilla sea la quirúrgica o N95
- 5.- Guantes

Pasos para el retiro de los EPP

Para el retiro del EPP se recomienda la mayor concentración, ya que este es el acto en el cual se produce la mayor cantidad de contaminaciones, sobre todo al retiro de los guantes en 1/3 de los casos, siendo las áreas más afectadas las manos, de manera que al igual que para la colocación existe una secuencia para el retiro (3)(9)(11)(12):

- 1.- Guantes (Los estudios recomiendan el uso de doble guante) **
- 2.- Bata **
- 3.- Gafas o protector facial
- 4.- Mascarilla sea la quirúrgica o N95
- 5.- Gorro desechable

** En la actualidad se recomienda la remoción de bata y guantes en un solo paso

Una vez retirado el EPP, debe ser desechado rápidamente y se debe proceder a la higiene de las manos (3).

Las áreas corporales de contaminación más frecuentes posterior al retiro de los EPP, registradas en un estudio de Cleveland Clinic fueron en número de 18 a 19, y se muestran a continuación en la siguiente gráfica, determinándose por porcentaje las áreas de menor a mayor contaminación, siendo las zonas rojas las de mayor riesgo (Figura 1)(6)(9).

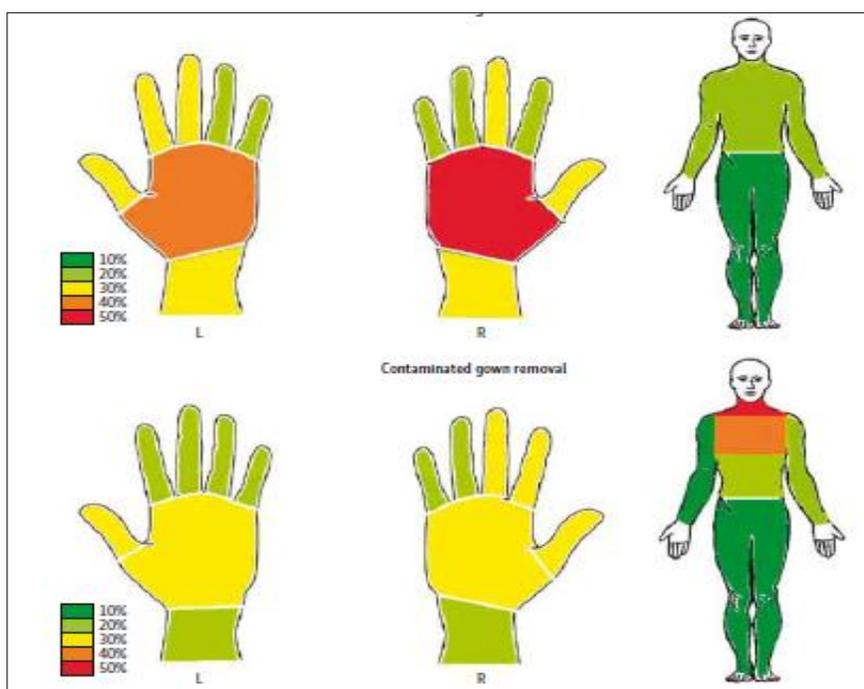


Figura 1. Sitios de contaminación durante la remoción de guantes contaminados.

Fuente: Tomas M, Kundrapu S, Thota,P, et al. Contamination of Health Care Personnel During Removal of Personal Protective Equipment. Jama. 2015. E1-E7

Movilidad adecuada dentro del entorno contaminado

Recientemente se publicó un estudio taiwanés, en el que se indica el flujo adecuado del personal sanitario dentro del entorno contaminado con COVID -19, con el fin de precautelar la salud del personal; de tal manera que se recomienda que, previo al ingreso a zonas aisladas se debe colocar el respectivo EPP completo, posteriormente ingresar a las zonas de transición antes del ingreso a áreas

contaminadas y, al retornar es en las zonas de transición donde se debe retirar los EPP de la forma más delicada para evitar esparcir los microorganismos, zonas que tienen que ser desinfectadas diariamente. Además se recomienda que cada zona deberá estar plenamente rotulada y con directrices claras para su correcto direccionamiento y, al entrar en cada una de las zonas es mandatorio aplicar la desinfección de las manos con alcohol al 75% (10).

Bibliografía

1. Mcgoldrick M. Personal Protective Equipment: Protecting the Eyes. *Infection prevention*. 2019. 37(4): 234-235.
2. CDC. Guidance for the Selection and Use of Personal Protective Equipment (PPE) in Healthcare Settings. 2019. 1-49.
3. Ministerio de Salud, República de Panamá. SDGSP-DIGESA. 2020
4. Liang T. Manual de prevención y tratamiento del COVID-19. 2020. 1-68.
5. Talbot T. Respiratory Protection of Health Care Personnel to Prevent Respiratory Viral Transmission. *Jama*. 2019. 322(9):817-818.
6. Honda H y Iwata K. Personal protective equipment and improving compliance among healthcare workers in high-risk settings. *Curr Opin Infect Dis*. 2016. 29(4): 400-406.
7. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. Importation and Human-to-Human Transmission of a Novel Coronavirus in Vietnam. *New England Journal of Medicine*. 2020.
8. Chan JF, Yuan S, Kok KH, 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.
9. Tomas M, Kundrapu S, Thota, P, et al. Contamination of Health Care Personnel During Removal of Personal Protective Equipment. *Jama*. 2015. E1-E7.
10. Schwartz J, King Ch y Yen M. Protecting Healthcare Workers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak: Lessons From Taiwan's Severe Acute Respiratory Syndrome Response. *Clin Inf Dis*. 2020. 1-3.
11. CDC Guidance for the Selection and Use of Personal Protective Equipment. marzo 2020

12. Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff(Review).Cochrane. 2020. Disponible en: DOI: 10.1002/14651858.CD011621.pub4.

CAPÍTULO 9

Medidas para terminar con el aislamiento social

Dra. Teresa del Rosario Guerrero Pérez

Introducción

El aislamiento social y la restricción de movilidad han sido estrategias útiles frente a la actual emergencia sanitaria ya que contener la propagación de infecciones respiratorias representa un desafío dada la variedad de sus síntomas, así como también la transmisión antes del inicio de la enfermedad.

A finales del 2019 en Wuhan se inició el brote de COVID-19, al reconocer que la transmisión crecía con el movimiento humano y con la transmisión persona a persona. El 23 de enero de 2020 China impuso en Wuhan estrictas medidas de aislamiento social e higiene, siguiendo con restricciones similares en otras regiones del país (1).

Para inicios de febrero, en China diariamente se confirmaban entre 2000 a 4000 nuevos casos de COVID-19, a partir del 23 de marzo de 2020 durante 5 días consecutivos no hubo reportes de nuevos contagios locales, lo cual se traduce en que el aislamiento social fue clave para el control de la transmisión (2).

Las medidas implementadas son útiles para contener la diseminación del virus, especialmente si éstas se instauran durante los estadios iniciales del brote, siendo menos efectivas conforme avanza su propagación (3).

No queda duda sobre la utilidad del aislamiento social y restricción de movilidad como medidas efectivas para detener la propagación del virus; sin embargo, cómo y cuándo terminar con estas

medidas es la interrogante alrededor del mundo, ya que al tratarse de una pandemia nueva, no existen protocolos que direccionen como finalizar dichas medidas. Actualmente los pocos estudios son realizados en Wuhan en donde la pandemia lleva un estado más avanzado en comparación con el resto del mundo (4).

En Wuhan se realizó una estimación del comportamiento de la pandemia en base al modelo SEIR que usa datos matemáticos para predecir ciertos hechos, dentro de las variables se consideraron la población susceptible, expuesta, infectada y recuperada; divididos en grupos etarios. Con base a dichas predicciones matemáticas se concluyó que la llamada cuarentena en Wuhan podía ser levantada a inicios de abril, con lo cual se estimó que para mediados del 2020 las infecciones por SARS-CoV-2 disminuirían en 92%. Este modelo además sugiere que la mayor incidencia de un posible segundo pico se presente en la población adulta (4).

Por su parte, EUA, actual epicentro de la pandemia en América, considera la estrategia de aplastar la curva de contagios en diez semanas, para lo que se plantean medidas económicas, políticas y de salud, todas ellas basadas en evidencia científica. Dentro de las principales estrategias destacan la realización masiva de pruebas diagnósticas de COVID-19, la dotación de equipos de protección personal a los trabajadores de la salud; el aislamiento social, diferenciando a la población en cinco grupos: infectados, sospechosos, expuestos, quienes no están infectados ni expuestos; y quienes se han recuperado de la infección. En una reciente publicación consideran que al seguir estrictamente dichas medidas, EUA podría recuperar sus actividades el 6 de junio de 2020 (5).

Incluso cuando el confinamiento sea levantado se deberán mantener medidas debido a la persistencia de casos y posibilidad de un segundo brote, dentro de éstas se encuentran:

- 1) Al estornudar o toser no cubrir con las manos, usar el pliegue del codo o un pañuelo desechable.
- 2) Higiene de manos frecuente y adecuada.
- 3) Evitar lugares abarrotados y cerrados; y mantener distanciamiento social (6).

Se debe considerar que el virus permanecerá entre nosotros por lo que es importante que el personal de salud mantenga destrezas para reconocer casos sospechosos; además de mantener y fortalecer los triages hospitalarios con el fin de identificar casos (7).

El uso de mascarillas durante y al terminar el período de confinamiento es controversial; la OMS recomienda que éstas sean solo usadas por personas con síntomas respiratorios y quienes se encuentren al cuidado de personas enfermas. En China el uso de mascarillas se recomienda según el riesgo de cada persona: para riesgo alto se recomienda el uso de mascarillas médicas quirúrgicas; en riesgo bajo mascarillas desechables; y en riesgo muy bajo se desaconseja el uso de mascarillas médicas y como opción, el uso de mascarillas de tela (8).

Sin embargo, al conocerse que la transmisión del virus y la carga viral es alta antes de presentar síntomas, el uso de mascarillas en personas sanas y en la comunidad podría ayudar a disminuir los contagios durante esta época (172), incluso evitar el estigma social (5).

Actualmente, en Wuhan se desarrolla la estrategia: “Código de Salud Alipay” que identifica a las personas como: verde, amarillo o rojo. Las personas sanas serán codificadas como “verde” y podrán movilizarse sin restricción, mientras que las personas sospechosas de estar infectadas recibirán una notificación para autoaislamiento (9).

Por su parte Alemania se encuentra desarrollando estrategias para levantar el confinamiento, una de ellas es otorgar un “certificado de inmunidad” a todas las personas que han desarrollado Ac, quienes serán acreedoras a dicho certificado y tendrán la posibilidad de libre movimiento, mientras quienes no lo tengan deberán mantener restricciones (10).

Actualmente no existe una estrategia para el levantamiento del confinamiento, varios autores coinciden en que la retirada súbita y prematura de las medidas de aislamiento social podrían llevar a un segundo pico de contagio, por lo que recomiendan levantar las restricciones de manera paulatina (4); y una vez que esto ocurra, se deben continuar con estrictas medidas de higiene de manos y respiratoria, así como también de distanciamiento social.

Al no acatar y cumplir las medidas llevará mayores costos médicos y un restablecimiento de la economía más lento (5).

Bibliografía

1. Dalton C, Corbett S, Katelaris A. Pre-emptive low cost social distancing and enhanced hygiene implemented before local COVID-19 transmission could decrease the number and severity of cases. Available SSRN 3549276 [Internet]. 2020;1–8. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3549276
2. Ainslie KEC, Walters C, Fu H, Bhatia S, Wang H, Baguelin M, et al. Report 11 : Evidence of initial success for China exiting COVID-19 social distancing policy after achieving containment. 2020;(March):1–8.
3. начальник отдела Л.В.Травин, Ленина» Ф «Всероссийский электротехнический институт имени ВИИ, Л.В.Травин начальник отдела, Ленина» Ф «Всероссийский электротехнический институт имени ВИИ. No Title Основные направления развития электропередач постоянного тока (ЭПТ) Современный. 2020;4218(February 2019):1–13.
4. Prem K, Liu Y, Russell T, Kucharski AJ, Eggo RM, Davies N, et al. The effect of control strategies that reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China. medRxiv. 2020;2667(20):2020.03.09.20033050.
5. Campbell V. edit or i a l Intensive Enough ? N Engl J Med. 2014;1–2.
6. OMS. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Oms. 2020;38(1):71–86.
7. ال بلاغة وأساس المذير المصباح طريق قة على المديط القلموس ترت يب No Title الأزاوي.
8. Feng S, Shen C, Xia N, Song W, Fan M, Cowling BJ. Rational use of face masks in the COVID-19 pandemic. Lancet Respir Med [Internet]. 2020;2(20):2019–20.
9. BBC (2020). Coronavirus en China: el plan de Wuhan para levantar la cuarentena por la pandemia de covid-19. Estados Unidos: BBC News. <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-52040027>
10. Tiramillas (2020). Certificados de inmunidad: la solución alemana para poner fin al confinamiento. España: Marca. <https://www.marca.com/tiramillas/actualidad/2020/04/01/5e846b0d268e3e3f5c8b45f6.html>

CAPÍTULO 10

Los problemas éticos que plantea el nuevo COVID-19

Dra. Anabella Cifuentes S

La propagación mundial de la pandemia del COVID-19 producida por el virus SARS-CoV-2 ha significado un reto extraordinario para los estados, las sociedades, el personal sanitario y ha generado una crisis inédita en nuestro país, tanto desde el punto de vista social como sanitario. La pandemia ha producido un elevado número de personas infectadas que suponen un riesgo para el resto de la población, una parte de ellas requiriendo recursos sanitarios especializados, desbordando los sistemas de salud, a pesar de que se aplican medidas de contención que han impactado en la vida de las personas. Hasta la fecha no existe una cura inmediata o vacuna, y no puede ser controlada por las instituciones de salud porque ha sobrepasado su capacidad operativa, el resultado ha sido la muerte de muchos de seres humanos y cambios socioeconómicos de gran impacto.

Esta pandemia, nos obliga, junto a las consideraciones epidemiológicas y económicas, a reflexionar sobre los aspectos éticos relacionados con esta emergencia sanitaria ya que plantea desafíos éticos vitales.

1.- El conflicto entre los derechos individuales frente a la protección de la salud colectiva.-

La magnitud y la gravedad de la pandemia del COVID-19 claramente asciende al nivel de una amenaza de la salud pública que podría justificar restricciones a ciertos derechos, como los que resultan de la imposición de una cuarentena o el aislamiento social, pensando en el bien común, entre ellos al derecho de libertad de circulación (1). Si bien esta medida es necesaria, razonable y sanitariamente justificada, su aplicación exige que sea proporcional, equitativa, no discriminatoria, respete la dignidad humana y que esté en plena conformidad con las leyes nacionales e internacionales (2). Las leyes facultan a las

autoridades competentes a adoptar las medidas oportunas para el control de los enfermos y el medio ambiente inmediato, así como las que se consideran necesarios en caso de riesgo inminente y extraordinario; estas medidas sin embargo, deberán tener la finalidad de proteger la salud pública y prevenir su pérdida o deterioro (1).

Todas estas medidas enfocadas a mitigar la propagación del contagio, corresponden al Derecho de la emergencia (2) y precisan respetar los principios de proporcionalidad, precaución y a la gravedad de la amenaza para la salud pública (2), indefectiblemente vinculados a la protección de los derechos fundamentales. La proporcionalidad trata de evitar que las medidas sean incoherentes o desproporcionadas respecto a la magnitud del problema (3); es decir, se deben utilizar medidas menos restrictivas para lograr el objetivo de controlar el contagio. La cuarentena voluntaria sería ideal implementar antes de recurrir a medios y sanciones más restrictivas, pero precisa educación previa a la comunidad (4). Por otro lado, el principio de precaución favorece la adopción de medidas encaminadas a proteger a la población en ausencia de evidencia científica definitiva del riesgo o la utilidad de dichas medidas (4). No siempre es fácil compatibilizar los dos principios, aunque es deseable proponer respuestas que reflejen un equilibrio entre ambas.

Frente a esta pandemia se hacen evidentes otros dos principios, el de reciprocidad, según el cual, si las personas sacrifican sus libertades por el bien común de la sociedad, la sociedad tiene la obligación recíproca de proporcionar a esas personas necesidades tales como alimentos, vivienda, apoyo psicológico y protegerlos de la discriminación, daños o sanciones como resultado de la cuarentena (4). El otro principio es el de la transparencia, que establece que las autoridades de salud pública deben comunicar de manera transparente y clara la justificación de sus acciones y proporcionar un proceso de rendición de cuentas y apelación. Este debido proceso es la justificación ética para el uso de la cuarentena (4).

Junto a esto, está la necesaria tensión entre resguardar la confidencialidad de los casos positivos y el derecho que tienen sus posibles contactos de saber que pueden ser contagiados (5). Dada la forma de transmisión del virus, es un mínimo ético que se pueda avisar a los posibles contactos, en el caso de detectar personas COVID-19 positivas, con la finalidad de hacerles las pruebas confirmatorias y el

seguimiento. Sin embargo, el ser COVID-19 positivo, pertenecer a una determinada profesión o venir de algún país de riesgo, no puede ser motivo de discriminación alguna. Las autoridades deberían tomar medidas para combatir el estigma y la discriminación formando a los trabajadores de la salud en el COVID-19, utilizar los medios de comunicación y las redes para ampliar la conciencia pública sobre los derechos humanos (6).

La protección de la salud de la población, relacionada directamente con el principio de beneficencia, es para las administraciones sanitarias no solo un imperativo ético, sino también una obligación legal, respaldada por la Declaración Universal de Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (Organización de las Naciones Unidas para la Educación, Ciencia y Cultura) (6). Si bien sobre el sistema sanitario y las profesiones sanitarias recae una parte muy relevante de la respuesta directa a la pandemia, la responsabilidad profesional sanitaria no puede ir desligada de la responsabilidad individual de la ciudadanía, de la responsabilidad de las autoridades sanitarias y, como colectivo, de la responsabilidad social (8). Son momentos excepcionales que obligan, en beneficio de un bien común, a tomar responsabilidades, no solo a nivel público sino también a nivel individual (8). El principio de solidaridad expresa la responsabilidad que existe entre todas las personas. La dignidad de la persona y su dimensión comunitaria inevitablemente llevan a afirmar que cada uno es corresponsable del bien del otro. El principio de socialidad debe ser entendido e integrado en el sentido de la subsidiariedad que implica el respeto de las capacidades operativas de cada individuo y de los grupos intermedios, pero también el deber de socorrer más a quien lo solicite más, y compromete a la comunidad a fomentar el bien común promoviendo el bien de todos (9). Los derechos individuales se enfrentan a las necesidades de los demás y los valores para una solución equilibrada a este problema incluyen la compasión, la solidaridad como con-responsabilidad con el otro, la postergación personal y la lealtad con quienes existen relaciones más cercanas u obligaciones especiales (6). En términos de justicia social, el principio de socialidad obliga a la comunidad a garantizar a todos y a cada uno, los medios para acceder a los cuidados necesarios, incluso a costa del sacrificio de los que tienen más (9). La respuesta social debería guiarse más por la prudencia, el respeto y la solidaridad que por el miedo o la alarma social (10).

En la pandemia, en virtud del principio de gradualidad (1), corresponde aplicar la legislación sobre estados de excepción y emergencias de acuerdo a la realidad política, económica y socio-económica. Los estados de emergencia deben tener una duración limitada y cualquier reducción de los derechos debe tener en cuenta el impacto desproporcionado en poblaciones específicas o grupos marginados.

Las lecciones de epidemias pasadas advierten que, sin garantías éticas, las medidas de salud pública pueden invadir inadvertidamente los derechos y valores humanos. La incorporación de principios éticos relevantes en la planificación pandémica puede ayudar a mejorar la cooperación voluntaria basada en la confianza pública y reducir los resultados indeseables de las medidas de salud pública (7).

2.- La desigualdad en la protección de la salud y en el acceso a los servicios sanitarios escasos.-

El principio de justicia converge en la necesidad de distribuir de manera justa los recursos sanitarios disponibles, utilizando criterios de equidad, de forma que su uso beneficie al mayor número de personas evitando criterios discriminatorios basados en decisiones injustas. Ante el aumento exponencial de casos COVID-19, es evidente que no se abordan con igual capacidad y efectividad las alertas sanitarias (11), los establecimientos de salud no pueden hacer frente al número inesperado de pacientes, carecen de suficientes camas de hospitalización y cuidados intensivos, ventiladores, medicamentos y equipos de protección personal para los trabajadores de la salud, pruebas diagnósticas, entre otros. Si bien las autoridades han implantado una cuarentena para reducir el número de contagios, de tal modo que la curva suba lentamente y se evite así la congestión de los hospitales, no está ocurriendo lo esperado. La escasez de recursos no solo pone en riesgo a los pacientes con COVID-19, sino que también retrasará la atención a pacientes con otras necesidades de salud urgentes, lo que causará más fallecimientos.

En situaciones excepcionales como la actual, la necesidad de priorizar la atención, obliga a seguir estrictamente criterios bioéticos bien fundamentados (11) que promuevan una postura de sensatez clínica frente al uso de recursos siempre escasos, algo consustancial al propio sistema de salud, al margen de la presente pandemia (12), lo que implica dejar de otorgar recursos de alta complejidad a aquellos enfermos muy deteriorados por su enfermedad de base, con poca posibilidad de supervivencia, a

quienes se les debe ofrecer cuidados paliativos de calidad y adecuación del esfuerzo terapéutico dentro del respeto de su dignidad y derechos del individuo, evitando una obstinación irrazonable. Es prioritario realizar solo aquellas actuaciones, tratamientos o pruebas que estén claramente indicados, siguiendo los protocolos generales establecidos (8); sin embargo, cualquier protocolo que se adopte nunca puede aplicarse de manera rígida, porque todo ser humano tiene derecho a una consideración personal (12).

En las UCI, es indispensable disponer de unos criterios de ingreso claros, basados en el principio de proporcionalidad: dar el tratamiento si de éste surge un beneficio, pero no, si el mismo agrava las circunstancias negativas del paciente y por lo tanto, el beneficio es mínimo; y en el principio de justicia distributiva, para maximizar el beneficio del mayor número posible de personas (10). Esto no significa quitarles los recursos a otros, sino decidir que ya no es proporcional para un determinado paciente (13).

El problema ético está precisamente en identificar la proporcionalidad o desproporcionalidad de los tratamientos (13), siendo aquí importante el apoyo de los comités de ética asistencial. Hay que enfatizar que la edad en años, las enfermedades crónicas, las discapacidades u otros criterios arbitrarios (13), en ningún caso deberían ser el único elemento a considerar, pues son éticamente injustos y discriminatorios (12). Implicaría proceder en contra del respeto a la dignidad que todo ser humano posee independientemente de sus circunstancias (12).

En una situación de desequilibrio entre las necesidades clínicas y la disponibilidad efectiva de recursos, el peor escenario de la pandemia, en que se desborda la capacidad de respuesta y los servicios sanitarios colapsan, surgen preguntas éticas de cómo enfrentar esta situación. Es una crisis de salud pública, en la cual el contexto cambia por completo, se limita el derecho a la protección de la salud de algunos individuos por la escasez de recursos (12). En estas circunstancias, la reflexión ética ha desarrollado con mucho tiempo, muchas indicaciones concretas para decisiones difíciles. Algunos expertos consideran que el criterio más apremiante a considerar es la posibilidad de supervivencia (10), reservando los recursos disponibles para aquellos que pueden beneficiarse más teniendo más posibilidades de ser salvados. Está implícito que la aplicación de criterios usados en medicina de desastres (14), son justificables solo después de que las autoridades han hecho todos los esfuerzos posibles por aumentar la disponibilidad de los recursos, y después de cualquier posibilidad de traslado

de los pacientes a centros con mayor disponibilidad de los mismos (14), lo que exige como prioridad, reforzar el sistema de salud y a sus profesionales. Lo que está en juego es la vida y la salud de muchas personas.

Si bien la limitación de acceso a la atención sanitaria de los pacientes, obliga a los profesionales a tratar con extremo cuidado sus decisiones, la responsabilidad de las mismas no es exclusiva de ellos, sino que obliga al Estado y a todas las autoridades sanitarias a adaptar o crear criterios para la asignación de recursos escasos en situaciones de colapso sanitario (10), los cuales deberán definirse con anticipación, en la medida de lo posible en un proceso abierto, multidisciplinario y transparente que tenga en cuenta las circunstancias y los valores culturales. Cualquier protocolo de priorización que se utilice deberá basarse en el pleno respeto de la dignidad de la persona, la equidad y la protección a los más vulnerables (12) y deberá contar con el apoyo de los comités de ética asistencial.

Justicia y equidad se unen a solidaridad, como una obligación social (15) que lleva a favorecer la atención de los más vulnerables de una sociedad. Sin embargo, ante una pandemia también está la obligación de proteger a los médicos y profesionales sanitarios en primera prioridad basados en el principio de reciprocidad (15), precisamente para que puedan responder a la demanda asistencial.

3.- La ética frente al uso terapéutico de medicamentos experimentales.-

El gran número de personas afectadas por COVID-19 y la alta tasa de letalidad en el mundo, han llevado a proponer el uso de intervenciones médicas en fase de investigación para intentar salvar la vida de los pacientes y frenar la pandemia; sin embargo, hasta el momento no existe evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el virus SARS-CoV-2 (16).

Siendo una emergencia que afecta la salud pública, se ha aceptado desde el punto de vista ético, ofrecer intervenciones no probadas, cuya eficacia y efectos adversos no se conocen (17), como los tratamientos experimentales y otros de uso no indicado en la etiqueta (13) en base a informes de casos, estudios preliminares o ensayos clínicos que no han completado todas las fases (13), como también lo establece

la Declaración de Helsinki, con fines potencialmente terapéuticos o preventivos, siempre y cuando no se exponga a la población vulnerable a un riesgo desproporcionado, que la relación riesgo-beneficio sea favorable para los pacientes y que la capacidad de reducir los riesgos a los que se exponen haya sido limitada, salvaguardando en la medida esperada, la dignidad y los derechos humanos. Es posible asumir un riesgo mayor al mínimo, según el principio de proporcionalidad, siempre que el paciente o sus representantes otorguen su autorización después de un adecuado proceso de consentimiento informado que incluya los probables beneficios pero también los riesgos que corre. La opinión de los comités de ética previo a su uso, es muy importante, por tratarse de situaciones de experimentación planificadas; debiendo haber un plan terapéutico preciso y documentación científica que indique la posibilidad razonable de beneficio y un riesgo proporcional (13), porque lo importante ante todo, es no dañar.

Aún frente a protocolos específicos, emitidos por sociedades científicas o comités de expertos, en los que un beneficio no es seguro y el objetivo, aunque éticamente aceptable, es obtener datos científicos que puedan ser útiles para futuros pacientes, el consentimiento informado es indispensable. En caso de incapacidad del paciente, por sus condiciones críticas, se hace necesario un consentimiento de los familiares o diferido del propio paciente.

A fin de conocer la seguridad y la eficacia de estas intervenciones, siempre que se utilicen para tratar a pacientes, hay la obligación moral de recopilar y dar a conocer todos los datos generados, incluidos los derivados de los tratamientos administrados de forma ‘compasiva’ (acceso a un fármaco no aprobado fuera de un ensayo clínico) (17). Los médicos tienen el deber de garantizar la confidencialidad para que no se viole la intimidad personal del paciente, debiendo tomarse las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos. También hay el deber moral de evaluar estas intervenciones en los mejores ensayos clínicos que sean posibles en las circunstancias vigentes, a fin de demostrar definitivamente su seguridad y eficacia o aportar pruebas para detener su uso (17).

Como en toda pandemia, en ausencia de medidas terapéuticas, su uso debe regirse por criterios éticos, tales como la transparencia de todos los aspectos de la atención, el consentimiento informado, la

libertad de elección, la confidencialidad, el respeto a las personas, la protección de su dignidad y la participación de la comunidad (17).

4.- El problema de los estudios de investigación y las exigencias éticas.-

La ética debe verse como un marco para apoyar la investigación y proteger a los participantes potencialmente vulnerables. La pandemia por COVID-19 es una situación excepcional, pero las leyes y normas que regulan la investigación biomédica siguen en vigor; los estándares éticos son más importantes que nunca en estos momentos. En una emergencia de salud como la pandemia, deberían guiar la investigación tres valores éticos: el respeto igualitario para los participantes, lo que destaca la importancia de la participación de la comunidad en el diseño y la realización de un proyecto; la equidad, a veces la justicia se deja atrás durante las colaboraciones internacionales; y, reducir el sufrimiento en las comunidades afectadas por la emergencia (18).

Es entendible que los investigadores deseen realizar estudios en pacientes COVID-19 lo antes posible, para encontrar una vacuna y tratamientos terapéuticos que sean seguros y efectivos; sin embargo, por la prisa de encontrar la vacuna y uno o más medicamentos para tratar esta enfermedad mortal, se realizan ensayos clínicos sin cumplir estándares éticos, como estudios pre-clínicos indispensables para determinar si las intervenciones son seguras y efectivas (19). Al otorgar a algunos pacientes “acceso fuera de prueba” de determinados medicamentos cuyo uso no consta para esta enfermedad, será difícil hacer afirmaciones confiables sobre la efectividad del medicamento en ausencia de resultados de un grupo control que no recibe el medicamento (19) y podrá provocar, escasez de los medicamentos para las enfermedades en las que sí está aprobado su uso. Los protocolos y formularios de consentimiento informado para tratamientos experimentales y los estudios de vacunas deben estar disponibles al público una vez que sean aprobados por los comités de ética de investigación y comités científicos de expertos, de esta manera se proporcionará una mayor transparencia sobre su uso.

Toda investigación o experimentación realizada en seres humanos debe hacerse de acuerdo a principios éticos fundamentales (20): el respeto a las personas, que incorpora la obligación de respetar la autonomía con su libertad de elegir sobre cualquier intervención y protegerlas cuando esta está

disminuida; la búsqueda del bien, con la obligación ética de lograr los máximos beneficios y de reducir al mínimo el daño y la equivocación; y, el principio de justicia, que exige la distribución equitativa tanto de los costos como de los beneficios de la participación en actividades de investigación. La aplicación de estos principios en la conducta que se debe seguir para la evaluación ética de un protocolo de investigación exige, por lo menos, los siguientes requerimientos (20): consentimiento informado, relación favorable de beneficios y riesgos, la selección equitativa de los sujetos de investigación y la asociación colaborativa que obliga a un enfoque participativo basado en la comunidad.

Algunos ensayos de vacunas implican exponer directamente al voluntario frente al patógeno, sin que pueda ser rescatado con terapéutica ya que con el COVID-19 no hay terapias disponibles. Los estándares científicos, así como los estándares éticos, deben conservarse en una emergencia; los ensayos clínicos experimentales deben distribuir de forma equitativa los posibles efectos positivos y negativos de las intervenciones, para ello se debe aplicar el principio de proporcionalidad social en la selección de pacientes, de tal manera que no exista un sesgo hacia sectores que típicamente han recibido beneficios en ensayos clínicos. De igual manera, se debe garantizar acceso equitativo a los beneficios identificados en los estudios, la confidencialidad, libertad y dignidad de las personas y las poblaciones, lo que implica la participación de investigadores locales y la comunidad en la toma de decisiones.

Finalmente, una de las mayores lecciones que debe aprenderse de esta pandemia, es la necesidad de crear redes interdisciplinarias que tengan un objetivo común y permitan la rápida diseminación de los resultados de investigación.

5.- Garantizar la protección a los trabajadores sanitarios como deber prioritario.-

A medida que el virus SARS-CoV-2 se ha ido propagando en el país, se ha hecho evidente la falta de protección al personal sanitario y, por lo tanto a los pacientes y al público. El virus SARS-CoV-2, presenta gran contagiosidad y, por ello, es preciso establecer medidas generales y hasta excepcionales para llevar a cabo una protección de los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes afectados o con alta probabilidad de estar infectados, incluyendo personal técnico, de apoyo, profesionales y equipo médico. Es un deber de salud pública proteger tanto al médico, como a la comunidad, de nuevos

contagios (21). La profesión médica significa una responsabilidad específica que se fundamenta en un contrato social implícito, en la reciprocidad y en la obligación moral de servicio (15). El principio de reciprocidad obliga a minimizar los riesgos, así como las intervenciones positivas para tratar y compensar a estas personas cuando se produce un daño.

Si bien el valor intrínseco del personal de salud es igual, y no mayor, al de otros miembros de la comunidad, la seguridad y salud de este personal es fundamental para que puedan realizar su trabajo durante esta crisis. Por lo tanto, su protección debe ser una prioridad; es justificado dar esa preferencia, porque la mejor manera de proteger la salud de todos y cada uno es proteger la salud de los profesionales y, porque el principio de justicia exige priorizar a los que en el beneficio de terceros han expuesto más intensamente su salud.

La información sobre la transmisión de la enfermedad debe proporcionarse entre los trabajadores de salud, incluida la referente a las directrices más actualizadas, las medidas para prevenir el contagio y la forma de aplicarlas. Es indispensable el entrenamiento sobre cómo utilizar correctamente los equipos de protección personal; hay que vigilar las horas de trabajo y también proteger su salud mental, ya que están sometidos a un enorme volumen de trabajo y en ocasiones se ven en situaciones traumáticas y frente a decisiones difíciles, de letalidad sin precedentes, y además deben convivir con el temor a contraer la enfermedad o a propagarla entre sus familiares y allegados, ya que están en permanente riesgo de adquirir el virus. Las instituciones de salud, más allá de proveer los elementos para la protección física del personal, deben buscar estrategias para amortiguar el estrés psicológico y moral que enfrenta el personal de salud trabajando en estas circunstancias. Adicionalmente, debería haber la mayor disponibilidad posible de pruebas de detección de la infección por el COVID-19, para preservar la salud del personal y la seguridad del paciente.

6.- Reflexiones finales.-

Una pandemia es un escenario adverso para encontrar una respuesta o una solución apropiada para los dilemas y urgencias que se presentan y que afectan los derechos y la dignidad humana. La dignidad no depende de los recursos gastados, sino del trato que se le presta; es necesario por tanto, ofrecer un

cuidado de calidad, proporcionado a la condición de cada paciente. Una adecuada planificación del equipamiento y de la disponibilidad de infraestructura necesaria es vital; además, la preocupación por el equipo sanitario es prioritaria. Desde una perspectiva bioética, la clave para la toma de decisiones que impactan en la sociedad y en la vida cotidiana de las personas es que se tomen escuchando las distintas voces de los expertos, y que se decida con prudencia luego de una cuidadosa ponderación de los valores comprometidos. El análisis debe ser multidisciplinario con el apoyo de los comités de ética. Por último, tras el control de la epidemia, es necesario un espacio de reflexión que permita concretar en principios y directrices lo aprendido, sin perder de vista que la prioridad debe ser la protección de la vida, la integridad, la dignidad, la libertad y la intimidad de pacientes y voluntarios de investigación, así como el fortalecimiento de las capacidades locales en atención sanitaria.

Bibliografía

1. Ruiz-Toledo MA, La cobertura legal de las medidas de prevención de las epidemias. Blogs Expansión [en línea]. España, 01-03-2020. [consultado el 31-03-2020]; disponible en <https://www.expansion.com/blogs/de-leyes-que/2020/03/01/la-cobertura-legal-de-las-medidas-de.html>
2. Aspas J. M. Epidemias y derecho. Diario del Derecho [en línea]. España, 2020. [consultado el 31-03-2020]; URL disponible en <https://www.heraldo.es/noticias/nacional/2020/03/16/epidemias-y-derecho->
3. Stern A, Markel H. Influenza Pandemic in From Birth to Death and Bench to Clinic. En: The Hastings Center Bioethics Briefing Book for Journalists, Policymakers, and Campaigns, [en línea] New York, 2008. [consultado el 30-03-2020]; disponible en: https://www.thehastingscenter.org/uploadedFiles/Publications/Briefing_Book/influenza%20pandemic%20chapter.pdf
4. Ock-Joo Kim. Ethical Perspectives on the Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Epidemic in Korea. Journal of Preventive Medicine & Public Health;49:18-22. [en línea], Korea, 2016.[consultado el 10-04-2020]; disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4750516/>

5. Salas Sofía. Ética y la Pandemia del COVID-19. [en línea]. Chile: Página V; 27-03-2020. [Consultado 28-03-2020]. URL disponible en: <https://www.paginav.cl/2020/03/27/etica-y-la-pandemia-del-covid-19/>
6. Dimensiones de derechos humanos en la respuesta al COVID-19. Human Rigths Watch. [en línea]. EEUU, 31-03-2020[consultado 9-03-2020]. Disponible en: <https://www.hrw.org/es/news/2020/03/31/dimensiones-de-derechos-humanos-en-la-respuesta-al-covid-19>
7. UNESCO: Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos.[Base de datos en línea]. Francia.2005 [consultado el 1-04-2020]; disponible en: <http://portal.unesco.org/es/ev.php-URL>
8. Consell de Col-Legis de Metges Catalunya. Consideraciones Deontológicas en relación con la pandemia de COVID-19. [en línea]. Barcelona: marzo-2020. [Consultado 1-04-2020]. URL disponible en: http://www.medicosypacientes.com/sites/default/files/Nota20Deontologia20CCMC20cast_0.pdf
9. Sgreccia E. Manual de Bioética: Fundamentos y ética biomédica. Madrid: Biblioteca de autores cristianos; 2018.
10. Cuadernos de la Fundación Víctor Grífols i Lucas. Casos Prácticos de Ética y Salud Pública[en línea]. Edita: Fundación Víctor Grífols i Lucas. España, 2013. [consultado el 6-04-2020]; disponible en: <https://www.bcn.cl/obtienearchivo?id=documentos/10221.1/46702/1/cuaderno29.pdf>
11. Observatorio de Bioética Universidad Católica de Valencia: ¿Cómo utilizar los recursos sanitarios en circunstancias de crisis? [base de datos en línea]. España, 2020. [Consultado 12-04-2020]. URL disponible en: <https://www.observatoriobioetica.org/2020/03/como-utilizar-los-recursos-sanitarios-en-circunstancias-de-crisis/32862>
12. Comité de Bioética de España. Informe del Comité de Bioética de España sobre los aspectos bioéticos de la priorización de recursos sanitarios en el contexto de la crisis del coronavirus. [en línea]. Madrid, marzo 2020. [Consultado 12-03-2020]. URL disponible en: <https://www.cibir.es/files/biblioteca/COVID-19-cbe.pdf>
13. Los dilemas éticos que plantea el nuevo coronavirus. [en línea] . Chile: Revista Humanitas, Pontificia Universidad Católica de Chile, 2020. [Consultado 10-04-2020] . URL disponible en:

<http://www.humanitas.cl/bioetica/los-dilemas-eticos-que-plantea-el-nuevo-coronavirus>

14. SIAARTI. Raccomandazioni di ética clínica per l'ammissione a trattamenti intensivi e per la loro sospensione, in condizioni eccezionali di squilibrio tra necessità e risorse disponibili. [en línea]. Italia, 2020. [Consultado 12-04-2020]. URL disponible en: <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20%20documenti%20SIAARTI/SIAATI%20-%20Covid19%20-%20Raccomandazioni%20di%20etica%20clinica.pdf>
15. Beca J. Una mirada ética a las epidemias. Revista Académica Facultad de Medicina CAS-UDD; 9: 30-34. [en línea]. Chile, 2010. [consultado 27-03-2020]. Disponible en: <https://medicina.udd.cl/centro-bioetica/noticias/2010/08/05/una-mirada-etica-a-las-epidemias/>
16. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico. [base de datos en línea]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 19-03-2020 [consultado 25-03-2020]. URL disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.pdf
17. Consideraciones éticas sobre el uso de intervenciones no registradas en la enfermedad por el virus del Ebola. Organización Mundial de la Salud [base de datos en línea]. EEUU; 17-08-2014 [consultado 13-04-2020]. URL disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/detail/12-08-2014-ethical-considerations-for-use-of-unregistered-interventions-for-ebola-virus-disease-\(evd\)](https://www.who.int/es/news-room/detail/12-08-2014-ethical-considerations-for-use-of-unregistered-interventions-for-ebola-virus-disease-(evd))
18. Webinar – Ethics in the research response to COVID-19. [En línea]. Londres: Nuffield Council on Bioethics; 3-04-2020. [Consultado 12-04-2020]. URL disponible en: <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/covid-19/webinar-ethics-in-the-research-response-to-covid-19>.
19. Ethics and evidence in the search for a vaccine and treatments for Covid-19. The Hastings Center [en línea]. EEUU, 15-04-2020 [Consultado 18-04-2020]. URL disponible en: <https://www.thehastingscenter.org/ethics-and-evidence-in-the-search-for-a-vaccine-and-treatments-for-covid-19/>
20. Mancini R. Normas éticas para la investigación clínica. Universidad de Chile. [en línea]. 2016. [Consultado 01-04-2020]. URL disponible en: <https://www.uchile.cl/portal/investigacion/centro-interdisciplinario-de-estudios-en-bioetica/publicaciones/76992/normas-eticas-para-la-investigacion-clinica>

21. NLemon SM, Hamburg MA, Sparling PF, Choffnes ER, Mack A. Ethical and legal considerations in mitigating pandemic disease: workshop summary. Institute of Medicine of the national academies press [en línea]. Washington 2007, [consultado el 11-04-2020]. Disponible en <https://www.nap.edu/read/11917/chapter/1>
22. Ethical considerations in responding to the COVID-19 pandemic [en línea]. Londres: Nuffield Council on Bioethics, 17-03-2020 [Consultado 12-04-2020]. URL disponible en: <https://www.nuffieldbioethics.org/news/responding-to-the-covid-19-pandemic-ethical-considerations>.
23. Sánchez I. Lineamientos éticos en la atención de pacientes en una situación de pandemia. Pontificia Universidad Católica de Chile. [en línea]. Chile, 2020. [consultado el 11-04-2020]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/noticias/lineamientos-eticos-en-la-atencion-de-pacientes-en-situacion-de-pandemia/>