

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA



Órgano oficial de la Sociedad Venezolana
de Puericultura y Pediatría

Volumen 83
Suplemento 2, Mayo 2020

**CONSENSO VENEZOLANO SOBRE
MANIFESTACIONES SISTÉMICAS
DE LA COVID-19**

Revista arbitrada e indizada en LILACS y en SciELO Venezuela

Depósito legal p.p. 193602DF832 ISSN:0004-0649



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENIDO

Vol. 83, Suplemento 2

Mayo 2020

CONSENSO VENEZOLANO SOBRE MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DE LA COVID-19

EDITORIAL

Huniades Urbina-Medina 1

COVID-19: GENERALIDADES

Huniades Urbina-Medina 2

IMPACTO DE SARS-COV-2 EN EL SISTEMA NERVIOSO: ¿QUE HAY HASTA AHORA?

Aliria Carpio, María Elena Ravelo, Norelis Rodríguez 5

MANIFESTACIONES OCULARES EN PACIENTES CON SARS-COV-2 (COVID-19)

Yadira Armas, Esmeralda Limardo 10

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON COVID-19

Francis Sánchez, Ligia Acosta B, Janet Bastidas Zambrano 13

COVID-19 Y CORAZÓN EN PEDIATRÍA

Federico Borges, Angelo Sparano, Manfred Hermanni, Elka Marcano 18

COVID-19 Y AFECTACIÓN PULMONAR

Veronica Martínez, Isabel Tovar, María Auxiliadora Villarroel 25

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL Y COVID-19

Dianora Navarro, Nina Colina, Karolina López, Georgette Daoud 31

COVID- 19 Y EL RIÑÓN

Belen Arteaga, Ricnia Vizcaino, Elsa Lara 39

AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA POR LA COVID-19

Marisol Zavarha, Glannibe Henríquez, Ludiemar Sánchez 46

UN ACERCAMIENTO A LA INMUNOPATOLOGÍA DEL SARS-COV2

Joselit Torres, Alexis García 51

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A COVID-19 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Yobelma Nasiff, Sonia Mantilla, Lourdes Rodríguez, Myriam González-Oviedo 55

NUTRICIÓN PEDIÁTRICA EN EL MARCO DE COVID-19

Livia Machado, Jhonny Marante, Mariana Mariño 60

VACUNAS Y COVID-19

VACUNA BCG. CIEN AÑOS COMO CABALLO DE TROYA

Juan Carrizo-Chuecos 66

AVANCES EN EL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA COVID-19

Jacqueline de Izaguirre, José Levy Mizrahi 71

ANÁLISIS DE RIESGO DE LA PANDEMIA COVID-19

Huniades Urbina-Medina 76



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

CONTENTS

Vol. 83, Supplement 2

May 2020

VENEZUELAN CONSENSUS ON SYSTEMIC MANIFESTATIONS OF THE COVID-19

EDITORIAL

Huniades Urbina-Medina 1

COVID-19: GENERALITIES

Huniades Urbina-Medina 2

IMPACT OF SARS-COV-2 ON THE NERVOUS SYSTEM: WHAT'S UP SO FAR?

Aliria Carpio, María Elena Ravelo, Norelis Rodríguez 5

OCULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 (COVID-19)

Yadira Armas, Esmeralda Limardo 10

OTORHINOLARYNGOLOGIC MANIFESTATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH COVID-19

Francis Sánchez, Ligia Acosta B, Janet Bastidas Zambrano 13

COVID-19 AND HEART IN PEDIATRICS

Federico Borges, Angelo Sparano, Manfred Hermanni, Elka Marcano 18

COVID-19 AND LUNG INVOLVEMENT

Veronica Martínez, Isabel Tovar, María Auxiliadora Villarroel 25

COVID-19 AND GASTROINTESTINAL INVOLVEMENT

Dianora Navarro, Nina Colina, Karolina López, Georgette Daoud 31

COVID- 19 AND KYDNEY

Belen Arteaga, Ricnia Vizcaino, Elsa Lara 39

HEMATOLOGIC INVOLVEMENT BY COVID-19

Marisol Zavarha, Glannibe Henríquez, Ludiemar Sánchez 46

AN APPROACH TO THE IMMUNOPATHOLOGY OF SARS-COV2

Joselit Torres, Alexis García 51

SKIN MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19 IN THE PEDIATRIC AGE

Yobelma Nasiff, Sonia Mantilla, Lourdes Rodríguez, Myriam González-Oviedo 55

PEDIATRIC NUTRITION DURING COVID-19

Livia Machado, Jhonny Marante, Mariana Mariño 60

VACCINES AND COVID-19

BCG VACCINE. ONE HUNDRED YEARS AS A TROYAN HORSE

Juan Carrizo-Chuecos 66

ADVANCES IN THE DEVELOPMENT OF VACCINES AGAINST COVID-19

Jacqueline de Izaguirre, José Levy Mizrahi 71

RISK ANALYSIS OF THE PANDEMIC COVID-19

Huniades Urbina-Medina 76



ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

FUNDADOR DE LA REVISTA
Pastor Oropeza (†)

COMITÉ EDITORIAL
Michelle López
Coromoto Macías de Tomei
Nora Maulino
Brenda Hutton

ADMINISTRADORA
Dra. Tamara Salmen Salmen

CONSEJEROS ASESORES
Ricardo Archila G.
Alberto Bercowsky
Héctor L. Borges Ramos (†)
Humberto Gutiérrez R.
Jesús Eduardo Meza Benítez
Nelson Orta Sibú
Nahem Seguias Salazar (†)
Marco Tulio Torres Vera (†)
Eduardo Urdaneta (†)
Jesús Velásquez Rojas
Gladys Perozo de Ruggeri
Juan Félix García
Peter Gunczler
Francisco Carrera Michelli (†)
Elizabeth Chacón de Gutiérrez
Huniades Urbina-Medina

DELEGADOS DE LAS FILIALES
PARA EL COMITÉ EDITORIAL

ANZOÁTEGUI	Iraida Zacarías
APURE	Zaida Vielma
ARAGUA	Caroina Bedoya
BARINAS	Carmela Salazar
BOLÍVAR	Ana María Martínez
CARABOBO	María Castillo
COJEDES	Carmen Márquez
DELTA AMACURO	Digna Pinto
FALCÓN	Maritza Piña
GUÁRICO	Zaida Paz
LARA	María Cardozo
MÉRIDA	Miguel Gómez
MIRANDA	José Félix De Pablos
MONAGAS	Marisol Coecher
NUEVA ESPARTA	Katyuska Mata
PORTUGUESA	Analiese Cordero
SUCRE	Nuvia Blohm
TÁCHIRA	Alicia Pimentel
TRUJILLO	Carmen Rosario
VARGAS	Zoila Serrano
YARACUY	Yanira Rueda
ZULIA	Yalitza Moreno

**SOCIEDAD VENEZOLANA DE
PUERICULTURA Y PEDIATRÍA**

Urb. La Castellana, Av. San Felipe,
entre 2da. Transversal, y calle José Angel Lamas,
Centro Coinasa, Mezzanina, Local 6
Telf.: (0212) 263.7378 / 2639. Fax: (0212) 267.6078
e-mail: svpediatria@gmail.com
Web Site: pediatria.org

EDICIÓN: CLARA MARGARITA ESCOBAR.
Telf 0426-510.6795 / email: a.clarame@gmail.com

Volumen 83 / Suplemento 2 / Mayo / Año 2020

Depósito legal p 193602DF832 ISSN 0004-0649



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

JUNTA DIRECTIVA CENTRAL 2019-2021

Presidente:	Huniades Urbina-Medina, MD, PhD
Vicepresidenta:	Dra. Elvia Badell Madrid
Secretaria Ejecutiva:	Dra. María Josefa Castro
Secretaria de Finanzas:	Dra. Tamara Salmen S.
Secretario de Educación Médica Continuada:	Dr. Julio César Márquez
Secretario de Información y Difusión:	Dr. Germán Rojas Loyola
Secretaria de Relaciones Institucionales:	Dra. Carmen Cecilia Gómez

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

BOLÍVAR
Dra. Ana María Martínez
Dra. Meridali Gómez
Dra. Emma Graterol
Dra. Lucrecia Carneiro
Dra. Flor Plaz
Dra. Luisa Figuera
Dra. Ascención Santamaria

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

CARABOBO
Dra. María Castillo
Dra. Marianella Herrera
Dra. Milagros Estopiñán
Dra. Silvana Romero
Dra. Concepción Leone
Dra. Carmen Claret
Dr. Federico Ortega

JUNTAS DIRECTIVAS DE LAS FILIALES 2017 - 2019

Presidente	ANZÓATEGUI
Vicepresidente	Dra. Iraida Zacañas
Secretaria Ejecutiva	Dra. Zoraida Maldonado
Secretaria de Finanzas	Dra. Adriana Moy
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Mirluy Vera
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. Wuilleyma González
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Jesús Bonilla
	Dra. Mariela Paliche

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

COJEDES
Dra. Carmen Márquez
Dra. Edith Quintana
Dra. Yadira Hernández
Dra. Nelia Tovar
Dra. Marjoric Silva
Dra. María Gómez
Dra. Luisa Carniato

Presidente	APURE
Vicepresidente	Dra. Zaida Vielma
Secretaria Ejecutiva	Dra. Maritza Carreño
Secretaria de Finanzas	Dra. Mariangel Martínez
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Elibeth Carvajal
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. María Sojo
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Joaquín Duarte
	Dra. Nuvia Rodríguez

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretario de Información y Difusión

DELTA AMACURO
Dra. Digna Pinto
Dra. Oseglys Pérez
Dr. Julio Romero
Dra. Ana León
Dra. Arevytza Salazar
DISPONIBLE
Dr. Julio Maneiro

Presidente	ARAGUA
Vicepresidente	Dra. Editza Sánchez
Secretaria Ejecutiva	Dra. Carolina Bedoya
Secretaria de Finanzas	Dra. América Lupi
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Gladys Hurtado
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. Iris Villalobos
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Luis Chacón
	Dra. Beatriz Segovia

Presidente
Vicepresidente
Secretaria Ejecutiva
Secretario de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretaria de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

FALCÓN
Dra. María Añez
Dra. Miriam Oduber
Dra. Gerardine García
Dr. Hernán Medina
Dra. Maritza Piña
Dra. Francisca Petit
Dra. Lilia María Duarte

Presidente	BARINAS
Vicepresidente	Dra. Carmela Salazar
Secretaria Ejecutiva	Dra. Mildred León
Secretaria de Finanzas	Dra. Judith González
Secretaria de Educación Médica Continua	Dra. Blanca Vega
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Militza Mejias
Secretaria de Información y Difusión	Dra. María Vidal
	Dra. Noemí Camacho

Presidente
Vicepresidente
Secretario Ejecutivo
Secretaria de Finanzas
Secretaria de Educación Médica Continua
Secretario de Relaciones Institucionales
Secretaria de Información y Difusión

GUÁRICO
Dra. Zaida Paz
Dra. Digna de Silveira
Dr. Manuel Parra
Dra. Ana Lugo
Dra. Moira Navas
Dr. Ender Figueroa
Dra. Wendy Tovar



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

Presidente	LARA	Presidente	SUCRE
Vicepresidente	Dra. María Cardozo	Vicepresidente	Dra. Nuvia Blohm
Secretaria Ejecutiva	Dra. Milagros Acevedo	Secretaria Ejecutiva	Dr. Diego Martínez
Secretario de Finanzas	Dra. Liliam Venegas	Secretaria de Finanzas	Dr. Mercedes Crespo
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Lázaro Ramírez	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Rosalía Fernández
Secretario de Relaciones Institucionales	Dra. Leymilena Jaime	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Elias Kassise
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Héctor Aranguren	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Yuraima Blanco
	Dra. Lenny Mujica		Dr. Luis Blohm Lichaa
	MÉRIDA		TÁCHIRA
Presidente	Dr. Miguel Gómez	Presidente	Dra. Alicia Pimentel
Vicepresidente	Dr. Luis Molina	Secretaria Ejecutiva	Dr. Carmen Mora
Secretario Ejecutiva	Dr. Jorge Alvarado	Secretaria de Finanzas	Dr. Delsa Delgado
Secretaria de Finanzas	Dra. Ivette Guillen	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Ana Roa
Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Nolis Camacho	Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. José Franco
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Janeth Calderón	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Richard Hernández
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Carolina Barreto		
	MIRANDA		TRUJILLO
Presidente	Dr. José Félix De Pablos	Presidente	Dra. Carmen Rosario
Vicepresidente	Dr. David Rincón	Vicepresidente	Dr. Inés Ortiz
Secretaria Ejecutiva	Dra. Lina Constanzo	Secretaria Ejecutiva	Dr. Migdaly Mendoza
Secretaria de Finanzas	Dra. Ana Salazar	Secretaria de Finanzas	Dr. Corrado Iacobellis
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. José Moreno	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Coromoto Romero
Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Luis Mota	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Zoraima Vidal
Secretaria de Información y Difusión	Dr. Narvick Villegas	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Juan José Pineda
	MONAGAS		VARGAS
Presidente	Dra. Samir Hanna	Presidente	Dra. Zoila Serrano
Vicepresidente	Dra. Issis Lunar	Vicepresidente	Dr. Rosa Méndez
Secretaria Ejecutiva	Dra. Marisol Coecher	Secretaria Ejecutiva	Dr. Zaida Velásquez
Secretaria de Finanzas	Dra. Xiomara Salazar	Secretaria de Finanzas	Dr. Vilma Palma
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Juan Rodulfo	Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Francisco sucre
Secretario de Relaciones Institucionales	Dr. Abel Flores	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Thamara Pacheco
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Vilma Carrizales	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Iris Cárdenas
	NUEVA ESPARTA		YARACUY
Presidente	Dra. Katyuska Mata	Presidente	Dra. Yanira Rueda
Vicepresidente	Dra. Maidole Ordaz	Vicepresidente	Dr. Lucia García
Secretaria Ejecutiva	Dra. María Amparán	Secretaria Ejecutiva	Dr. Kenelma López
Secretaria de Finanzas	Dra. Adriana Palermo	Secretaria de Finanzas	Dr. Emma Pinto
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Javier Garrido	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Betlys Escalona
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Marimel Bejarano	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Mariafrica Torres
Secretaria de Información y Difusión	Dra. Olga Martínez	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Elizabeth Mikelson
	PORTUGUESA		ZULIA
Presidente	Dra. Analiese Cordero	Presidente	Dra. Yusvelys García
Vicepresidente	Dra. Delia Lavado	Vicepresidente	Dr. Yalitzta Moreno
Secretaria Ejecutiva	Dra. Guyllyam Jiménez	Secretaria de Finanzas	Dr. Keila Paz
Secretaria de Finanzas	Dr. Ceres Rodríguez	Secretario de Finanzas	Dr. José Antonio Chacín
Secretario de Educación Médica Continua	Dr. Daniel Villalobos	Secretaria de Educación Médica Continua	Dr. Noema Torres
Secretaria de Relaciones Institucionales	Dra. Alba Velásquez	Secretaria de Relaciones Institucionales	Dr. Edgar Fuenmayor
Secretario de Información y Difusión	Dr. Giovanni Alvarado	Secretaria de Información y Difusión	Dr. Martha Suaza



SOCIEDAD VENEZOLANA DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA

COMITÉ CIENTÍFICO

Presidente: Dr. José Javier Díaz
Secretaria: Dra. Lourdes Rodríguez

Vocales:

Dra. Ricnia Vizcaino Dra. Ruth Meneses
Dra. Coromoto Tomei Dr. Alejandro Mondolfi
Huniades Urbina-Medina

ARCHIVOS VENEZOLANOS DE PUERICULTURA Y PEDIATRÍA: COMITÉ EDITORIAL

Michelle López Brenda Hutton
Coromoto de Tomei Nora Maulino

COMISIÓN DE INMUNIZACIONES

Juan Carrizo Jacqueline de Izaguirre
Adelfa Betancourt Yecenia Perez
Jose Levy Alejandro Rísquez
Tatiana Drummond Digna Figueroa
Enriqueta Sileo

COMISIÓN DE CREDENCIALES

Manuel Alvarez Gómez Ana Castellanos de Santana
Ninette Barboza Elizabeth Hernández de Pérez Carreño
Esther María Suárez Fermin

COMISIÓN LACTANCIA MATERNA

José Garibaldi Soto Herrera Evelin Niño
Flor Aznar Ana Betzabé Roa Moreno
Scarlett Salazar Isbelia Izaguirre de Espinoza
Gloria Bonilla Raquel Monasterios Correa

COMISIÓN BIOÉTICA

Gladys Velásquez Enriqueta Sileo
Alba Valero

COMISIÓN PEDIATRÍA SOCIAL

Darda Ramirez Eduardo Hernández

COMISIÓN CULTURA Y DEPORTE

Rafael Godoy América González de Tineo
Luis Emiro Briceño Jacinta Quesada

COMISIÓN DE ASMA

Jesús Meza Benítez Ileana Rísquez
Julia Martínez Maria F. Bermúdez

COMISIÓN EDITORIAL PÁGINA WEB

Roberto Fasciani Eduardo Hernández
Paul Leisse (Yaracuy) América Lupi (Aragua)

COMISIÓN FORTALECIMIENTO Y APOYO INSTITUCIONAL

Concetta Messina Fatima Soares
Sonia Rodríguez Gloria Perilla
Pedro Ospina Joselit Torres
Zelinda Mariño Luz Marina Rondón de Burguera

CONSEJO DE LA ORDEN A LA DOCENCIA PEDIÁTRICA "DR. MANUEL GORDON FAJARDO"

Humberto Gutiérrez Jesús Velásquez Rojas
Francys Sánchez Julio C. Márquez

CONSEJO DE LA ORDEN A LA INVESTIGACIÓN PEDIÁTRICA "DR. HERNÁN MÉNDEZ CASTELLANO"

Jaime Barboza Maritza Landaeta
Enrique Blanco Jacinta Quesada
Maria J. Castro

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DR. GUSTAVO H. MACHADO"

Enriqueta Sileo Rafael Arteaga
Gladys Perozo de Ruggeri Gloria Yamin de Barboza
Maria E. Mondolfi

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DRA. LYA IMBER CORONIL"

Mercedes E. López de Blanco Gladys Velásquez
Olga Figueroa Thais Cabrera
Tamara Salmen

CONSEJO DE LA ORDEN AL MÉRITO "DR. ERNESTO VIZCARRONDO"

Tamara Amira Salmen Salmen
German Aurelio Rojas-Loyola
Elizabeth Hernández de Pérez Carreño
Esther María Suárez Fermin

COMISIÓN ENFERMEDAD CELÍACA

Mercedes E. López de Blanco Gladys Velásquez
Olga Figueroa Thais Cabrera
Maria C. Millan de Espinasa Tamara Salmen

La Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría (SVPP) siempre a la vanguardia y pensando en el bienestar de la población infantil y la educación médica continuada de nuestros Pediatras y del resto del personal de salud, incluyendo a los estudiantes de carreras afines, convocó la reunión de un grupo de trabajo especializado, para realizar una segunda revisión de la literatura relevante relacionada con la pandemia de COVID-19, considerando la afectación sistémica del SARS-CoV-2 con la finalidad de elaborar un segundo suplemento de Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría (AVPP) como manual de uso práctico con la finalidad de aportar información de primera línea y actualizada para el grupo de profesionales encargados de enfrentar esta problemática de salud pública en la edad pediátrica.

Los documentos citados como referencia, al 30 de abril de 2020, están en continua revisión para adecuar sus contenidos a la evolución epidemiológica de la situación, por lo que se recomienda consultar diariamente la información.

Huniades Urbina-Medina

Presidente

Sociedad Venezolana de Puericultura y pediatría

COVID-19 GENERALIDADES

Huniades Urbina-Medina

RESUMEN

El cuadro clínico provocado por SARS-CoV-2 se denomina COVID-19. Se conocen fundamentalmente los síntomas de los casos que han requerido hospitalización, por tanto los más graves y hay poca información publicada que hagan una descripción clínica completa de los casos más leves. En Venezuela el comportamiento de la epidemia al 30 de abril de 2020 ha sido la siguiente: casos confirmados: 333, recuperados: 142, defunciones: 10. A nivel internacional la mayoría de las infecciones son auto limitadas. COVID-19 tiende a causar enfermedades más graves en población mayor de 65 años o en pacientes con problemas médicos subyacentes. En el 80% de los casos el comportamiento es leve y auto limitado, el 14% son severos, con compromiso pulmonar, hipoxemia, disnea y taquipnea, saturación de oxígeno <93%, y PaO₂/FiO₂ <300, otro porcentaje presenta alteraciones oftalmológicas, neurológicas, cardiovasculares, cutáneas, hematológicas entre otras. El 5% de los casos desencadenan en estado crítico con insuficiencia respiratoria, shock, síndrome de disfunción multiorgánica. Los niños con COVID-19 tienen mejor pronóstico que los adultos, siendo pocos los casos graves reportados y en casos leves se recuperan en 1-2 semanas después del inicio de la enfermedad. La mayoría de los casos confirmados fueron secundarios a su exposición a contactos familiares.

Palabras clave: COVID-19, epidemia, Insuficiencia respiratoria, Shock.

COVID-19 GENERALITIES

SUMMARY

The clinical presentation caused by SARS-CoV-2 is called COVID-19. The symptoms of the cases that have required hospitalization, therefore the most serious, are fundamentally known, and there is little published information that makes a complete clinical description of the milder cases. In Venezuela the behavior of the epidemic as of April 30, 2020 has been as follows; confirmed cases: 333, recovered: 142; deaths: 10. Most infections are self-limited. COVID-19 tends to cause more serious illnesses in a population older than 65 years or in patients with underlying medical problems. In 80% of cases, the behavior is mild and self-limited, 14% are severe, with pulmonary compromise, hypoxemia, dyspnea and tachypnea, oxygen saturation <93%, and PaO₂ / FiO₂ <300, another percentage presents ophthalmological, neurological alterations, cardiovascular, cutaneous, hematological, among others. 5% of cases trigger a critical condition with respiratory failure, shock, multi-organ dysfunction syndrome. Children with COVID-19 have a better prognosis than adults, with few reported severe cases, and in mild cases recover within 1-2 weeks after the onset of the disease. Most of the confirmed cases were secondary to exposure to family contacts.

Key words: COVID-19, epidemic, respiratory insufficiency, shock,

El cuadro clínico provocado por SARS-CoV-2 se denomina COVID-19. Se conocen fundamentalmente los síntomas de los casos que han requerido hospitalización, por tanto los más graves, y hay poca información publicada que hagan una descripción clínica completa de los casos más leves. Los datos sobre gravedad de los casos confirmados han ido variando a lo largo del tiempo, lo cual es frecuente durante los brotes de enfermedades emergentes, en los que inicialmente se detectan los casos más graves y a medida que evoluciona se identifican casos más leves.

En Venezuela el comportamiento de la epidemia al 30 de abril de 2020 ha sido la siguiente; casos confirmados:333,

con 12 casos en el rango de edad de 0-9 años y 41 casos en el rango de 10-19 años, para un total de 36 casos en la edad pediátrica, lo cual equivale a 12,3% del total de casos; recuperados: 142, defunciones: 10; sin embargo, estos cálculos deben interpretarse de forma cautelosa ya que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el desenlace y la infra-notificación, especialmente de los casos menos graves, no permiten una estimación precisa de la letalidad en la actualidad (1).

Los síntomas más frecuentes de los casos hospitalizados son la fiebre (prácticamente 100%), tos seca y disnea (marcador de gravedad) y el hallazgo radiológico más frecuente son los infiltrados pulmonares bilaterales y en vidrio esmerilado. El 10,1% de los pacientes han presentado síntomas digestivos (diarrea y náuseas) los días previos a presentar fiebre y disnea. Las adenopatías son poco frecuentes. La leucopenia y la linfopenia son los hallazgos hematológicos más comunes. Las alteraciones en la coagulación, especialmente del dímero D y del tiempo de protrombina en pacientes con mayor gravedad. El 37% de los casos presentan marcadores positivos de citólisis hepática. La linfopenia severa, el dímero D eleva-

Pediatra-Puericultor, Intensivista Pediátrico, Especialista en Quemaduras, Presidente SVPP .Jefe de Servicio UCIP Hospital Ortopédico Infantil, Caracas.

Autor correspondiente
 Huniades Urbina-Medina, MD, PhD
 Teléfono: (58) 412-2340315 Correo electrónico: urbinamedina@gmail.com

do y productos nitrogenados elevados fueron marcadores relacionados con la mortalidad (2).

La mayoría de las infecciones son autolimitadas. COVID-19 tiende a causar enfermedades más graves en población mayor de 65 años o en pacientes con problemas médicos subyacentes. En el 80% de los casos el comportamiento es leve y autolimitado, el 14% son severos, el 5% de los casos desencadenan en estado crítico con insuficiencia respiratoria, shock, síndrome de disfunción multiorgánica. La mortalidad global oscila entre 2.3 y 5% de los casos (3).

La afectación sistémica de la COVID-19 se evidencia a diferentes niveles, entre otros:

Pulmonar: La neumonía parece ser la manifestación más común y grave de la infección. En este grupo de pacientes, la disnea se desarrolló después de una media de cinco días de enfermedad. El síndrome de dificultad respiratoria aguda se desarrolló en el 3,4% de los pacientes con compromiso pulmonar de más del 50%, hipoxemia en las primeras 24-48 horas del inicio de los síntomas, disnea y taquipnea > 30 rpm, saturación de oxígeno <93%, y radio PaO₂/FiO₂ <300. Otros síntomas descritos: cefalea, anosmia, ageusia, dolor de garganta, rinorrea, síntomas gastrointestinales. El inicio y duración de la sintomatología puede variar según la severidad de la enfermedad (4).

También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas:

- **Neurológico:** en un estudio con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenían síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%) y epilepsia (0,5%), hipogeusia (5,6%), hiposmia (5%) y neuralgia (2,3%) (5).
- **Cardiológico:** se ha señalado que en ocasiones la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardíaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios (6).
- **Oftalmológico:** en una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20,9% ojo seco, 12,7% visión borrosa, 11,8% sensación de cuerpo extraño y 4,7% congestión conjuntival (el 0,5% la presentaron como primer síntoma) (7).

Inmunológico: el sistema inmunitario desempeña un papel fundamental en la recuperación de enfermos con COVID-19, pero también está asociado a la severidad de la enfermedad. De hecho, la mayoría de las muertes relacionadas con el coronavirus se deben a que el sistema inmunitario se activa exageradamente causando daño a los tejidos. La respuesta exacerbada la han señalado algunos inmunólogos como una tormenta de citocinas que conducen a respuestas inmunitarias muy desajustadas, las cuales además de causar daño tisular, pueden aumentar la replicación viral, induciendo afecciones muy severas, hasta la muerte (8).

Además de lo descrito se ha reportado afectación en otros órganos y sistemas como renal, cutáneo, gastrointestinal, he-

matológico, inmunológico (9).

Por el momento no existe tratamiento específico. Se realiza tratamiento sintomático en los casos leves y moderados, y medidas de soporte o tratamiento de complicaciones en casos graves. Se han puesto en marcha numerosos ensayos clínicos controlados con moléculas de nuevo desarrollo y de medicamentos ya autorizados en otras indicaciones para casos complicados y en su mayoría en uso hospitalario. Según los datos disponibles hasta la fecha, los niños con COVID-19 tienen mejor pronóstico que los adultos, siendo pocos los casos graves reportados, y en casos leves se recuperan en 1-2 semanas después del inicio de la enfermedad. La mayoría de los casos confirmados fueron secundarios a su exposición a contactos familiares. Sin embargo, se puede producir el contagio de niños a adultos y a otros niños, como se ha reflejado en una serie de casos pediátricos en China. Por otro lado, se ha visto que la eliminación del virus en las secreciones respiratorias y en las heces es más prolongada en los niños con síntomas leves que en los adultos, hecho que ocasiona un gran reto para el control de la infección. También se ha demostrado la transmisión del virus a partir de niños asintomáticos y un periodo de portador de hasta 21 días. Estos datos pueden explicar un mayor número de infecciones (10).

Por lo tanto los niños deben de participar en las acciones preventivas habituales para la contención y expansión de la infección, y la protección de los profesionales sanitarios es crucial en la valoración y exploración de los niños con infecciones respiratorias. Los niños, sobre todo los de menor edad, presentan determinadas características que dificultan el control de las infecciones y que pueden facilitar el contagio:

- No controlan la emisión de secreciones y excretas: babeo, ausencia de control de esfínteres
- Menor capacidad para adoptar medidas de higiene personal.
- Dificultad para mantener mascarilla sobre nariz y boca en los más pequeños.
- Dificultad para controlar sus desplazamientos y permanecer quietos en un lugar determinado, lo que imposibilita el control de los contactos adecuadamente.
- Tendencia de los niños a compartir juguetes y objetos e interactuar entre ellos. La edad y la idiosincrasia propia del paciente pediátrico hacen imprescindible la figura del cuidador. Las medidas higiénicas y el aislamiento del paciente implican a todas las personas responsables de su cuidado.
- La posible mayor frecuencia en niños de infecciones asintomáticas y con manifestaciones gastrointestinales
- La evidencia de transmisión antes de la aparición de síntomas (10,11).

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I

en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Son todos efectos, por tanto, que reducen la tensión arterial, contrarrestando la acción de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo (11,12).

Se ha observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave. Esta observación, junto con otros parámetros clínicos asociados a casos graves como linfopenia e hiperferritinemia ha llevado a la hipótesis de que un subgrupo de pacientes de COVID-19 puede sufrir un síndrome de liberación de citoquinas. Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleuquina (IL)-6, la IL-10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el CRS (14,15,16).

REFERENCIAS

- MPPS, COVID-19. Disponible en <https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/>. [Citado: 30 de abril 2020]
- Silva García J. Guía de actuación frente a SARS-CoV-2 Servicio de Anestesiología, Cuidados Intensivos de Anestesia y Tratamiento del dolor. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
- Guan W, Ni Z, Hu, Y Liang W, Ou C, He J, *et al.* Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.
- Chen J, Tangkai Qi T, Li Liu, L, Ling Y, Zhiping Qian, Tao Li, *et al.* Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China, *J Infect* 2020;80(5):e1-e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.004>
- Ling Mao, Mengdie Wang, Shanghai Chen, Quanwei He, Jiang Chang, Candong Hong, *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet]. 5 de marzo de 2020 [citado 16 de marzo de 2020];1-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>.
- Cheng-Wei Lu, Xiu-Fen Liu, Zhi-Fangjia. La transmisión de COVID-19 a través de la superficie ocular no debe ser ignorada. *Lancet* Doi: [citado 24 de Abril 2020]. Disponible en: <http://www.intramed.net/95781>
- Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; 39(5):529-539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28466096>
- Ocular manifestations and clinical characteristics of 534 cases of COVID-19 in China: A cross-sectional study | medRxiv [Internet]. [citado 25 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.12.20034678v1>.
- Manejo en atención primaria del COVID-19. Versión de 17 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Manejo_primaria.pdf. Consultado 18 abril 2020. Documento técnico
- Academia Española de Pediatría. Manejo del paciente pediátrico ante sospecha de infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en atención primaria (covid-19). aepap-seip/aep-sepeap
- Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Exp Physiol* 2008;93(5):613-621.
- Stewart JA, Lazartigues E, Lucchesi PA. The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? *Circ Res* 2008;103 (11):1197-1199.
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, *et al.* Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents* 2020;14;34(2). pii: 1. doi: 10.23812/CONTI-E
- Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, Grupp SA, Mackall CL. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-195. doi: 10.1182/blood-2014-05-552729.
- Riegler LL, Jones GP, Lee DW. Current approaches in the grading and management of cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *Ther Clin Risk Manag* 2019;15:323-335.

IMPACTO DE SARS-CoV-2 EN EL SISTEMA NERVIOSO: ¿QUE HAY HASTA AHORA?

Aliria Carpio (1), María Elena Ravelo (2), Norelis Rodríguez (3)

RESUMEN

En humanos los coronavirus causan principalmente patología respiratoria. Sin embargo, el sistema nervioso puede también estar comprometido por su potencial neurotropismo. El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus que produce la enfermedad denominada COVID-19. Ante la pandemia actual, revisamos la evidencia disponible sobre los mecanismos de neuroinvasión y vías de penetración al sistema nervioso central. Se describen las manifestaciones clínicas asociadas como también los potenciales riesgos en pacientes con patologías neurológicas de base.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, neurotropismo, hiposmia, encefalitis, Síndrome de Guillain-Barre.

IMPACT OF SARS-CoV-2 ON THE NERVOUS SYSTEM: WHAT'S UP SO FAR?

SUMMARY

In humans coronavirus mainly cause respiratory pathology. However, the nervous system may also be compromised by its potential neurotropism. SARS-CoV-2 is a new coronavirus that produces the disease called COVID-19. Given the current pandemic, we review the available evidence on the mechanisms of neuroinvasion and routes of penetration into the central nervous system. Associated clinical manifestations as well as potential risks in patients with underlying neurological pathologies are described.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, neurotropism, hyposmia, encephalitis, Guillain-Barre syndrome.

COVID-19 Y SISTEMA NERVIOSO

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, no es el primer CoV que infecta a humanos; la mayoría de los CoV originan cuadros respiratorios más o menos severos pero el compromiso nervioso no es infrecuente. Se ha demostrado en otros CoV su capacidad de penetrar al Sistema Nervioso Central (SNC) (neuroinvasión) donde infectan neuronas y células gliales (neurotropismo) e inducen o participan en la inducción de enfermedades neurológicas (neurovirulencia) (1).

Papel del Receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2): El SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 como blanco para lograr la invasión celular; dicho receptor se encuentra expresado en el epitelio respiratorio, en corazón, riñones, intestino, músculo esquelético, cerebro y testículos. A nivel cerebral está particularmente presente en el tallo cerebral y en regiones responsables de la regulación de la función cardiovascular, incluyendo órgano subfornical,

núcleo paraventricular, núcleo del tracto solitario y bulbo rostral ventro-lateral. La expresión se da tanto en neuronas como en células gliales (2).

VÍAS DE DISEMINACIÓN: Se han propuesto, al igual que para otros virus respiratorios, 2 vías de diseminación al SNC:

- **HEMATÓGENA:** el virus ingresaría al SNC infectando las células endoteliales de la Barrera Hematoencefálica (BHE), células epiteliales de la barrera hemato-licuoral en el plexo coroides o utilizaría células inflamatorias como caballos de Troya. El hallazgo de partículas virales en células endoteliales de capilares cerebrales sugiere fuertemente la vía hematológica como probable vía hacia el SNC; así mismo la expresión del receptor ACE2 en el endotelio vascular hace plausible dicha interpretación (3).
- **NEURONAL (trans-sináptica):** el virus ingresaría a través del bulbo olfatorio luego del inóculo nasal o a través de las terminales nerviosas periféricas sensitivas o motoras utilizando el transporte neuronal retrógrado. La organización anatómica única de la vía olfatoria desde la cavidad nasal hasta la fosa craneal anterior provee un canal de acceso directo del virus hacia el tejido cerebral por el cual ingresaría el SARS-CoV-2 al SNC en estadios tempranos de la invasión nasal; esto pudiera correlacionarse con la disfunción olfatoria que presentan los pacientes antecediendo otros signos neurológicos (3,4).

Una vez alcanzado el tejido cerebral, la interacción del virus con el receptor ACE2 en neuronas y células gliales ini-

-
- (1) Pediatra-Neurólogo, Servicio de Neurología, Hospital de Niños JM de los Ríos, Caracas
 - (2) Pediatra-Neurólogo, Servicio de Neurología Centro Medico Docente La Trinidad, Caracas
 - (3) Pediatra-Neurólogo, Servicio de Neurología Hospital Ortopédico Infantil, Caracas

Autor corresponsal

Dra. Aliria Carpio

Teléfono: (58)414-3186877 / Correo electrónico: ally2704@hotmail.com

ciaría el ciclo de invasión y replicación viral en SNC. La administración intranasal experimental a ratones de otros CoV (SARS-CoV-1 y MERS-CoV) ha mostrado una rápida diseminación al tálamo y al tallo cerebral (5,6). El núcleo del tracto solitario (NTS) recibe información de mecanorreceptores y quimiorreceptores del pulmón y tracto respiratorio, mientras que las fibras eferentes del núcleo ambiguo y del NTS provee información al músculo liso de la vía aérea, glándulas y vasos sanguíneos. En base a estas interconexiones anatómicas se ha hipotetizado que la muerte de estos animales experimentales infectados o de pacientes con COVID-19 podrían ser debidas a disfunción de los centros cardiorrespiratorios del tallo cerebral (7).

PATOGENESIS: se desconoce con exactitud, sin embargo se han planteado diferentes mecanismos para explicar las alteraciones neurológicas:

- **INVASIÓN DIRECTA DEL VIRUS AL TEJIDO NEURAL:** previamente se ha confirmado la presencia del SARS-CoV, taxonómicamente muy similar al SARS-CoV-2 en tejido cerebral de autopsias; los hallazgos fueron edema tisular, degeneración neuronal y presencia de partículas virales (8). Recientemente Paniz-Mondolfi y col. realizaron el primer reporte de partículas virales SARS-CoV-2 en tejido cerebral de un paciente que falleció por COVID-19 (3).
- **HIPOXIA:** son bien conocidos los cambios metabólicos inducidos por la hipoxia tisular severa con cambio a metabolismo anaerobio, acumulación de ácido láctico, edema citotóxico, intersticial y vasogénico, deterioro de la circulación cerebral y subsecuentemente aumento de la presión intracraneal con alteración de la función de cerebro y tallo (4).
- **MEDIACIÓN INMUNOLÓGICA (tormenta de citoquinas):** la patogenia de las infecciones virales severas están estrechamente ligadas al desarrollo del síndrome de respuesta sistémica inflamatoria (4). En estos casos se puede producir la conocida *tormenta de citoquinas* que consiste en la liberación no controlada y excesiva de citoquinas pro-inflamatorias. La mayoría de los pacientes con COVID-19 severos tienen niveles muy altos y persistentes de VSG, PCR, IL-6, FNT- α , IL-1 β , IL-8, IL-2R, asociados al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y a Coagulación Intravascular Diseminada (9). En relación al SNC, la liberación de citoquinas, quimioquinas y otras señales inflamatorias puede producir ruptura de la BHE, amplificando el proceso inflamatorio, conllevando a muerte neuronal, activación de la microglía y astrocitosis reactiva (2).

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR COVID-19

Conociendo el potencial neurotrópico y de neuroinvasión de los CoV, es esperable que en esta pandemia por SARS-

CoV-2, se reporten diversas manifestaciones neurológicas como parte de la enfermedad; dichas publicaciones han sido en pacientes adultos. En la población pediátrica no se ha descrito clínica neurológica al momento de la redacción de este documento (10).

ALTERACIONES EN EL GUSTO Y EL OLFATO:

Hipogeusia-Ageusia / Hiposmia-Anosmia: Los trastornos del gusto y el olfato han sido frecuentemente reportados en las personas con infección por COVID-19, que pueden aparecer de forma súbita y no asociarse a obstrucción nasal o rinorrea. A pesar de que en el reporte de Mao y col (11) se encontró anosmia sólo en 5,1% y ageusia en 5,6% de los pacientes del estudio, en publicaciones posteriores realizando un interrogatorio dirigido se ha encontrado una frecuencia de hasta 85,6% de disfunción olfatoria y 88% en trastornos del gusto (12). Recientemente se ha postulado que la anosmia no sería neurosensorial ya que las neuronas olfatorias no expresan el gen ACE2 (las células mucosas del epitelio olfatorio y respiratorio si lo hacen); esto afectaría a las células estromales de sustento de la mucosa, cuya lesión comprometería el normal funcionamiento del entorno de las terminaciones nerviosas (13).

ENCEFALOPATÍA AGUDA: Es una disfunción cerebral reversible como consecuencia de la toxemia sistémica, los trastornos metabólicos y la hipoxemia durante el proceso de infección aguda. El cambio patológico básico en esta enfermedad es el edema cerebral sin evidencia de inflamación en el análisis del líquido cefalorraquídeo (4). Esta condición se ha reportado con más frecuencia en adultos mayores con comorbilidades sistémicas y/o neuropsiquiátricas previas, inclusive se ha reportado como forma de presentación inicial de COVID-19 (14).

MENINGITIS/ENCEFALITIS: conociendo el potencial neuroinvasivo y la neurovirulencia de los CoV, es factible que se presenten pacientes con manifestaciones clínicas de meningitis o meningoencefalitis. Ciertamente, se han descrito pacientes con fiebre, convulsiones y rigidez de nuca o trastornos del estado de conciencia en los cuales se ha documentado la presencia de material genético del SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo (LCR) por prueba de reacción de cadena de polimerasa (PCR) (15,16).

ENCEFALOPATÍA NECROTIZANTE AGUDA HEMORRÁGICA: al igual que sucede con otros virus neurotrópos, recientemente se publicó un caso presuntivo de encefalopatía necrotizante hemorrágica aguda en un adulto con tos, fiebre, trastorno del estado de conciencia y muestra nasofaríngea positiva para SARS-CoV2 (no se realizó determinación del virus en LCR). La RMN cerebral mostró lesiones hemorrágicas en tálamo bilateral, lóbulos temporales mediales y regiones subinsulares (17).

COMPLICACIONES CEREBROVASCULARES: se han reportado especialmente en adultos mayores con factores de riesgos cardiovasculares, presentándose como ictus isquémico, trombosis cerebral de senos venosos o hemorragia cerebral. La mortalidad en la publicación de Mao y col. fue del

38% en ictus isquémico y estuvo asociado a formas graves de COVID 19- con aumento del dímero D, trombocitopenia y falla multiorgánica (11)

SÍNDROME DE GUILLAIN BARRE: el primer reporte se hizo en un paciente de Wuhan con COVID-19 que presentó al inicio de la enfermedad manifestaciones clínicas de una neuropatía desmielinizante similar al Síndrome de Guillain-Barre, por lo que los autores se plantearon un perfil parainfeccioso de esta condición asociado al SARS-CoV-2, más que el perfil clásico post infeccioso (18). Posteriormente en un estudio italiano multicéntrico se reportaron 5 pacientes con debilidad en miembros inferiores, parestesias, diplejía facial y ataxia con un intervalo entre el inicio de síntomas de COVID-19 y la clínica de síndrome de Guillain-Barré de 5-10 días; los resultados neurofisiológicos fueron compatibles con variante axonal en 3 pacientes y desmielinizantes en los 2 restantes (19)

MIELITIS AGUDA POST-INFECCIOSA: se reportó un adulto en el Hospital de Wuhan, con diagnóstico de COVID-19 (diagnostico por PCR en muestra nasofaríngea) que presentó paraplejía flácida e incontinencia esfinteriana (20).

MUSCULARES: En el estudio presentado por Mao y col. se reportó en 10,7% de los pacientes mialgias y niveles elevados de creatinina (CK), asociado a otras alteraciones en reactantes de fase aguda y de la coagulación (2).

PATOLOGÍAS NEUROLÓGICAS DURANTE LA PANDEMIA COVID-19.

ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES: Se consideran personas de alto riesgo para enfermedad grave por COVID-19 por presentar una o varias condiciones: debilidad de músculos respiratorios y/u orofaríngeos, cifoscoliosis, traqueostomía, cardiopatía, riesgo de descompensación o rabdomiólisis (si hay fiebre, ayuno o infección), diabetes u obesidad concomitante, terapia inmunosupresora. Aunque las decisiones se individualizaran en función de la gravedad clínica, de manera general se recomienda que los pacientes que reciben esteroides u otros inmunosupresores (ej. Distrofia de Duchenne, dermatomiositis, miastenia gravis) continúen con la medicación. En caso de adquirir COVID-19 y los síntomas sean leves, posiblemente requieran aumento de dosis de esteroides; si los síntomas son severos considerar suspender temporalmente la inmunosupresión. Se debe postergar el inicio de terapias que depleten las células B (ej. Rituximab) hasta que ceda la epidemia COVID-19. Algunos medicamentos probados experimentalmente en COVID-19 (ej. Cloroquina, azitromicina, algunos antivirales) además de ser potencialmente arritmogénicos, pueden agravar la debilidad muscular y están contraindicados en miastenia gravis, algunos síndromes miasténicos congénitos y en el síndrome de Lambert Eaton; de utilizarse se hará bajo estricta supervisión médica (21,22).

PATOLOGÍAS NEUROINMUNOLÓGICAS:

ESCLEROSIS MÚLTIPLE (EM): en base a las recomendaciones de la Multiple Sclerosis International

Federation (MSIF) y el Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (LACTRIMS) en el contexto de la pandemia por COVID-19, en PACIENTES SIN INFECCIÓN, antes de iniciar cualquier medicamento deben evaluarse opciones y tratar de escoger medicamentos que no produzcan depleción linfocitaria (preferir β -Interferones, Acetato de Glatiramer o Natalizumab) (23,24), Como se cita en la tabla 1 (Tratamiento en Esclerosis múltiple y COVID 19). No hay recomendaciones específicas para la EM pediátrica.

Tabla 1: Tratamiento en Esclerosis múltiple y COVID 19

Fármaco	Inicio de tratamiento	Mantenimiento de tratamiento
β -Interferones	Si	Continuar
Acetato de Glatiramer	Si	Continuar
Dimetilfumarato	Si	Continuar excepto si hay consideración especial
Teriflunamida	Si	Continuar excepto si hay consideración especial
Natalizumab	Si en pacientes con enfermedad altamente activa	Continuar (riesgo de rebote de enfermedad > que riesgo de infección)
Fingolimod Siponimod	Postergar inicio. Evaluar riesgo/beneficio	Continuar (riesgo de rebote de enfermedad > que riesgo de infección)
Ocrelizumab Rituximab	Evaluar riesgo/beneficio	Postergar infusión hasta < riesgo de COVID-19
Alemtuzumab	Postergar excepto si el cuadro clínico no permite otra opción	Retrasar 2° ciclo hasta 18 m; si no es posible, extremar medidas
Cladribine	Postergar excepto si el cuadro clínico no permite otra opción	Si inició el ciclo, completarlo. Retrasar la prescripción de ciclos sucesivos
TCMH	Posponer	Extremar medidas de precaución y aislamiento

Modificado de TCMH: tratamiento de células madre hematopoyéticas (24).

EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19: si el cuadro clínico es leve continuar con el tratamiento y mantener vigilancia pero si el cuadro es grave es recomendable suspenderlo hasta la resolución del cuadro (25).

TRASTORNO DE ESPECTRO NEUROMIELITIS ÓPTICA: en ausencia de infección por COVID-19 se ha sugerido no suspender la inmunoterapia (riesgo de recaída es mayor al riesgo de infección). En presencia de infección por COVID-19 si los síntomas son leves se puede mantener el tratamiento pero si son graves, se debe suspender temporalmente e indicar dosis moderadas de esteroides para prevenir recaídas a corto/mediano plazo (25).

EPILEPSIA: La incidencia de crisis epilépticas en infec-

ción COVID-19 parece ser baja en esta pandemia, sin embargo cualquier infección aguda puede producir exacerbación de las crisis en pacientes epilépticos. El uso de fármacos experimentales en COVID-19 en pacientes epilépticos amerita la revisión de las interacciones farmacológicas previstas a fin de minimizar posibles efectos secundarios. Tabla 2: Modificado de The Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies (26, 27).

MIGRAÑA Y OTRAS CEFALÉAS PRIMARIAS: No hay evidencia científica actual de que el empleo de antiinflamatorios no esteroideos, y en especial el Ibuprofeno, agraven la infección por COVID-19. El uso de esteroides en estados migrañosos y cefaleas en racimos en pacientes sin síntomas COVID-19 quedará a criterio del médico tratante (28).

Tabla 2: Modificado de The Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies (26, 27).

	ATV	LPV/r ♥	RDV	FAVI	CLQ ♥	HCLQ ♥	RBV	TCZ	IFN-β1a
Ácido Valproico	↔	↑↑ (38%)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Carbamazepina	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Cannabidiol	↔	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Clonazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Clobazam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Diazepam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Etosuximida	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fenitoína	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Fenobarbital	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↓	↔
Lacosamida	♥ ↔	♥ ↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Lamotrigina	↔	↓ (50%)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Levetiracetam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Midazolam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Oxcarbazepina	↓	↓	↓	↔	↓	↓	↔	↔	↔
Sultiam	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Topiramato	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Vigabatrina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Zonisamida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

ATV: Atazanavir, LPV/r: Lopinavir/Ritonavir, RDV: Remdesivir, FAVI: Favipiravir, CLQ: Cloroquina, HCLQ: Hidroxicloroquina, RBV: Ribavirina, TCZ: Tocilizumab, IFN-β-1^a: Interferón β-1^a.

- ↑: aumento potencial de exposición de la comedicación.
- ↓: disminución potencial de exposición de la comedicación
- ↑↑: aumento potencial de la exposición al fármaco COVID
- ↓↓: disminución potencial de la exposición al fármaco COVID.
- ↔: sin efecto significativo
- ♥: una o ambas drogas pueden causar prolongación del intervalo QT y/o del PR.

	No deberían ser co-administradas
	Interacción potencial por lo que se requiere ajuste de dosis o seguimiento estrecho
	Interacción potencial de leve intensidad. Es poco probable que se requiera ajuste de dosis o acciones adicionales
	No es esperable una interacción clínicamente significativa

REFERENCIAS:

- 1.- Desforges M, Le Coupanec A, Stodola J, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Human coronaviruses: Viral and cellular factors involved in neuroinvasiveness and neuropathogenesis. *Virus Res* 2014;194:145-158. doi: 10.1016/j.virusres.2014.09.011
- 2.- Steardo L, Steardo L Jr, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may potentially contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol* 2020; Mar 29 [Epub ahead of print]. [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
- 3.- Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon R, Reidy J, Lednický J, et al. Central Nervous System Involvement by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus -2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020 Apr 21 [Epub ahead of print] [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>
- 4.- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020 Mar 30. [Epub ahead of print] [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- 5.- Li K, Wohlford-Lenane C, Perlman S, Zhao J, Jewell AK, Reznikov LR, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus causes multiple organ damage and lethal disease in mice transgenic for human dipeptidyl peptidase 4. *J Infect Dis*. 2016;213:712-22 doi: 10.1093/infdis/jiv499
- 6.- Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008;82:7264-75 doi: 10.1128/JVI.00737-08
- 7.- Li Y, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020 Feb 27 [Epub ahead of print] [Citado: 18 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>
- 8.- Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202: 415-24 doi: 10.1084/jem.20050828
- 9.- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immun* 2020 Mar 25 [Epub ahead of print]. [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393>

- 10.- Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020 Mar 25 [Epub ahead of print]. [Citado: 19 de abril 2020] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30198-5)
- 11.- Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *JAMA Neurol* 2020 Apr 10. [Epub ahead of print] doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
- 12.- Lechien J, Chiesa-Estomba C, De Siati D, Horoi M, Le Bon S, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020 Apr 6 [Epub ahead of print]. [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- 13.- Garcia D, Ezpeleta D. Manual COVID-19 para el neurólogo general [monografía en Internet] Madrid: Sociedad Española de Neurología; abril 2020. [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: http://www.sen.es/attachments/article/2677/Manual_neuroCOVID-19_SEN.pdf
- 14.- Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa P. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* 12(3):e7352. [Citado: 19 de abril 2020] Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/29414-neurological-complications-of-coronavirus-disease-covid-19-encephalopathy>
- 15.- Moriguchia T, Hariib N, Gotoa J, Haradaa D, Sugawaraa H, Takaminoa J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Case Report. Int J Infect Dis* 2020 Apr 3 [Epub ahead of print] [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
- 16.- Xinhuanet [sede Web]. Pekin: Huaxia; 2020 Mar 5 Beijing hospital confirms nervous system infections by novel coronavirus. [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en http://www.xinhuanet.com/english/2020-03/05/c_138846529.htm
- 17.- Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: CT and MRI Features. *Radiology* 2020 Mar 31 [Epub ahead of print]. [Citado: 18 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>
- 18.- Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. *Lancet Neurol* 2020 Apr 1. [Epub ahead of print]. [Citado: 19 de abril 2020] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30109-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30109-5)
- 19.- Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020 Apr 17. [Epub ahead of print] [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMc2009191?articleTools=true>
- 20.- Zhao K, Huang J, Dai D, Feng Y, Liu L, Nie S. Acute myelitis after SARS-CoV-2 infection: a case report. *medRxiv* [Internet] 2020 Abr 9. [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20035105v2.full.pdf>
- 21.- World Muscle Society. Covid-19 and people with neuromuscular disorders: World Muscle Society position and advice [Citado: 15 de abril 2020] Disponible en: <https://www.world-musclesociety.org/news/view/150>
- 22.- Jacob S, Muppidi S, Guidon A, Guptill J, Hehir M, Howrad JF, et al. International MG/COVID-19 Working Group, Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the CoVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020 Mar 25 [Epub ahead of print]. [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(20\)30139-8/pdf](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(20)30139-8/pdf)
- 23.- Multiple Sclerosis International Federation. Global COVID-19 advice for people with MS. [Citado: 17 de abril 2020] Disponible en: <http://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/03/MSIF-Global-advice-on-COVID-19-for-people-with-MS.docx-1.pdf>
- 24.- Latin American Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (LACTRIMS). COVID-19 en pacientes con Esclerosis Múltiple. Recomendaciones Latinoamericanas & Sharing Initiative. [Citado: 17 de abril 2020] Disponible en: http://www.lactrimsweb.org/wp-content/uploads/2020/04/2020_04_09_RECOMENDACIONES-LATAM-EM_COVID-19_FOROLATAM.pdf
- 25.- Brownlee W, Bourdette D, Broadley S, Killestein J, Ciccarelli O. Treating Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder during COVID-19 pandemic. *Neurology* 2020 Abr 2 [Epub ahead of print]. [Citado: 18 de abril 2020] Disponible en: <https://n.neurology.org/content/neurology/early/2020/04/01/WNL.0000000000009507.full.pdf>
- 26.- The Liverpool Drug Interaction Group. Interactions with experimental COVID-19 therapies [Citado: 13 de abril 2020] Disponible en: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
- 27.- International League Against Epilepsy ILAE. [Citado: 20 de abril 2020] Disponible en: https://www.ilae.org/files/dmfile/Antiepileptic-drugs-interactions_in_COVID-19.pdf
- 28.- Szperka C, Ailani J, Barmherzig R, Klein B, Minen M, Halker R et al. Migrain care in the era of COVID-19: clinical pearls and plea to insurers. *Headache* 2020;60:833-842. [Citado: 13 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1111/head.13810>

MANIFESTACIONES OCULARES EN PACIENTES CON SARS-COV-2 (COVID-9)

Yadira Armas (1), Esmeralda Limardo (2)

RESUMEN

Las manifestaciones oculares del COVID-19 no han sido hasta el momento estudiadas en profundidad, por lo tanto la literatura sobre el tema es escasa. Representan un 0,8% a 3,3% en los estudios realizados. La infección por coronavirus produce en los animales conjuntivitis, uveítis, retinosis y atrofia óptica. Desde la perspectiva ocular hay estudios que resultan importantes. Como antecedentes al COVID-19, ya en la pandemia del SARS-CoV en 2003 existían informes que daban constancia de la presencia del virus en la secreción conjuntival y lágrimas. En otro estudio³ en Francia en el año 2005 se descubrió un nuevo coronavirus, el HCoV-NL63, en niños con enfermedad respiratoria y que desarrollaron conjuntivitis. Los primeros hallazgos oculares descritos inicialmente en COVID-19 fueron realizados en pacientes hospitalizados con neumonía. En ese momento se pensó que las manifestaciones oculares estaban presentes solo en pacientes graves. Sin embargo, existen reportes de pacientes que han presentado conjuntivitis o queratoconjuntivitis como primera manifestación clínica del COVID-19 y en todos estos casos ha resultado positiva (+) la Reacción en Cadena de la Transcriptasa Reversa de la Polimerasa (RT-PCR) en las secreciones oculares, demostrando la presencia del virus en las mismas. Evidentemente se requiere un mayor número de estudios, con una muestra poblacional estadísticamente significativa que pueda proporcionar más información sobre la viabilidad de las secreciones oculares como medio de diagnóstico y vía alterna de transmisión en el COVID-19.

Palabras clave: Perspectiva ocular, Conjuntivitis, Secreciones oculares.

OCULAR MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SARS-COV-2 (COVID-19)

SUMMARY

The ocular manifestations of COVID-19 have not been studied in depth up to now; therefore the literature on the subject is scarce. They represent 0.8% to 3.3% in the studies carried out. Coronavirus infection produces conjunctivitis, uveitis, retinosis and optic atrophy in animals. From the ocular perspective there are studies that are important. As background to the COVID-19 already pandemic SARS CoV in 2003 there were reports give evidence of the presence of the virus in the conjunctival and secretion tears. In another study³ in France 2005, a new coronavirus, HCoV-NL63, was identified in children with respiratory diseases and who developed conjunctivitis. The first ocular findings initially described in COVID-19 were made in hospitalized patients with pneumonia. At that time, ocular manifestations were thought to be present only in critically ill patients. However there are reports of patients who have presented conjunctivitis or keratoconjunctivitis as first clinical manifestation of COVID-19 and in all these cases has been positive (+) the Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) to the carried the study of ocular secretions, demonstrating or the presence of the virus in them. Obviously a greater number of studies required, with a statistically significant population sample that can provide more information on the viability of ocular secretions as a means of diagnosis and alternative route of transmission in COVID -19.

Key words: Eye perspective, Conjunctivitis, Eye secretions.

INTRODUCCIÓN

La afectación ocular evidenciada en algunos pacientes con diagnóstico de SARS CoV- 2 (COVID-19) es el motivo de este trabajo. La propuesta para la realización del mismo es una revisión de informes médicos, informes estadísticos y trabajos publicados.

El avance de la infección por este nuevo coronavirus denominado SARS CoV-2 (COVID-19) se ha caracterizado por su rápida propagación y contagio a nivel mundial, lo cual se

traduce en un avance abrumador de la enfermedad con un impacto verdaderamente devastador, representando un grave problema de salud pública que incide sin duda alguna y de forma importante en los otros sectores de la sociedad. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) a través de su vocera para Latinoamérica y el Caribe la Directora Dra. Cariessa Etienne el día 14/04/2020 declaró que el COVID-19 se intensificaría en las siguientes semanas en la región y exhortó a los países miembros a mantener las medidas de distanciamiento social, ser precavidos en el levantamiento de las mismas y unir esfuerzos para expandir las unidades de cuidado intensivos en estos países (1,2).

- (1) Médico Oftalmólogo. Oftalmólogo Pediatra, Instituto Diagnóstico San Bernardino. Caracas
- (2) Médico Oftalmólogo. Oftalmólogo Pediatra, Unidad Oftalmológica los Altos. Estado Miranda, Venezuela.

Autor correspondiente:
Dra. Esmeralda Limardo
Teléfono (58)424-2398890 / Correo electrónico: esmelin1@gmail.com

HALLAZGOS OCULARES DE PACIENTES CON SARS COV-2 (COVID-19)

Se sabe que los coronavirus causan varias infecciones oculares en animales, pero ¿pueden afectar los tejidos ocula-

res en humanos? (3). Se revisaron varias series que muestran los hallazgos del COVID-19 a nivel ocular, a saber:

Serie 1: En un centro hospitalario de la Provincia de Hubei, China presentaron una serie de 38 pacientes ingresados con el diagnóstico clínico de Covid-19. Se realizó estudio retrospectivo en el lapso del 9 al 15 de febrero 2020. De los 38 pacientes, 12 casos (31,6%) mostraron manifestaciones oculares como epifora, congestión conjuntival, quemosis, manifestaciones a nivel sistémico graves y alteraciones severas en los resultados del laboratorio (serie blanca, niveles de proteína C reactiva, procalcitonina y lactato deshidrogenasa elevados) (11). Se realizó la prueba de la Reacción en Cadena de la Transcriptasa Reversa de la Polimerasa (RT-PCR), para la confirmación de la presencia de ARN del virus en los pacientes, a través de hisopado nasofaríngeo y conjuntival.

De los 38 pacientes hospitalizados con diagnóstico clínico de Covid-19; 28 casos resultaron positivos al estudio de la muestra nasofaríngea (73,75%) y de estos 2 casos (5,2%) resultaron positivos en la muestra nasofaríngea y conjuntival para SARS CoV-2 (COVID-19).

Serie 2: El Journal of Medical Virology reportó en su versión electrónica del 26/02/2020, un estudio realizado en China, donde se evaluaron 30 pacientes con diagnóstico de COVID-19, realizando toma de muestras de secreción conjuntival y lágrimas de cada paciente en 2 oportunidades con intervalo de 2 a 3 días. A todas las muestras se les realizó la prueba de RT-PCR resultando positivo (+) en un (1) solo paciente (3,3%), el único que tenía conjuntivitis (3,6).

Serie 3: El New England Journal of Medicine (en versión electrónica del 28/02/2020) presentó un informe en el cual se evaluaron 1099 pacientes con el diagnóstico de COVID-19, en 52 hospitales provenientes de 30 provincias, regiones autónomas y municipios de China, hasta el 29 de Enero del 2020 (3,6). En ésta serie de pacientes con diagnóstico de COVID-19, se evaluó síntomas, hallazgos y enfermedades preexistentes. Solo 9 pacientes presentaron congestión conjuntival (0.82%). Este estudio no precisó si se realizó RT-PCR a los 9 casos antes mencionados.

Caso Reportado: La Sociedad Oftalmológica de Canadá presentó un caso de una mujer de 29 años con clínica de queratoconjuntivitis en Marzo 2020, que al poco tiempo desarrolló síntomas de catarro común. Por la evolución tórpida y procedencia (viaje a Filipinas) se sospechó de COVID-19 y le realizaron la prueba de RT-PCR de mucosa nasofaríngea y conjuntival, resultando positivo (10).

HALLAZGOS OCULARES EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA

Hacia el final de la epidemia del SARS CoV en 2004, se identificó un nuevo coronavirus humano, el HCoV-NL63 que fue aislado en un niño de 7 meses que presentó bronquiolitis + conjuntivitis. En otro estudio en Francia en el año 2005, se analizaron retrospectivamente los hisopados nasales

de niños con enfermedades respiratorias de 2000 a 2003, para el HCoV-NL63, comprobando que el 17% de pacientes con HCoV-NL63 desarrollaron conjuntivitis (3).

EVIDENCIAS

- La mayoría de los estudios fueron realizados en pacientes hospitalizados y gravemente comprometidos como los pacientes de la SERIE 1 (11).
- Las manifestaciones oculares en el COVID-19 se presentaron con una frecuencia que varía entre el 0.8% al 3% de los pacientes estudiados.
- Aún hay muy poca información en cuanto a los hallazgos en pacientes pediátricos.
- Los Informes sugieren que el COVID-19 puede presentarse como un cuadro de conjuntivitis folicular, semejante a la de otros virus, pudiendo incluso ser la manifestación inicial; sin embargo es necesario mayores investigaciones al respecto
- En la epidemia del SARS CoV en el 2003, existen informes documentados de la existencia del virus en las lágrimas de algunos pacientes, lo que sugiere que ésta también podría ser una importante vía de transmisión y propagación (5,11).
- Se ha comprobado la existencia del ARN del virus del SARS CoV-2, en las secreciones de conjuntiva y lágrimas de pacientes infectados (sintomáticos), con positividad en la RT-PCR, aun cuando los hallazgos no han sido suficientemente consistentes.
- Se requiere un mayor número de estudios y con una muestra poblacional estadísticamente significativa para confirmar o descartar las heces y secreción ocular, como vías alternas de contagio.
- Las manifestaciones clínicas hasta ahora evidenciadas en los infectados sintomáticos, son tan inespecíficas que pueden aparentar un resfriado común, al igual que en las epidemias anteriores.
- Es de relevancia para los oftalmólogos las manifestaciones oculares de la enfermedad actual, que cada vez son más frecuentes y aun cuando en las revisiones se han visto asociadas a gravedad, se presentaron casos en los que fueron el síntoma inicial, de hecho en Enero 2020 en China, un experto neumónologo, Dr. Wang Guangfa desarrolló conjuntivitis siendo positivo para SARS CoV-2. Anteriormente se había advertido la relación entre coronavirus y conjuntivitis, cuando en un estudio en 2004 evaluaron 36 pacientes sospechosos de SARS CoV que puso de relieve la presencia de ARN del SARS CoV en las lágrimas de 3 de los 36 pacientes, sugiriendo la presencia del virus en las lágrimas y considerando a la conjuntiva como un probable lugar de inoculación directa (que luego migra al tracto respiratorio a través del conducto nasolagrimal) dando así lugar a mas investigaciones. En vista de ser éste SARS CoV-2 (COVID-19) un nuevo serotipo de

coronavirus, que ha mostrado cambios al pasar de una especie a otra, y que se está estudiando conforme aparece, es posible que aún no hayamos visto todas las posibles manifestaciones clínicas y presentaciones atípicas, dada la alta capacidad de propagación y mutación (3).

Al analizar los datos expuestos en ésta revisión, se podría ver si la tasa de mortalidad de la actual epidemia es menor que las epidemias anteriores de éste siglo (debido a mayor extensión territorial), también es cierto que su propagación es con mucho la peor y más agresiva. Es de hacer notar que la transmisibilidad a través no sólo de las gotas por tos o estornudo, que pueden alcanzar una distancia de un (1) metro, sino también la posible transmisión a través de secreciones en la conjuntiva y lágrimas, facilita aún más el contagio entre las personas. Debido a su fácil transmisión de una persona a otra (incluso durante el período de incubación, período agudo de enfermedad y período de convalecencia) sumado al hecho que existen infectados asintomáticos (portadores sanos), es lo que ha permitido su extensión a nivel global rápidamente, con una mayor dificultad para la identificación de casos positivos y lograr su control, convirtiéndose en una verdadera y peligrosa pandemia, con una cantidad de casos y fallecidos mayor que las epidemias anteriores de este siglo.

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE OFTALMOLOGÍA (SVO)

Con base a la implicación epidemiológica del COVID-19, las distintas sociedades científicas se han dado a la tarea de publicar una serie de recomendaciones para frenar la propagación del virus: interrogar antecedentes de viajes, contactos con infectados, uso de EPI (Equipo de protección individual) lavado de manos antes y después de evaluar algún paciente, desinfección del área de trabajo, entre otros (1). En vista que el oftalmólogo debe trabajar a una distancia muy corta con el paciente (30 a 50 cms.) lo cual representa un mayor riesgo, así mismo, la Sociedad Venezolana de Oftalmología (SVO) dictó una serie de normas que deberían tomarse en cuenta a la hora de evaluar pacientes: atención de estrictas emergencias de pacientes no sospechosos (en caso de positividad para COVID-19, serán enviados a centros centinelas para su atención) colocación de escudos protectores (acetato) de la lámpara de hendidura, limpieza y desinfección de la LH (lámpara de hendidura) y protector con solución a base de alcohol al 70%, antes y después de evaluar pacientes, al igual que el tonómetro de aplanación (sólo en el caso que lo amerite). Además del uso del EPI (como el resto de los profesionales) exigir al paciente el uso de guantes y mascarilla (12).

REFERENCIAS

1. Academia Americana de Oftalmología. [página web en internet]. San Francisco; [Citado 06 Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.aao.org/headline>
2. Tolosa A. Genotipia. Acotando el origen del coronavirus

- SARS coV-2. Genética Medical News 2020. [Citado 01 Abril 2020]. Disponible en: http://genotipia.com/genética_médica_news/origen-coronavirus-sars-cov-2/
3. Asociación macula-retina. Puede el coronavirus 2019 (COVID-19) afectar los ojos? [página web de Internet]. Sevilla 2020[actualizado 22 de Marzo 2020; citado 16 de Abril 2020]. Disponible en: <http://www.mácula-retina.es>
4. Tesini B. Coronavirus and acute respiratory síndromes (Covid-19, MERS and SARS). MSD Manual Professional version. Last full review. [actualizado Febrero 2020; citado Abril 2020]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/professional>
5. Cheng-Wei Lu, Xiu-Fen Liu, Zhi-Fangjia. La transmisión de COVID-19 a través de la superficie ocular no debe ser ignorada. Lancet Doi: [citado 24 de Junio 2020]. Disponible en: <http://www.intramed.net/95781>
6. Infobae. Coronavirus y Conjuntivitis. Dos nuevos estudios sugieren la enfermedad podría manifestarse con síntomas oculares. [Citado Abril 2020]. Disponible en: <https://www.eurotimes.org/new-s>
7. Jürgens I. Relación entre coronavirus y conjuntivitis. ICR [Institut Catalá de Retina]. Centro Oftalmológico de Barcelona. [Citado 30 de Marzo 2020]. Disponible en: <https://icrcat.com/coronavirus-y-conjuntivitis/>
8. Vaqué Rafart J. Síndrome respiratorio agudo grave (SARS). An Pediatr (Barcelona) 2005; 62 (51): 1-5. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-linkresolver-sindrome-respiratorio-agudo-grave-sars-13074489>
9. Liang L, Ping W. El Coronavirus podría estar presente en las secreciones oculares poniendo en riesgo a los trabajadores de la salud? Acta Ophthalmol Hubei. China 2020 [citado 25 de Marzo 2020]. Disponible en: <http://www.espanol.medscape.com>
10. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, Mcfarlane A, et al. Keratoconjuntivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): A case report. Can J Ophthalmol [citado Marzo 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.03.003>
11. Wu P, Duan F, Luo Ch., Liu Q, U X, Lian L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei. JAMA Ophthalmol. [citado 02 de Abril 2020]. Disponible en: <https://sepsis-one.org/characteristics-of-ocular-findings-of-patients-with-coronavirus-disease-2019-covid-19-in-hubei-province-china/>
12. Sociedad Venezolana de Oftalmología (SVO): Recomendaciones de la Sociedad Venezolana de Oftalmología en relación a COVID-19. [página web en Internet]. Caracas 2020 [actualizado 08 de Abril 2020]. Disponible en: <http://www.svo.org.ve>
13. Guangfa W. Disclosed treatment status on weibo and suspected infection without wearing goggles. Peking University Hospital. China. [citado 22 de Enero]. Disponible en: <http://www.bjnews.com.cn/news/2020/01/23/678189.html>
14. Henings-Martin Y. How do SARS and MERS compare with COVID-19?. Medical News Today. [citado 10 Abril 2020]. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/how-do-sars-and-merscompare-with-covid-19#COVID-19>
15. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. Cell. [citado 16 de Abril 2020]; [aprox. 6 p.] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.035>

MANIFESTACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON COVID-19

Francis Sánchez de Losada (1), Ligia Acosta Boett (2), Yanet Bastidas Zambrano (3)

RESUMEN

Las manifestaciones otorrinolaringológicas en el paciente pediátrico con covid-19 están dadas por el compromiso inflamatorio e infeccioso, al penetrar el virus en la vía respiratoria superior, originando inflamación de la mucosa nasal, rinofaríngea y orofaríngea, generando cuadro clínico compatible con Rinitis, Faringitis, Rinofaringitis, destacándose los síntomas de congestión, obstrucción nasal, escasa rinorrea, dolor faríngeo. Recientemente se ha descrito la Anosmia y Ageusia como parte de la sintomatología del covid-19, presentándose en especial en adultos jóvenes, como síntomas aislados o asociado al cuadro general de la entidad. Sin embargo, en la población pediátrica aún no se han reportado casos. En el abordaje de la vía aérea superior, ya sea exploratorio diagnóstico o quirúrgico se sugiere realizarlo bajo medidas de bioseguridad, con el fin de minimizar la diseminación del Covid-19.

Palabras clave: Rinitis, Faringitis, Rinofaringitis, Anosmia, Ageusia, Covid-19.

OTORHINOLARYNGOLOGIC MANIFESTATIONS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH COVID-19

SUMMARY

The otorhinolaryngological manifestations in the pediatric patient with COVID-19 are caused by the inflammatory and infectious compromise, as the virus penetrates into the upper respiratory tract, causing inflammation of the nasal, rhinopharyngeal and oropharyngeal mucosa, generating a clinical picture compatible with Rhinitis, Pharyngitis, Rhinopharyngitis, highlighting the symptoms of congestion, nasal obstruction, little runny nose, oropharyngeal pain. Anosmia and ageusia have recently been described as part of the symptoms of COVID-19, appearing especially in young adults, as isolated symptoms or associated with the general picture of the entity. However, no cases have been reported in the pediatric population. In the approach of the upper airway, either diagnostic or surgical exploratory, it is suggested to perform it under biosecurity measures, in order to minimize the spread of COVID-19.

Key words: Rhinitis, Pharyngitis, Anosmia, Ageusia, COVID-19

La fiebre es la manifestación clínica más frecuente (50%) y la tos (38%). En distintas series se han registrado síntomas de fiebre baja o moderada, congestión nasal, tos seca o poco productiva, fatiga, dolor de cabeza, diarrea y en casos severos disnea, cianosis e inapetencia. La evolución de la enfermedad es generalmente benigna con pocas complicaciones, siempre y cuando no exista alguna enfermedad o comorbilidad asociada (1-3).

En otras series se describen síntomas menos comunes como mialgia, odinofagia, cefalea y diarrea. Los niños de <1 año representaron el porcentaje más alto (15%-62%) de hospitalización en pacientes pediátricos con COVID-19 (4,5).

La Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL-CCC) recomienda incluir la aparición de alteraciones funcionales de la olfacción y el gusto (Anosmia, Hiposmia, Ageusia y Disgeusia) y el dolor

faríngeo (Odinofagia) sin otra causa aparente como sintomatología sospechosa de infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad de COVID 19 en los adultos. En los niños, hasta los actuales momentos no se han reportado síntomas relacionados con la alteración sensorial olfatoria-gustativa, teniendo en cuenta las dificultades para precisar estos síntomas en la población infantil (6).

Múltiples hipótesis se han generado para explicar porque este virus provoca alteraciones sensoriales del gusto y del olfato, como puede ser la predisposición del individuo a la enfermedad o las mutaciones genéticas sufridas por el virus (7).

En datos preliminares de estudios experimentales con ratones y biopsias de mucosa olfatoria de pacientes infectados, se ha encontrado que las neuronas sensoriales olfativas no expresan dos genes claves involucrados en la entrada de CoV-2, ACE2 y TMPRSS2, mientras que las células de soporte epitelial olfativa y las células madres expresan ambos genes, al igual que las células del epitelio respiratorio de la nariz. Estos hallazgos sugieren posibles mecanismos a través de los cuales la infección por CoV-2 pudiera conducir la anosmia u otras formas de disfunción olfatoria. Los defectos del olfato pueden surgir secundarios a la inflamación de la mucosa nasal inducida por el virus o por lesión directa de la infección viral sobre las células del epitelio nasal y olfatorio (8-10).

- (1) Pediatra Otorrinolaringólogo. Policlínica Metropolitana. Caracas
- (2) Pediatra Otorrinolaringólogo. efe de Servicio ORL Hospital de Niños JM de los Ríos, Caracas. Presidente Sociedad Venezolana de Otorrinolaringología
- (3) Pediatra Otorrinolaringólogo, Instituto de ORL San Bernardino, Caracas.

Autor correspondiente:
Dra. Francis Sánchez de Losada
Teléfono: (58)414-2482282 / Correo: drafrancissanchez@gmail.com

Las alteraciones del olfato y del gusto pueden presentarse como síntoma inicial de la enfermedad o durante su curso, ser único síntoma o ir acompañado del cortejo sintomático del COVID-19. En la mayoría de los casos son transitorios, desapareciendo entre 1 y 2 semanas de inicio del síntoma. Se desconoce la incidencia real de estos síntomas, los datos aportados varían entre 5 y 60% (estudios descriptivos y series estadísticas no concluyentes), así como su pronóstico, presentación clínica (aislada o con otros síntomas), la posibilidad de relacionarse con otro proceso intercurrente o el momento de aparición durante la enfermedad (6, 7,10).

Cerca del 80% de los pacientes adultos diagnosticados por COVID-19 refiere una pérdida total del sentido del olfato y el 88% algún grado de alteración del gusto, según el trabajo publicado en la Revista Europea Archives of Oto-Rhino-Laryngology, realizada por investigadores de la Federación Internacional de Sociedades de Otorrinolaringología (IFOS). Se analizaron 417 pacientes de 12 hospitales de España, Bélgica, Francia e Italia, resaltando en esta investigación que el 79% de los pacientes no presentaron obstrucción nasal o rinitis y el género femenino presentó mayores alteraciones del olfato. El 88% de los pacientes manifestó tener dificultades para identificar lo salado, dulce y amargo (7,10).

Es importante tener en cuenta estos síntomas, debido a que generalmente no se investigan en el interrogatorio del paciente ni se exploran en el examen físico rutinario, pudiendo pasar desapercibido y por lo tanto sub-diagnosticados y subestimados. Hasta los momentos se desconoce la evolución a largo plazo y las secuelas neurológicas sensoriales que pueda dejar en el paciente (10-12). El diagnóstico del niño con Covid-19 con repercusiones Otorrinolaringológicas, debe basarse, como lo ya descrito en la población adulta.

ANTECEDENTE EPIDEMIOLÓGICO POSITIVO

Caso sospechoso, probable, confirmado, contacto estrecho, de acuerdo a las definiciones epidemiológicas del MPPS (13).

CLÍNICA SUGESTIVA DE COVID-19: tos, fiebre, dificultad respiratoria, u otros: odinofagia, otalgia, anosmia, disgeusia, mialgias, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea. Signos en ORL: congestión nasal, muy escasa rinitis, eritema faríngeo o en la membrana timpánica (6,14-16).

Las exploraciones realizadas en la vía aérea superior, como parte del examen físico Otorrinolaringológico: Rinoscopia anterior y posterior. Endoscopia nasal, rígida o flexible, laringoscopia indirecta, de acuerdo a las evidencias emergentes sobre los procedimientos y exámenes que involucran el tracto aerodigestivo superior tienen un riesgo extremadamente alto de transmisión, dado que en la mucosa de la vía respiratoria superior especialmente el área Rino y orofaríngea poseen una alta carga del virus SARS COV2, fundamentalmente en el área Rinofaríngea y en la fase inicial de la enfermedad, por lo que se sugiere, en el momento de la eva-

luación tomar todas las medidas de protección de bioseguridad por el médico evaluador, que incluya el uso de los equipos de protección personal completo, dado por bata, mascarilla (N95 o FFP2), protección para los ojos (gafas), protector facial y doble guantes, con posterior lavado de manos. El paciente a evaluar debe usar tapa boca quirúrgico, retirarlo solo en el momento de realización del examen (4, 5,17).

En caso de que ya exista una confirmación de la enfermedad Covid-19, ya sea de grado leve, moderado, severo, sin ninguna complicación que comprometa la vía aérea superior se sugiere diferir los procedimientos de evaluación endoscópica de vía aérea superior, dado el alto poder de aerosolización del virus que contribuiría a una mayor diseminación de la enfermedad (17,18).

En esta situación de Pandemia en el caso de pacientes sin Covid-19, con patologías Otorrinolaringológicas de cualquier índole, que amerita realizar un examen exhaustivo de VAS, se sugiere considerar estos pacientes potenciales portador de SARS-COV2 y al realizar los estudios debe tomarse en cuenta las medidas de protección de bioseguridad (5, 17,18).

Tomando en cuenta las evidencias en algunos casos de compromiso de la función olfatoria en adultos con Covid-19, aunque en niños hasta la fecha no se ha reportado, se sugiere indagar en el interrogatorio del niño con sospecha o caso confirmado de Covid-19 posibles síntomas compatibles con anosmia, hiposmia o disgeusia, pudiendo ser confirmado a través Gustometría y los Test de Olfación descritos para niños: Test del olfato ampliado de identificación de olores y Test de San Diego, modificado por Dra. Rosalinda Pieruzzini (19-21).

Los reportes de los exámenes de laboratorio y los estudios de imágenes (Rx de Tórax y TC), muestran alteraciones dependiendo del grado de severidad de la enfermedad, complementando la orientación diagnóstica, como ya ha sido descrito (2, 18, 22-26).

Los exámenes confirmatorios de la enfermedad se basan en: RT-PCR, Reacción de Cadena de Polimerasa en tiempo real, detección de anticuerpos (IgM o IgG) frente al antígenos virales. Pruebas rápidas serológicas con la determinación de las inmunoglobulinas IgG y la IgM (2, 14, 22, 24,25, 27).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CON INFECCIONES FRECUENTES DE VAS (28-32)

En la tabla 1 se presentan los diagnósticos diferenciales entre rinitis alérgica, resfriado o catarro común, gripe o influenza y rinosinusitis, tomando en cuenta la etiología y principales características clínicas.

En el abordaje terapéutico de las repercusiones Otorrinolaringológicas del paciente con Covid-19, en caso de ameritar la administración de aerosoles, considerar el uso de cámaras y dispositivos con o sin mascarilla o dispositivos de polvo seco, en función de la edad del paciente y en lo posible evitar aspiración de secreciones, por riesgo de aerosolización (33,34).

El uso de antibióticos de acuerdo a la experiencia publica-

Tabla 1. Diagnóstico diferencial entre enfermedades frecuentes de vías aéreas superiores

RINITIS ALÉRGICA	RESFRIADO O CATARRO COMÚN	GRUPE, GRIPE O INFLUENZA	RINOSINUSITIS
<p>Inflamación de la mucosa nasal de etiología alérgica. Desencadenada y exacerbada por alérgenos: frío, humedad, contaminantes ambientales.</p> <p>Clinica: congestión, estornudos, prurito nasal, secreción anterior y posterior hialina. Asociado a rinoconjuntivitis, lagrimeo, fotofobia, en ocasiones prurito faríngeo y del conducto auditivo externo. Puede ser intermitente o persistente.</p>	<p>Infección viral leve de la vía respiratoria.</p> <p>Etiología: rinovirus, adenovirus, o coronavirus (tipos 229E, OC43)</p> <p>Frecuente en invierno, contagiosa, a través de gotas de secreciones respiratorias,</p> <p>Clinica: estornudos, congestión, secreción nasal, ojos rojos, prurito ocular, dolor o flema en la garganta, tos, cefalea, malestar general y febrícula. Luego de las 72 hs generalmente los síntomas inician mejoría. Al cabo de una semana franca mejoría.</p>	<p>Infección viral de leve a moderada de las vías respiratorias.</p> <p>Etiología: virus de la Influenza, contagiosa por secreciones respiratorias.</p> <p>Clinica: congestión, secreción nasal, cefalea, fiebre alta (más de 38,5 grados), tos (al principio tos seca, luego humedad) en ocasiones sibilancias y dificultad respiratoria, malestar general, mialgias, dolor abdominal acompañado o no de vómitos.</p> <p>Evolución en 1-2 semanas.</p>	<p>Inflamación de la mucosa de nariz y SPN.</p> <p>Etiología: virus o bacterias.</p> <p>Clinica: congestión, obstrucción y secreción nasal de 5-7 días, de resolución espontánea (etiología viral), si se perpetua más de 7-10 días con secreción nasal mucopurúlela, fiebre, cefalea (etiología bacteriana).</p>

da se indica dada la presencia de sobreinfección bacteriana, sepsis y/o shock séptico (35,36).

La indicación de esteroides orales empíricos en la anosmia no está recomendada debido al mayor riesgo de inmunosupresión en la pandemia actual (9,34).

El uso de esteroides intranasales parece un riesgo relativamente bajo, sin embargo, es poco probable que afecte la presunta causa neurológica de la anosmia en este síndrome. Para aquellos que actualmente reciben esteroides intranasales con baja biodisponibilidad, recomendamos continuar con ellos, por el pequeño riesgo de exacerbar la infección del tracto respiratorio superior con el virus. Se ha demostrado que el entrenamiento del olfato tiene un impacto positivo en la recuperación del mismo, en casi todas las formas de pérdida del olfato (9,38). Las instrucciones completas se pueden encontrar en el sitio web de AbScent (www.abscent.org). Puede haber recuperación, aunque es demasiado pronto para decir en este momento si esta forma de pérdida del olfato seguirá el patrón de otros síndromes posvirales, parece probable que el mecanismo patológico subyacente sea el mismo (9).

Los pacientes que se deban intervenir seguirán los mismos protocolos de despistaje de la infección por COVID-19 que cualquier otro paciente (33, 37,38).

En caso de un paciente confirmado positivo, se debería utilizar un Equipo de Protección Individual (EPI) bajo la indumentaria quirúrgica para asegurar la adecuada protección del personal de quirófano. En casos no confirmados, pero con alta sospecha clínica, se debería asumir que son positivos y tomar las mismas medidas de protección para evitar una exposición innecesaria del personal (33,37).

En relación al tratamiento quirúrgico, se contemplan intervenciones urgentes y electivas no demorables; que por su retraso pongan en riesgo la vida del paciente o pudieran oca-

sionar daños permanentes en los órganos. En todo caso hay que considerar las políticas institucionales y la opinión de los médicos tratantes (33,37).

La indicación de cirugía urgente se individualizará en todos los casos y tratará de realizarse basándose en un diagnóstico con la mayor certeza posible. En muchos casos deberá valorarse la posibilidad de optar por tratamiento conservador que haya demostrado ser una opción segura para el paciente (33,38).

Cirugías recomendadas que no se deben apla-

zar: Otomastoiditis aguda complicada, Otitis media colestomatosa complicada, Implante coclear en pacientes con riesgo de osificación coclear (es decir, pérdida de audición después de meningitis), Sinusitis aguda complicada, Atrisia coanal bilateral, Cuerpo extraño nasal, Apnea obstructiva severa del sueño (OSAS). Hemorragia post-tonsilectomía, toma de biopsia (sospecha de enfermedad linfoproliferativa), absceso en el cuello, biopsia de ganglios linfáticos, diagnóstico endoscópico de vía aérea para problemas respiratorios severos, tratamiento de enfermedades obstructivas laríngeas y traqueales graves, Inhalación de cuerpo extraño, traqueostomía.

La Sociedad Española de Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, basándose en el artículo de Wei y colaboradores de 2003 (39) en relación a las traqueotomías realizadas por el “severe acute respiratory syndrome” (SARS) (1) realiza las siguientes recomendaciones:

- Evitarse en pacientes sospechosos o positivos con COVID; salvo en casos de no poder practicarse la intubación endotraqueal y en lo posible se debe esperar a que el paciente tenga prueba negativa para COVID 19; dado el alto riesgo de aerosolización y contagio con este procedimiento (39,40).
- Realizar preferiblemente posterior a 3 semanas, dando oportunidad a la recuperación.
- Se aconseja a los servicios de UCI o de urgencias avisar con antelación al servicio de otorrinolaringología ante la posibilidad de una intubación difícil que pueda precisar de un acceso a la vía respiratoria por traqueotomía o cricotiroidotomía, evitar maniobras de decúbito prono en las 24 horas post-traqueostomía. La decanalación debe realizarse estrictamente con prueba negativa y uso de EPP.

REFERENCIAS

- Centers for Disease Control (CDC). Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12–April 2, 2020 (Internet) COVID-19 Response Team MMWR / April 10, 2020 / Vol. 69 / No. 14. Disponible <http://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2764394>.
- Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Guía de atención del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2 (covid-19). Arch Venez Puer Pediatr 2020; 83 (Supl. 1): S1-S25
- SEORL-CCC. Manejo pediátrico en atención primaria del COVID-19. Versión 23 de marzo 2020 España Disponible en: https://seorl.net/wpcontent/uploads/2020/04/manejo-pediatrico-en-atencion-primaria-del-COVID-19-orl.play-23_3_2020-a-v2-y-b.pdf
- Zimmermann P, Curtis N. An overview of the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. Coronavirus Infections in Children Including Covid-19. Pediatr Infect Dis J 2020; 39 (5): 355-368. Disponible en: https://journals.lww.com/pidj/Abstract/onlinefirst/Coronavirus_Infections_in_Children
- SEORL-CCC. Respuestas a las cuestiones planteadas en ORL-Play. 26 de marzo 2020. Disponible en: https://seorl.net/wp-content/uploads/2020/04/respuestas-a-las-cuestiones-planteadas-en-orl.play-26_3_2020-a-v2-y-b.pdf
- SEORL-CCC. Recomendaciones de incluir las alteraciones de olfato, gusto y dolor de garganta como síntomas sospechosos de coronavirus, Artículo de SEORLCCC 24-03-2020. Disponible en: <https://www.immedicohospitalario.es/noticia/18769/seorlccc-recomienda-incluir-las-alteraciones-de-olfato-gusto-y-dolor>.
- Lechien J, Chiesa C, Mihaela D, Le Bon S, Rodriguez A, Dequantier D, et al. Olfactory and Gustatory Dysfunctions as a Clinical Presentation of Mild to Moderate forms of the Coronavirus Disease (COVID-19): A Multicenter European Study. Europ Arch Oto-Rhino-Laryngol Head Neck 2020; 277 (2): 213-321
- Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, Logan D, Datta S. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>
- Gane SB, Kelly C, Hopkins C Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? Rhinology 2020; 58. Disponible en: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>
- Vaira L, Salzano G, De Riu. G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. Otolaryngological manifestations in COVID-19-14. Disponible en: https://docs.google.com/document/d/1t0IOoTUe3pWCNSJy7CQX5pVTYPQwoC03_r39Qr_pv-1/edit.
- Hamidreza Bagheri S, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamran Kamrara S, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.23.20041889>doi: med Rxiv preprint
- Gautier JF, Ravussin Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. Obes Res J 2020;28 (5): 248. Disponible en: www.obesityjournal.org.
- Ministerio de Poder Popular para la Salud. Covid-19. Disponible en <https://covid19.patria.org.ve/prevencion-control-covid19/descripcion-general-coronavirus/> Consultado 09-04-2020.
- Wang Z. Diagnostic Detection and Treatment. In: Y. Xu, W. Zhou, (editors). 101 Science based- tips that could save your life the coronavirus prevention handbook. first edition. Skyhorse Publishing. New York 2020, pp28-30
- Vaira L, Salzano G, De Riu. G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. Laryngoscope. [Internet] [citado 24 de abril 2020];1-2. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/340367283>
- Lechien J, Chiesa C, De Siatil D, Horoi M, Le Bon S, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease COVID-19: a multicenter European study. Europ Arch Oto-Rhino-Laryngol [internet] (citado 6 abril 2020);1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>
- Iapo-interamerican association of pediatric otorhinolaryngology. [internet] Sao Paulo. Novidades; 1995-2020: [Actualizado 2 marzo 2020, Citado 1 abril 2020]. Disponible en: <http://www.iapo.org.br/NOVO/default.asp>
- Wang L, ShiY, Xiao H, Fu J, Feng X, Mu D, et al. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. Ann Transl Med 2020: 1-20. [citado feb 2020];1-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2020.02.20>
- Pieruzzini R, Santana Y, Loreto A, Pérez M, Riera A, Primera M, et al. Prevalencia de trastornos olfatorios en niños entre 3-15 años. Rev FASO 2020: 49-53. [Internet]. [citado 19 marzo 2020]. Disponible en: <http://faso.org.ar/revistas/2012/3/9.pdf>
- Soler G, Kaimen I, Núñez LM. The sense of smell in the children: odor identification test. Rev FASO 2020:33-39. [Internet]. [citado 20 de marzo 2020]. Disponible en: <http://faso.org.ar/revistas/2010/2/nota5.pdf>
- Muñoz C. Gustometría. Salud Canales Mafre 2016. [citado 6 de marzo 2020] Disponible en: <https://www.salud.mapfre.es/pruebas-diagnosticas/otorrinolaringologicas-pruebas-gustometria/>
- Manual de Prevención y Tratamiento del Covid-19 (español) vf (1). pdf. web 1-68.
- COVID 19. SARS COV 2. Protocolo 4.0. fecha:06.03.2020: 1-11. Comisión Covid19. G.A.I Tomelloso.
- Sociedad Chilena de Pediatría. Recomendaciones de niños hospitalizados con Covid-19: 1-7. 20 de marzo 2020. Disponible en: https://www.sochipe.cl/subidos/links/Manejo_ninos_hospitalizados_COVID-19.pdf
- Rueda A, Sánchez A. Recomendaciones de abordaje diagnóstico, terapéutico y de tratamiento para pacientes con infección respiratoria por Sars-Cov2 en pacientes pediátrico en menor de 15 años. Servicio de Infectología. Hospital Universitario Erasmo Meoz. Cúcuta, marzo 23 de 2020.
- Vacas A, Bartulos A, Suevos C, Herrero M. Estratificación Severidad Radiológica COVID-19 mediante Rx. [Internet]. [citado en Marzo 2020]; 1-6. Diponible en: <http://sectcv.es/wp-content/uploads/2020/04/Estratificaci%C3%B3n-severidad-covid19-mediante-rx.pdf>
- Onoda M, Martínez Chamorro MJ. Pruebas diagnósticas de laboratorio de COVID-19 Grupo de patología infecciosa de la asociación española de pediatría de atención primaria 2020. Disponible en: [<https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologiainfecciosa/contenido/documentos-delgpi>].
- Asociación Española de Pediatría. Webinar, Salud del Niño y Adolescente en Covid. [Citado 1 de abril de 2020]. Disponible: <https://www.youtube.com/watch?v=qpcvS70AC1E>
- de la Flor i Brú J. Infecciones de vías respiratorias altas-1: resfriado común. Pediatr Integral [internet]:241-261. [citado 30 de marzo 2020]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antteriores/publicacion-2013-05/infecciones-de-vias-respiratorias-altas-1-resfriado-comun/>
- Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cuello. ¿Como distinguir entre rinitis alérgica y resfriado:1-3.

- [citado 1 de abril de 2020]. Disponible en: <https://seorl.net/distinguir-rinitis-alergica-resfriado/>
31. Costa C. Síntomas del Coronavirus: cómo diferenciar el covid-19 de una gripe, un resfriado o una rinitis alérgica. BBC NEWS MUNDO. [Internet] [citado 23 de marzo 2020];1-4. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-51946700>
 32. Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC). [internet] USA. Resfriado vs Influenza;1946-2020. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/flu/symptoms/coldflu.htm>
 33. IPOG Covid-19 Survey Report April 1st 2020. Disponible: https://www.entnet.org/sites/default/files/uploads/ipog_covid-19_survey_report_040120.pdf
 34. Shen K, Yang Y, Wang T, Zhao D, Yiang Y, Jin R, et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr. Institute of Pediatrics of Zhejiang University 2020.
 35. Shen K., Yang Y., Wang T, Zhao D, Jiang Y, Jin R et al. Diagnosis, treatment, and prevention of 2019 novel coronavirus infection in children: experts' consensus statement. World J Pediatr 2020; feb. <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>.
 36. Calvo C, García M, De Carlos J, Vasquez J. Recomendaciones sobre el manejo clínico de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV2. An Pediatr 2020. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.02.001>
 37. American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation. Pediatric Otolaryngology Divisional and Institutional Preparatory Response COVID-19 Regional Exposure Otolaryngology–Head and Neck Surgery 1–4 2020. Reprints and permission: at Seattle Children's Hospital after sagepub.com/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0194599820919748 <http://otojournal.org>
 38. Pieruzzini R, Álvarez R, Romero A, Pérez M. Rehabilitación olfatoria en pacientes con anosmia. An Orl Mex 2016;61(4):249-254.
 39. William I, Wei W, H Tuen H, Ng RWM, Lai Kun L. Safe tracheostomy for patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. Laryngoscope 2003; 113: 1777–1779
 40. Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Recomendaciones de la para la realización de Traqueostomías en pacientes infectados por Coronavirus COVID-19.

COVID-19 Y CORAZÓN EN PEDIATRÍA

Federico Borges (1), Ángelo Sparano (2), Manfred Hermann (3), Elka Marcano (4)

RESUMEN

Se realiza revisión de afectación cardiovascular en COVID-19 en Pediatría. Múltiples publicaciones en mayores de 18 años reportan complicaciones como miocarditis, arritmias y enfermedades del pericardio, además la alteración de enzimas cardíacas se ha relacionado con peor pronóstico. En niños existen pocos reportes de miocarditis, comorbilidad cardiovascular y COVID-19. Se han postulado hipótesis para la fisiopatología del daño cardíaco que incluyen miocardiopatía hipóxica secundaria a daño pulmonar, lesión inflamatoria por tormenta de citoquinas y participación del receptor ECA2 (enzima convertidora angiotensina) presente en corazón a su vez es el receptor para la entrada del SARS-CoV-2, en población pediátrica se ha descrito que existen diferencias en localización y afinidad de los ECA2 al virus. Se ha planteado que las cardiopatías congénitas con repercusión hemodinámica, que ameritan tratamiento médico, complejas, cianógenas entre otras, representan un factor de riesgo. Las Sociedades Científicas recomiendan realizar estudios de imágenes simplificados y enfocados con adecuadas medidas de protección personal. Ante paciente sospechoso o positivo COVID-19 se recomienda realizar enzimas cardíacas, incluyendo péptido natriurético (BNP) y estudios cardiológicos de rutina electrocardiograma y ecocardiograma con medidas de protección. La Cloroquina y macrólidos utilizados en COVID 19 alargan QT, por ello sugerimos escala de score de riesgo para arritmia ventricular. Ante nueva evidencia de eventos protrombótico pulmonar y cardíaco sugerimos el uso profiláctico de heparina. Existe poca información del compromiso cardiovascular en niños SARS-CoV-2 positivos, se promueve la participación por cardiología pediátrica siempre y cuando se garanticen medidas de protección.

Palabras clave : COVID-19, pediatría, cardiopatía congénita, cardiovascular

COVID-19 AND HEART IN PEDIATRICS

SUMMARY

A review is done on COVID-19 in children and cardiovascular implications. Multiple articles in 18 years older report complications like myocarditis, arrhythmias and pericardial disease. Elevated cardiac enzymes have been linked to worst prognosis. In children there are few reports of cardiovascular comorbidities and myocarditis in COVID-19. Different hypothesis explains cardiac damage: includes hypoxemic secondary to pulmonary compromise, inflammatory by cytokines storm and ACE 2 (Angiotensin-converting enzyme) receptors found in the heart and also serves as a receptor for SARS-CoV-2 cell entry. In pediatrics amount, location and viral affinity differences have been found. Congenital Heart Diseases with hemodynamics disturbance, those that require medical treatment, complex, cyanotic and others course with hypoxemia, diminished lung capacity and other representing a severity risk factor. International Societies recommend simplified and focus cardiologic imaging studies with proper personal protection (PPE). In a positive or suspected COVID-19 positive patient we recommend cardiac enzymes also natriuretic peptide (BNP) and routine cardiovascular exams including electrocardiogram and echocardiogram protocol. Chloroquine and macrolides used to treat COVID-19 prolong QT interval, we suggest use a risk score scale for vehicular arrhythmias. On the new evidence of protrombotic pulmonary and cardiac damage, we suggest prophylactic heparin use. There is few information regarding cardiovascular compromise in positive SARS-CoV-2 children. We encourage active participations with PPE of pediatric cardiologist in order to give clues or new insight of this matter in this pandemic.

Key words: COVID 19, Children, Congenital Heart Disease, Cardiovascular

COVID 19 Y CORAZÓN EN PEDIATRÍA

Además del compromiso pulmonar en pacientes con COVID-19, el hallazgo de liberación de troponinas (Tn) de alta sensibilidad y el péptido natriurético (BNP) indican afectación frecuente del sistema cardiovascular en etapas tempranas de la enfermedad, adicionalmente la elevación de estos marcadores bioquímicos han sido considerados factores de

mal pronóstico. La inflamación en el sistema vascular puede causar microangiopatía con trombosis. La miocarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, síndromes coronarios y muerte súbita son complicaciones frecuentes como resultado del severo proceso inflamatorio (1).

Hasta la fecha los niños han tenido mejor evolución clínica en comparación a los pacientes adultos, la prevalencia de casos y la severidad, incluyendo hospitalizaciones e ingresos a unidades de cuidados intensivos ha sido menor (2,3). Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, para el 02 de Abril los menores de 18 años representaron 1,7% del total de infectados y la tasa de mortalidad fue de 0,1 % (4).

Según publicaciones en adultos la presencia de comorbilidades tales como hipertensión arterial, enfermedad coronaria está relacionado con factores de riesgo y peor pronóstico. En población pediátrica el 23 % de los pacientes tenían enfermedad subyacente siendo la enfermedad cardiovascular la segunda en frecuencia (4).

-
- (1) Cardiólogo Pediatra. Jefe de Servicio Cardiología Hospital de Niños JM de los Ríos. Caracas
 - (2) Cardiólogo Pediatra. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas
 - (3) Cardiólogo Pediatra, Hemodinamista. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Caracas
 - (4) Cardiólogo Pediatra. Centro Clínico La Viña. Valencia, Estado Carabobo

Autor correspondiente:
Dr. Manfred Hermann
Teléfono: (58)414-9120522 / Correo: manfred.hermann@gmail.com

En adultos a diferencia de pacientes pediátricos existen múltiples publicaciones donde se detalla la fisiopatología, diagnóstico, principales implicaciones y complicaciones cardiovasculares, en este resumen detallaremos lo más importante y disponible hasta la fecha, en función de eso y los pocos casos reportados en pediatría estableceremos pautas para comprensión y manejo.

Se han identificado niños menores de 1 año como factor de riesgo paradójicamente el no tener casos de gravedad traduce que hay muchos niños asintomáticos o con síntomas leves, en ellos la carga viral presente en secreciones nasofaríngeas y fecales es alta, aunado a infecciones respiratorias virales frecuentes, manejo inadecuado de secreciones, hábitos propios de la edad y necesidad de que estén acompañados con un adulto representan un riesgo aumentado de contagio especialmente para el personal de salud (5,6).

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS Y COVID-19

Según la Academia Española de Pediatría los pacientes con cardiopatía congénita (CC) representan un grupo de riesgo de mala evolución, específicamente las cardiopatías con repercusión hemodinámica, que precisan tratamiento médico, la hipertensión pulmonar, lista de espera de trasplante, postoperatorio reciente de cirugía o cateterismo cardíaco. Para aquellos pacientes con CC corregidas o defectos residuales restrictivos no implica mayor riesgo que la población general (7).

Igualmente el Centers for Diseases Control de Estados Unidos (CDC) incluyó a las CC como población de mayor riesgo. El Centro de Medicina Cardiopatías Congénita de Michigan y la Asociación Británica de Cardiopatías Congénitas recomiendan incluir las siguientes patologías de alto riesgo: pacientes con fisiología univentricular (Síndrome de corazón izquierdo hipoplásico, atresia tricuspídea) hipertensión pulmonar, saturación de oxígeno por debajo del 85 %, CC complejas no corregidas, pacientes con o sin CC que ameriten uso de inotrópicos, desordenes inmunológicos.

En estos pacientes sugieren solo consultas médicas para emergencias y diferir las electivas. En relación a inhibidores de enzimas convertidora de angiotensina (IECA) recomiendan mantenerlos, igualmente aspirina si estaban recibiendo. Indican el cumplimiento estricto de inmunizaciones para Influenza y neumococo (7-9).

Los adultos con cardiopatías congénitas (ACC) presentan complicaciones que condicionan mayor riesgo frente al COVID-19, ante esto la Sociedad de Imágenes Cardiovasculares de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SISIAC) emitieron algunas recomendaciones de diagnóstico y manejo (10).

Otro aspecto relevante es que los pacientes con CC tienen síntomas similares al COVID-19, cuando se descompensa su enfermedad de base, presentan tos, fiebre, dolor torácico, ocasionando que no acudan en momento adecuado a la emergencia. Es importante también que el COVID-19 pueden agravar

la hipoxemia en estos pacientes (CC) y representar sustrato para arritmias, daño miocárdico y peor evolución.

FISIOPATOLOGÍA Y DAÑO CARDIOVASCULAR COVID-19

Se han postulado algunas hipótesis de lesión miocárdica, uno de los principales es el daño mediado por enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que se encarga de convertir angiotensina II a angiotensina (I-7), esta enzima es análoga a la enzima convertidora de angiotensina (ECA), que funciona como contrarregulador del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Además de su función en la homeostasis cardíaca, ECA 2 es un receptor funcional y una puerta de entrada para el SARS-COV-2, este se expresa en múltiples tejidos incluyendo riñón, pulmón y corazón. En modelos animales la expresión del receptor ECA 2 en el corazón es un regulador esencial del funcionamiento cardíaco, al modificarse en ratones se ha provocado disfunción ventricular severa. El SARS-CoV-2 parece alterar y disminuir la función del ECA 2 lo que explica la disfunción miocárdica en los pacientes infectados, por eso que la relación entre COVID-19 y ECA 2 provee un mecanismo teórico de la insuficiencia cardíaca. Adicionalmente la relación entre la entrada del virus y ECA2 forma la base de la controversia en el uso de inhibidores de del SRAA, lo cual en animales aumenta la expresión del ECA2; por lo tanto, aumenta la susceptibilidad a la infección, sin embargo algunos autores sugieren que es debatible, pues al tener un reservorio de receptores ECA2 libres de virus, podría ser cardioprotector (11-3).

En niños existen diferencias en la cantidad, localización y afinidad de los receptores ECA2 que pueden en parte explicar la diferencia en la severidad de la enfermedad (14,15).

Otros mecanismos descritos son: miocardiopatía mediada por hipoxemia secundaria a patología pulmonar, lesión miocárdica secundaria a la invasión directa del virus al corazón, daño microvascular cardíaco y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en donde se produce tormenta de citoquinas en especial Interleuquina-6 que altera directamente el segmento QT, afectando los canales iónicos y secundariamente por afectación del metabolismo del citocromo, aumentaría la biodisponibilidad de los fármacos usados para COVID-19. Adicionalmente se ha descrito hipertestimulación directa del sistema autónomo por parte de las interleuquinas (14-17) (Figura 1).

Existe otra hipótesis que plantea la infección de los pericitos por el virus y esto causaría disfunción endotelial y microvascular ocasionando necrosis celular individual (18). Hallazgos en autopsias de lesiones hemorrágicas pulmonares difusas, presencia de microtrombosis a nivel alveolar pulmonar sugieren coagulación intravascular diseminada. En las primeras autopsias realizadas en Nueva Orleans evidenciaron la presencia de cardiomegalia y dilatación del ventrículo (19).

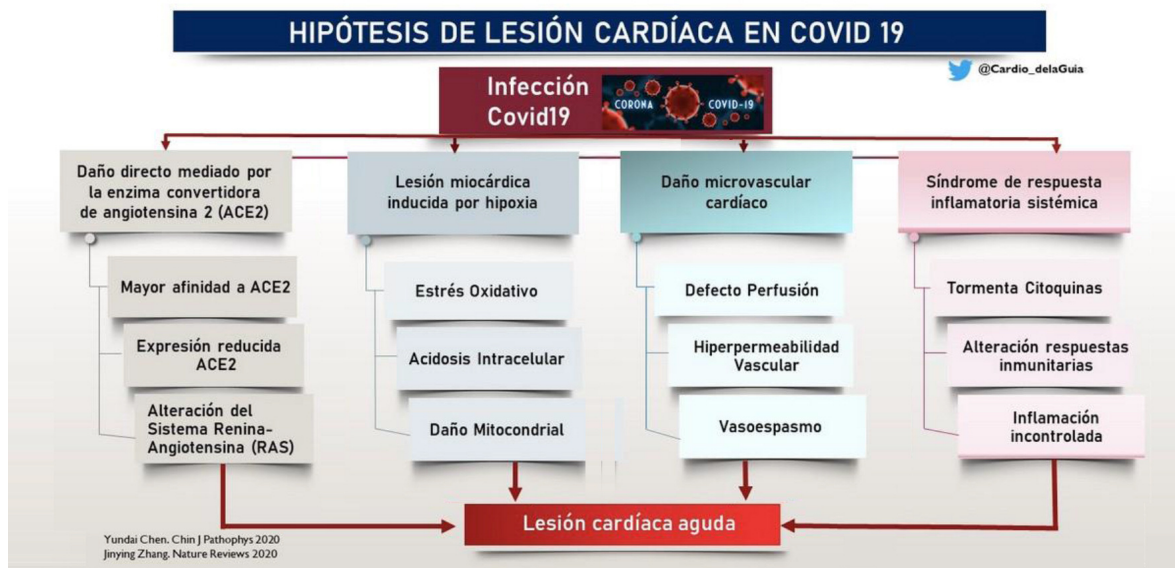


Figura 1. Fisiopatología cardiovascular de la infección por COVID-19 (18)

COAGULACIÓN Y COVID-19, IMPLICACIONES CARDIOVASCULAR

Estudios retrospectivos evidenciaron correlación entre los niveles elevados de Dímero D y peor pronóstico, planteando el término coagulopatía relacionada a COVID-19 (20).

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia recomienda anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular en todos los pacientes adultos ingresados con COVID-19 independientemente de la severidad del cuadro (21).

En Italia describieron por primera vez lesión de acroisquemia en primer de dedo del pie, una lesión circunscrita eritematosa, en paciente de 13 años que presentó fiebre y otros síntomas inespecíficos y el laboratorio confirmó infección por COVID-19, este hallazgo demostró la presencia de lesiones trombóticas en niños (22).

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia recomienda en adolescentes con síntomas leves mantener conducta expectante, en casos de neumonía o ingreso a UCIP utilizar heparina de bajo peso molecular (HBPM) ajustado a peso y función renal, recomiendan mantener alto índice de sospecha de tromboembolismo pulmonar. En casos de menores de 12 años considerar el uso de HBPM según riesgo de sangrado y condición clínica del paciente (23).

MIOCARDITIS, ARRITMIAS Y COVID-19

La miocarditis aguda, así como las arritmias ventriculares podrían ser la primera manifestación clínica de infección por SARS-CoV-2 (24). En la descripción de esta enfermedad las palpitations se han presentado como síntomas iniciales y durante la hospitalización la prevalencia de arritmias alcanzó un 44 %, de los cuales en su mayoría son ventriculares malignas y hasta un 5,9 % alcanzaron a ser fibrilación y ta-

quicardias ventriculares sostenidas (25). En el estudio de Guo *et al*, analizaron y estratificaron los pacientes SARS-CoV-2 positivos según el nivel de Tn, a niveles más altos mayor incidencia de complicaciones como SDR, arritmias ventriculares, coagulopatía aguda y daño renal, siendo la mortalidad más alta en pacientes con Tn elevadas (59,6% vs 8,9 %) (13).

En China, se reportó el caso de un lactante de 55 días, el cual presentó daño cardíaco, con taquicardia y elevación de Tn en el día 7 y 9 de la enfermedad respectivamente, coincidiendo con el deterioro del paciente, en la recuperación los valores de Tn se normalizaron (26).

De 138 pacientes COVID-19 positivos, observaron daño cardíaco, shock y arritmias en un 7,2 %, 8,7 % y 16,7 % respectivamente. Los marcadores de daño miocárdico tanto CKMB como TnI, en estos pacientes estaban elevados (27).

La evidencia de hipocinesia biventricular apical asociado a edema intersticial miocárdico biventricular en estudios de resonancia magnética, en pacientes COVID-19 positivos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares y sin patología pulmonar, demuestra que las implicaciones cardiovasculares de esta enfermedad son predominantes en algunos pacientes (28). Ante la presencia de Tn positivas e hipocinesia regional en ecocardiograma, en paciente COVID-19 positivo, es necesario estudios de Resonancia magnética (RM), según reportó In Cheom en el caso de la paciente femenina de 21 años con miocarditis y cuyos síntomas fueron tos, fatiga, disnea, diarrea y sensación febril (29).

En el núcleo de la epidemia en Italia se reportaron casos de muerte súbita en pacientes SARS-CoV-2 positivos que por síntomas moderados fueron manejados ambulatoriamente, por esto sugieren realizar marcadores de daño miocárdico para estratificar el riesgo y realizar una adecuada

atención. Sugieren que los pacientes que presentaron afectación miocárdica, puedan tener fibrosis atrial o ventricular posterior al alta médica, siendo un sustrato para arritmias, esto indicaría que sería necesario un control con resonancia magnética ambulatorio (25). La taquicardia sinusal se presentó en el 71,9 % de los pacientes con COVID 19 y no se explica solamente por la fiebre, desaturación, insuficiencia cardíaca, hipotensión, administración de esteroides u otros medicamentos (30).

CLOROQUINA, AZITROMICINA Y ARRITMIAS

La hidroxicloroquina, cloroquina y azitromicina se han propuesto como tratamientos o profilaxis para la infección con COVID-19, estas drogas están en la lista definitiva de causas de Torsade de Pointes (31).

Antes de empezar el tratamiento con estos medicamentos, es importante hacer un electrocardiograma (EKG) que sirva de valor basal y permita medir los cambios. Esta medida inicial se puede hacer a través de un EKG normal de 12 derivaciones o telemetría. La Sociedad Chilena de Infectología Pediátrica considera el uso de Azitromicina en pacientes que requieran UCI y que no tengan contraindicación por factores de riesgo con control riguroso electrocardiográfico, evaluando arritmias que incluyen Torsade de Pointes, bradiarritmias, especialmente en pacientes con antecedentes cardiovasculares o con falla renal. Hay datos limitados que evalúan la seguridad de la terapia combinada (32).

En la tabla 1 se presenta la evidencia revisada se propone el siguiente Score para estratificar el paciente de riesgo ante terapia con drogas que prolongan el QT(33):

Tabla 1. Score de Sparano-Borges para establecer el paciente de riesgo ante terapias de drogas que prolongan el QT (33)

FACTORES DE RIESGO	PUNTOS
Edad menor de 1 año	3
Edad menor de 6 años	1
QTc mayor 450 ms	3
Recibe +2medicamentos que prolonguen QT	2
Recibe 1 medicamento que prolonga el QT	1
Cardiopatía congénita con moderada repercusión hemodinámica	1
Cardiopatía congénita con severa repercusión hemodinámica	2
Miocarditis	2
Potasio sérico menor a 3.5 meq/l	2
Antecedente de arritmias	1
Leve menor de 4 puntos.	Se puede indicar el tratamiento con evaluación de QT a las 8 hrs de iniciada la terapia Se repite EKG a las 48.
Moderada 4-7 puntos	Se indica tratamiento solo si el beneficio supera los riesgos. Monitoreo estricto del QT.
Severo 8 a 18 puntos	Se contraindica el uso del medicamento

ECOCARDIOGRAFÍA Y COVID

Como principio general los estudios de imágenes para CC: ecocardiografía transtorácica, transesofágica y fetal deben practicarse en aquellos casos donde se obtenga un beneficio clínico, la pandemia por COVID-19 hace necesario establecer con precisión cuales estudios deben realizarse (3,6,34). Las indicaciones para ecocardiografía en pacientes pediátricos difieren del adulto, su uso es crítico para el diagnóstico de CC, el manejo de los pacientes cardiopatas en sus diferentes etapas (correctiva, paliativa o trasplante cardiaco), en niños con riesgo de miocardiopatía adquirida como el uso de quimioterapia y complicaciones cardíacas secundarias a infecciones respiratorias (34).

La Sociedad Americana de Ecocardiografía (ASE) sugiere una nueva modalidad denominada ultrasonido de puntos de cuidado (POCUS siglas en inglés) consiste en una práctica orientada, simplificada y rápida en la cama del paciente donde se obtienen imágenes cardíacas bien específicas, grandes vasos y pulmonares, a realizarse por el personal de salud entrenado con atención directa a infectados. Se realizan proyecciones para evaluación de ventrículo izquierdo como función, tamaño, descartar miocarditis, shock. En ventrículo derecho, función y signos de tromboembolismo pulmonar. En ventana subcostal evaluar derrame pericárdico, taponamiento y características de vena cava inferior para status de estado hemodinámico. Esto permite hacer un triaje en pacientes con dificultad respiratoria y decidir cuales ameritan otros estudios de imágenes. Esta modalidad permite detección o caracterización de condiciones cardiovasculares preexistentes, Identificación temprana del deterioro de la función cardíaca debido a una cardiopatía preexistente o por la infección (34).

En el caso específico de cardiopatías congénitas y niños recomiendan grabar y registrar la mayor cantidad de imágenes, en el menor tiempo para acortar el tiempo de exposición, tener la posibilidad de compartir información con el resto del equipo de cardiología durante el estudio para tomas o imágenes adicionales, individualizadas según el paciente. En el caso de la ecocardiografía fetal también se emitieron recomendaciones (35).

PROTECCIÓN DEL PERSONAL: los estudios deben realizarse con equipos de protección Personal (PPE), es necesario el lavado meticuloso y frecuente de manos del operador, paciente y familiar que está ayudando a la realización del estudio igualmente el uso de mascarilla facial si el paciente esta sintomático. Deben tenerse disponible mascarillas para todos los grupos etarios (36). Por el riesgo de contagio por vía fecal se recomienda manipulación del pañal afuera del sitio del estudio (37).

El ecocardiograma en pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19 debe realizarse con poco personal, estudios complejos deben estar en manos de operadores expertos que tengan la capacidad de establecer un diagnóstico preciso en el menor tiempo posible. Los operadores mayores de 60 años, enfermos crónicos, inmunosuprimidos y embarazadas, deben considerar el riesgo de realizar estudios por ser más vulnerables. Los equipos de ultrasonidos se deben cubrir con elementos plásticos de protección y desinfectar periódicamente, utilizar mecanismos de barrera entre paciente y operador, considerar en áreas críticas como terapia neonatal, tener equipos destinados solo para el área (10).

La ecocardiografía transesofágica representa una fuente de contagio importante, las pautas de este estudio escapan el objetivo de esta revisión.

Se plantea la siguiente estratificación de riesgo para pacientes pediátricos con cardiopatías y COVID19 (4,7-9).

ALTO RIESGO

- Pacientes menores de 1 año con enfermedad cardiovascular.
- Cardiopatía congénita con repercusión hemodinámica (comunicación interventricular amplia, coartación aórtica, fisiología univentricular)
- Pacientes con o sin cardiopatías que requieran inotrópicos.
- Atresia tricuspídea.
- Hipertensión pulmonar.
- Cardiopatías cianógenas con saturación menor a 85 %.
- Miocarditis.
- Sincope de origen cardíaco.
- Arritmias malignas.
- Pacientes inmunosuprimidos (desnutrición, oncológicos), síndrome de Down, síndrome de Di George.
- Bloqueo AV congénito o con marcapasos.
- Miocardiopatía dilatada o hipertrófica.
- Enfermedad de Kawasaki o con antecedente con afectación coronaria.

BAJO RIESGO

- Cardiopatías congénitas sin repercusión hemodinámica.
- Cardiopatías congénitas corregidas por cirugía o hemodinamia.
- Defectos restrictivos residuales.

El enfoque cardiológico debe ser efectivo en el soporte oportuno y adecuado a los pacientes pediátricos, así como en la prevención y protección del personal de salud, limitando la exposición al virus a menos personas y espacio físico.

Es vital y ético garantizar la atención oportuna de los pacientes cardiopatas, idear sistemas de triaje para no demorar la atención, pues la historia natural de las cardiopatías severas

no se detiene. Se recomienda no suspender la terapia médica sin consultar al facultativo.

El paciente COVID-19 confirmado, en caso de ser leve o moderados sin factores de riesgo cardiovascular se puede controlar en domicilio, si por el contrario tiene factores de riesgo alto debe ser hospitalizado y realizar marcadores bioquímicos. En los casos severos, se deben realizar enzimas cardíacas, si esto no es posible ecocardiograma y electrocardiograma. Ante la presencia de factores de riesgo positivos en casos severos debe ser evaluado por un cardiólogo pediatra, si son negativos será manejado por el equipo de pediatría. Se recomienda que todos los procedimientos invasivos electivos sean diferidos. Ante la nueva evidencia de eventos protrombóticos, solicitar en casos moderados o graves perfil de coagulación incluyendo Dímero D. En casos severos recomendamos el uso de enoxaparina para tratar y evitar las complicaciones tromboembólicas (Figura 2).

En todos los casos de considerarse la administración de terapia con azitromicina, cloroquina o hidroxicloroquina se sugiere utilizar el Score Sparano-Borges para considerar el riesgo. Es vital realizar EKG de base y control o telemetría posterior al inicio del tratamiento.

Se recomienda estar pendiente de signos de alarma cardiovascular en pacientes pediátricos como síncope, arritmias cardíacas, deterioro clínico acelerado, cambios drásticos en la capacidad funcional del niño, particularmente en los pacientes de alto riesgo.

Recientemente la Sociedad de Terapia Intensiva Pediátrica del Reino Unido (PICS) emitió un alerta urgente, respecto a un aumento en el número de casos de enfermedad de Kawasaki atípica y shock en pacientes positivos para COVID-19 severo (38), también se ha descrito el caso de un lactante de 6 meses con enfermedad de Kawasaki y positivo para COVID-19, que recibió tratamiento con inmunoglobulina y aspirina respondiendo adecuadamente (39).

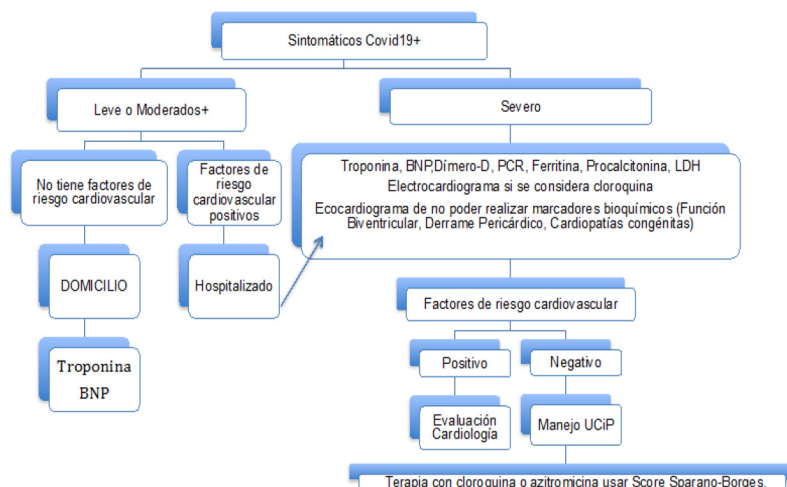


Figura 2. Algoritmo de atención al paciente pediátrico con COVID-19 y el sistema cardiovascular

Se aconseja siempre sospechar alteraciones cardiovasculares independientemente del compromiso respiratorio, ante la imposibilidad de realizar marcadores bioquímicos incluyendo péptido natriurético, plantear realizar EKG y ecocardiograma, con los métodos de protección adecuados. Esto también favorecería aportar a la investigación en pacientes COVID-19 con o sin cardiopatías congénitas.

REFERENCIAS

- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293910>
- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* [Internet]; Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>. 2020 Mar 18;
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* [Internet]. 2020; doi: 10.1542/peds.2020-0702.
- Team CC-19 R. Coronavirus Disease 2019 in Children—United States, February 12–April 2, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020;69(56):1–8. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6914e4.htm?s_cid=mm6914e4_w
- Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *Int J Cardiol* [Internet]. 2020;2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.063>
- Woelfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Mueller MA, et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. *medRxiv*. 2020;2020.03.05.20030502.
- Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *An Pediatr*. 2020;(xx):1–11.
- University of Michigan. [página web de internet] Coronavirus guidance for adult and pediatric patients congenital heart disease. [actualizado 8 de abril 2020; citado 10 de abril 2020] Disponible en: https://docs.google.com/document/d/1Ew3Y0V5jDt_9HO-heaxJC3GY10P5dQMqBpA5nLHx4Qw/edit
- British Congenital Cardiac Association [página web de internet]. Updated BCCA COVID-19 guidance for extremely vulnerable groups with congenital heart disease [actualizado 27 marzo 2020; citado 8 de abril 2020] Disponible en: https://www.bcca-uk.org/pages/news_box.asp?NewsID=19495709
- Araujo, JJ, Elizari, A, Pignatelli R, Spina V, Romero I. Sociedad Interamericana de Cardiología. [página web de internet] Recomendaciones del Consejo de Cardiopatías Congénitas del adulto para el cuidado y atención de pacientes frente a la pandemia COVID 19. [Publicado 2020;1–8. Consultado 14 abril 2020] Disponible en: <http://www.siacardio.com/wp-content/uploads/2015/01/AdultosCC-COVID-19.pdf>
- 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; doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine* 2020. Mar: 1-3. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06028-z>.
- Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;2019.
- Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* [Internet] 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
- European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. ESC, 2020. [cited 2020 Apr 24]. Disponible en: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* [Internet] 2020;17(May). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>
- Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;1097–1100.
- Lizzerini PE, Boutjdir M, Capocchi PL. COVID-19, Arrhythmic Risk and Inflammation: Mind the Gap! *Circulation* [Internet] 2020;1–8. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047293>
- Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Van der Heide RS. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans medRxiv 2020; (Preprinted posted abril 10) doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: Apooled analysis. *Thromb Haemost* 2020 Apr 3. DOI: 10.1055/s-0040-1709650
- Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;0–2. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
- Basatneh R, Vlahovic TC. Addressing the Question of Dermatologic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in the Lower Extremities: A Closer Look at the Available Data and its Implications. *J Am Podiatr Med Assoc* [Internet] 2020;1–15. DOI: 10.7547/20-074
- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [Internet]. COVID-19 y riesgo trombótico en la edad Pediátrica. [citado 2020 Apr 24]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/covid-19-y-riesgo-trombotico-en-la-edad-pediatica/>
- Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J* 2020;1307800. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa190>
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet] 2020;(April):1–6. <https://doi.org/10.1111/jce.14479>
- Cui Y, Tian M, Huang D, Wang X, Huang Y, Fan L, et al. A 55-Day-Old Female Infant Infected With 2019 Novel Coronavirus Disease: Presenting With Pneumonia, Liver Injury, and Heart Damage. *J Infect Dis*. Mar 2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa113>
- 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;323(11):1061–10619.

28. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;2019:4–9.
29. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21 year-old female patient. *Europ Hearht J* 2020. apr 13. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa288>
30. Mendoza I, Carta KG, Britto IM. Sociedad Venezolana de Cardiología. Complicaciones Cardiovasculares de los Coronavirus. [febrero 2020; citado 10 de abril 2020]. Disponible en :https://www.svcardiologia.org/es/images/PDF/COMPLICACIONES_CARDIOVACULARES_DE_LOS_CORONAVIRUS_SVC.pdf
31. Roden DM, Harrington RA, Poppas A, Russo AM. Considerations for Drug Interactions on QTc in Exploratory COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) Treatment. *Circulation* [Internet]. 2020;19:1–6. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047521>
32. Sociedad Chilena de Infectología Pediátrica. Pérez ER, González C, Acuña, Rosales R, Bernal F, et al. Recomendaciones de Manejo Farmacológico en Pacientes Pediátricos con Infección por SARS-CoV-2 (COVID-19). [Internet]. [actualizado 27 de marzo 2020]. Disponible en : [http://valparaiso.sochipe.cl/back/upl/uploads/Recomendaciones_terapia_COVID19_ninos%20\(1\).pdf](http://valparaiso.sochipe.cl/back/upl/uploads/Recomendaciones_terapia_COVID19_ninos%20(1).pdf)
33. Simpson TF, Richard J, Kovacs M, Stecker EC. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19. *Cardiol Mag* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
34. Johri AM, Galen B, Kirkpatrick JN, Lanspa M, Mulvagh S, Thamman R. ASE Statement on Point-of-Care Ultrasound (POCUS) During the 2019 Novel Coronavirus Pandemic. *J Am Soc Echocardiogr* [Internet]. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.echo.2020.04.017> [consultado en 14 de abril 2020].
35. Sachdeva R, Valente AM, Armstrong AK, Cook SC, Han BK, Lopez L, et al. ACC/AHA/ASE/HRS/ISACHD/SCAI/SCCT/SCMR/SOPE 2020 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging During the Follow-Up Care of Patients With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee and App. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(6):657–703.
36. Centers for Diseases Control and Prevention. Strategies for Optimizing the Supply of Facemasks: COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2020 Apr 24]. Disponible en : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/ppp-strategy/face-masks.html>
37. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal–Oral Transmission. *Gastroenterology* [Internet]. 2020;(April):118–9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
38. Pediatric Intensive Care Society. PICS Statement: Increased number of reported cases of novel presentation of multisystem inflammatory disease [Internet]. 2020. Disponible en : <https://picsociety.uk/wp-content/uploads/2020/04/PICS-statement-re-novel-KD-C19-presentation-v2-27042020.pdf> [consultado el 28 de abril 2020]
39. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. Pre-publication release. *Hosp Pediatr Cit* [Internet]2020; Disponible en: <https://hosppeds.aappublications.org/content/early/2020/04/06/hpeds.2020-0123>. [consultado el 28 de abril 2020]

COVID-19 Y AFECTACIÓN PULMONAR

Verónica Martínez (1), Isabel Tovar (1), María Auxiliadora Villarroel (2)

RESUMEN

La neumonía por COVID19 es una de las patologías más frecuentes en este tipo de infección. En la fisiopatología están descritas dos teorías: la tormenta de citocinas y la coagulopatía por sepsis. Los niños se presentan desde asintomáticos hasta con clínica leve a moderada; la presentación severa no es frecuente. La clínica característica es fiebre, tos y la dificultad respiratoria es importante para la severidad, además de síntomas de la esfera digestiva. La TAC de tórax es un método sensible, para evidenciar el patrón de vidrio esmerilado, hallazgo más frecuente. La Rx de tórax tiene poca sensibilidad. Los pacientes con patologías de base son propensos a presentar evolución tórpida. En el tratamiento es importante evitar la formación de aerosoles, y va a depender del estadio de enfermedad del paciente. Es necesario mantener la protección del niño cuando hay contacto con adulto COVID positivo, ya que se convierte en fuente de contagio.

Palabras clave: neumonía, COVID19, pediatría, TAC de tórax.

COVID-19 AND LUNG INVOLVEMENT

SUMMARY

COVID pneumonia¹⁹ is one of the most frequent pathologies in this type of viral infection. Two theories are described in its pathophysiology: cytosine storm and sepsis coagulopathy. Children present from asymptomatic to mild or moderate symptoms; severe presentation is rare. The characteristic symptoms are fever, cough, and respiratory distress (which is important for severity), in addition to symptoms of the digestive system. Chest CT is a sensitive method to demonstrate the ground glass pattern, the most frequent finding. The chest X-ray has poor sensitivity. Patients with underlying pathologies are prone to presenting a torpid evolution. In the treatment it is important to avoid the formation of aerosols, and it will depend on the disease stage. It is necessary to maintain the protection of the child when there is contact with a positive COVID adult, since it becomes a source of contagion.

Key Words: pneumonia, COVID19, pediatrics, CT scan of the chest.

FISIOPATOGENIA

La neumonía causada por la infección viral fue llamada nueva Neumonía por Coronavirus (COVID-19) por la OMS. (1). Una vez en el huésped humano el virus se adosa a receptores ACE2 ampliamente distribuidos en el organismo, nariz, faringe, corazón pulmón y en el epitelio respiratorio, específicamente en las células caliciformes y células ciliadas. En estas, produce parálisis, estasis ciliar y a través de la proteína de fijación S1, se une a las células epiteliales que contienen en su superficie receptores de la enzima convertidora de angiotensina II con las cuales ejerce enlace covalente; la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) encontrada en el tracto respiratorio de humanos ha sido identificada como el receptor celular para que el SARSCoV y SARSCoV2 entre a la

célula en un tiempo medio de incubación de 5 a 7 días (2,3).

Los virus al colonizar las células inflamatorias de la vía aérea inferior como el macrófago alveolar en los receptores 3 y 7 se introduce y se fusiona transfiriendo el material genético que va al núcleo de la célula blanco y a través de una proteasa se generan proteínas que van al retículo endoplásmico y a través de una transcriptasa se traslada al aparato de Golgi donde generan nuevos virus; cada célula blanco infectada con un virus genera 100000 virus que pueden colonizar a otras células o producir apoptosis de la célula y ser liberados para colonizar otros órganos. Al llegar a los alveolos, el virus se adosa a receptores ACE2 de los neumocitos tipo I y II, se activan los macrófagos y se generan Interleukinas (ILK) tipo I, 6 y 8, Factor de Necrosis Tumoral alfa que a su vez activan en otros grupos celulares; como primera respuesta en el alveolo se produce extravasación vascular, acúmulo de líquido en el espacio alveolar, atracción de neutrófilos, producción de radicales de oxígeno, mayor extravasación de líquido, con la aparición de los síntomas cardinales de fiebre, dificultad respiratoria, Síndrome de Dificultad Respiratoria Severo (SDRS) que ocurre en aproximadamente el 50 % de los pacientes afectos, siendo una de las causas de mortalidad descrita en esta entidad. (4)

Seguido a la tormenta inflamatoria a nivel de los macrófagos, aproximadamente, al séptimo día de iniciado el proce-

-
- (1) Pediatra, Neumónologo Pediatra, Hospital Dr. José Ignacio Baldó, El Algodonal, Caracas
 (2) Pediatra, Neumónologo Pediatra, Hospital General del Oeste Dr. José Gregorio Hernández, Caracas

Autor correspondiente
 Dra. Verónica Martínez
 Teléfono: (58) 44-2716965
 Correo electrónico: nebe69@hotmail.com

so los pacientes presentan insuficiencia respiratoria, falla multiorgánica asociado a coagulopatía, hecho que se viene demostrando en los pacientes que evolucionan a severidad por lo que se considera otro fenómeno en desarrollo además de la tormenta de citoquinas, se produce entonces disfunción de la célula endotelial: Exceso de trombina con disminución de la fibrinólisis, hipoxia severa ya instalada por el daño alveolar, aumento de la viscosidad sanguínea, alteración de la vía de señalización, reclutamiento celular y activación de la coagulación, instalándose el fenómeno de coagulopatía por sepsis, generándose trombos a nivel capilar, destrucción de los espacios alveolares con la correspondiente elevación en sangre de manera exagerada de los niveles de Dímeros D lo que representa factor pronóstico en la evolución y desenlace de esta entidad (6).

Una vez conocido el caso de infección severa por Covid-19 se debe determinar el riesgo de trombosis en los pacientes determinando séricamente los parámetros en aquellos pacientes que evolucionan desfavorablemente, manteniendo signos de hipoxia, dificultad respiratoria, tales como PCR>150/Ferritina>1000, Linfocitos <1000 y Dímero D elevado seis veces su valor normal. (5,6).

La eliminación del virus en las secreciones respiratorias y en las heces es más prolongada en los niños con síntomas leves que en los adultos, hecho que ocasiona un gran desafío para el control de la infección. Los niños frecuentemente inician con fiebre y síntomas respiratorios como tos seca y dificultad respiratoria. En ocasiones síntomas respiratorios altos como congestión nasal y rinorrea. Además de síntomas en la esfera digestiva (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea). Síntomas frecuentemente leves y recuperación en 1 a 2 semanas. (7)

Un estudio realizado con niños hospitalizados en Wuhan, 171 fueron confirmados como positivos. De estos, a 111 (64,9%) se les diagnosticó neumonía y a 33 (19,3%) como infección del tracto respiratorio superior y 15,8% se encontraban asintomáticos. (8)

En relación con la fiebre, se reporta mayor frecuencia de cuadro febril leve y moderado, fiebre alta solo en casos aislados, con duración de la misma entre 1 y 9 días. (9)

En el estudio de Zhu y otros el síntoma predominante fue fiebre en 40%, seguido de tos en 30% y cefalea en 20%. En este estudio no hubo casos de odinofagia, diarrea ni mialgias. 30% de los pacientes estaban asintomáticos y se determinó la infección por ser contactos de casos confirmados (9,10).

Los casos graves han sido escasos y pueden progresar a síndrome de dificultad respiratoria severa, shock séptico, acidosis metabólica refractaria o coagulopatía (11).

El primer caso grave reportado en el Hospital Pediátrico de Wuhan, se trató de un lactante masculino de 1 año días quien ingresó por diarrea y vómitos de 6 días de evolución y cuadro corto de fiebre y dificultad respiratoria. Ingresó inmediatamente a Terapia Intensiva. Fue intubado y su condición mejoró, siendo extubado al décimo día de admisión con recu-

peración completa (12).

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE CASOS

CONFIRMADOS (7):

- INFECCIÓN ASINTOMÁTICA: Niños con test positivo para 2019-nCoV, pero sin manifestaciones o síntomas clínicos o hallazgos anormales en la radiografía.
- INFECCIÓN AGUDA DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR LEVE: Niños solo con fiebre, tos, dolor faríngeo, congestión nasal, fatiga, cefalea, mialgias o malestar y sin signos de neumonía por imágenes de tórax ni sepsis.
- INFECCIÓN LEVE DE VÍA AÉREA INFERIOR. Niños con o sin fiebre, con síntomas respiratorios como tos, e imágenes de tórax que indican neumonía pero que no cumplen criterios de neumonía severa.
- NEUMONÍA SEVERA: cumple cualquiera de los siguientes criterios: Incremento de FR ≥ 70 /min (< 1 año), FR ≥ 50 /min (≥ 1 año), sin el efecto de fiebre o llanto, saturación de O_2 < 92%, hipoxia, respiración asistida, cianosis y apnea intermitente, alteración de la conciencia: somnolencia, coma o convulsión, rechazo a la alimentación o dificultad para alimentarse y/o con signos de deshidratación.
- CASOS CRÍTICOS: Falla respiratoria requiriendo ventilación mecánica, acompañada de shock o falla de otros órganos.

Identificación temprana de los casos críticos:

De acuerdo con la experiencia en Wuhan con respecto al diagnóstico y tratamiento, los niños con una historia de contacto con COVID-19 severo, o con condiciones de base (enfermedad cardíaca congénita, hipoplasia pulmonar, anomalía del tracto respiratorio, niveles anormales de hemoglobina, desnutrición severa) o con inmunodeficiencia primaria o estado inmunodeficiente que tengan uno de los siguientes criterios, podrían llegar a ser casos severos (7).

Hallazgos para identificar casos críticos: Disnea: Incremento de FR ≥ 50 /min (2-12 meses), FR ≥ 40 /min (1-5 años), FR ≥ 30 /min (≥ 5 años), sin el efecto de fiebre o llanto, fiebre persistente por más de 3 a 5 días, pobre respuesta mental con letargia y alteraciones de la conciencia, incremento anormal de enzimas miocárdicas o LDH, acidosis metabólica inexplicable, radiografía con afectación bilateral o multilobar, derrame pleural o rápida progresión de imágenes en corto periodo de tiempo, pacientes menores de 3 meses, complicaciones extra pulmonares y/o coinfección con otros virus y/o bacterias (7).

IMAGENOLOGÍA

La radiografía de tórax es un estudio de baja sensibilidad, que está indicado en pacientes con categorías leves hasta el shock séptico; puede ser realizada con un equipo portátil. Excepcionalmente puede utilizarse como seguimiento en evolución severa, en instituciones que no dispongan de tomo-

grafía computarizada. Los hallazgos varían en niños acorde al tiempo de evolución, edad y severidad. (13,14)

Son pocos los estudios que describen las características en la radiografía, no así la Tomografía. Así, se describen los siguientes hallazgos:

- Opacidades intersticiales/vidrio deslustrado en un 40% en la fase inicial 0-4 días.
- Opacidades alveolares. No ha sido descrita la frecuencia de su aparición, y son frecuentes en categorías clínicas severas en adelante.
- Compromiso bilateral en un 75%, con mayor frecuencia en casos severos y < de 3 años.
- Compromiso unilateral en un 25%, mayor frecuencia en > de 6 años (12,13,14).

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA (TC)

TC de tórax es el estudio imagenológico de primera línea en infección por COVID-19. En muchos casos la tomografía mostró imágenes compatibles con infección por COVID-19 antes de la positividad de la RT-PCR y, además, mostró mejoría en las imágenes antes de la negativización de la RT-PCR. Por lo que se considera que la TC de tórax tiene alta sensibilidad para el diagnóstico de COVID-19 y debe formar parte de estudios para el despistaje de COVID-19, en la evaluación integral y para el seguimiento del caso (13,14,15).

La Tomografía tiene indicaciones:

- Absolutas: Espectro severo de enfermedad. Sospecha de neumonía Covid-19 y Radiografía de tórax normal. Hallazgos inespecíficos en radiografía de tórax que sugieran necesidad de descartar otra condición.
- Relativas: Espectro clínico no esperado y necesidad de confirmar complicaciones. Útil para guiar cambios de conducta terapéutica ya establecidas.

En una revisión de varios estudios se encontraron los siguientes hallazgos: Vidrio esmerilado en un 57.4% durante la fase inicial, ocupación alveolar multilobar en un 14,1%, predominio en lóbulos inferiores y segmentos posteriores, signo del Halo 14.1% infrecuente en adultos, normal en 11.9%, Nódulos en 2.2% más frecuente en adultos y Derrame pleural 0.7% más frecuente en adultos (14, 16,17,18).

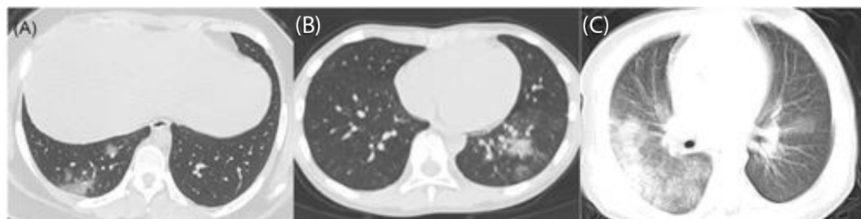


Figura 1. A: Opacidades en vidrio esmerilado dispersas en el lóbulo inferior del pulmón derecho, de localización subpleural. B: Consolidación con signo de halo en el lóbulo inferior del pulmón izquierdo rodeado de opacidades en vidrio esmerilado. C: Consolidaciones difusas y opacidades en vidrio esmerilado en ambos pulmones (13)

Los estudios tomográficos comparativos entre niños y adultos mostraron los siguientes aspectos: Los niños tuvieron una tasa más baja de hallazgos positivos de TC y un grado clínico más leve. También se observó que había menor frecuencia de afectación de lóbulos en los niños. La distribución subpleural de las opacidades pulmonares fue característica principal en ambos grupos, mientras que la distribución bronquial fue más común en el grupo pediátrico (19,20). En las TC de los adultos, las opacidades de vidrio esmerilado (GGO) fueron el hallazgo más común, seguidas de GGO con consolidación. En pacientes pediátricos, las GGO representaron el 42,9%, el engrosamiento de la pared bronquial ocurrió en 28,6%, y GGO con consolidaciones y opacidades nodulares en 14,3%. El engrosamiento de la pared bronquial, fue más común en pacientes pediátricos (21).

El “Protocolo de Diagnóstico y Tratamiento para COVID-19” en su 5ta. Revisión, determina 5 etapas evolutivas para las imágenes presentadas en las tomografías de 20 niños:

ETAPA TEMPRANA: 50% lesión pulmonar bilateral y 30% lesión pulmonar unilateral; 20% no mostraron alteración y 100% mostró localización subpleural de las lesiones. Consolidación con signo del halo periférico se observó en 50% de los pacientes, opacidades en vidrio esmerilado en 60%, sombras en malla fina en 20% y nódulos muy pequeños en 15%. Sin derrame pleural ni linfadenopatías (13).

ETAPA AVANZADA: muestra que la lesión progresa y la densidad aumenta, pudiendo abarcar varios lóbulos de ambos pulmones. Coexisten las opacidades en vidrio esmerilado con las consolidaciones y pueden ir acompañados de engrosamiento del septum interlobular, lesiones fibróticas y broncograma aéreo (13).

ETAPA CRÍTICA: mayor desarrollo de la lesión, las consolidaciones son más difusas y abarcan ambos pulmones, presentando cambios de “pulmón blanco” acompañado de broncograma aéreo. La densidad es heterogénea y va acompañada de opacidades en vidrio esmerilado y engrosamiento pleural (13).

ETAPA DE RECUPERACIÓN: luego del tratamiento se realizaron TC control en 6 de los 20 pacientes y se observó resolución total de lesiones en 2 niños; las consolidaciones se convirtieron en opacidades en vidrio esmerilado en 3 niños y bandas de fibrosis residuales en 3 niños (13).

Debido a las dificultades en ciertas áreas geográficas para la disponibilidad de tomógrafos se plantea la utilidad de la radiografía simple de tórax en la pandemia por COVID-19 y aunque la radiografía no es sensible para la detección temprana de alteraciones tales como las opacidades en vidrio esmerilado, por lo que no serían recomendadas en las etapas iniciales, si podrían ser útiles en el seguimiento o progresión de los casos en etapas más avanzadas de la enferme-

dad cuando las consolidaciones multifocales se hacen presentes hasta la consolidación masiva y derrame pleural.

TRATAMIENTO

El manejo y tratamiento general de la Infección COVID-19 resulta de extrema importancia para el control de la pandemia. Actualmente no existe tratamiento específico efectivo comprobado contra el SARS-COV2. Los estudios sobre múltiples drogas y su eficacia contra el virus se encuentran en rápida expansión. La terapia más prometedora es Remdesivir, que tiene potente actividad in vitro contra SARS-CoV-2 (22).

El tratamiento en general depende de las condiciones clínicas y de acuerdo a esto se realizan protocolos que intentan orientar en el manejo, siempre recordando que hay que individualizar los casos.

INFECCIÓN NO COMPLICADA

- Aislamiento del paciente en hogar (casos leves) con evaluación médica diaria. Ante la situación epidemiológica actual, si las condiciones familiares lo permiten, se recomienda su atención domiciliaria con instrucciones claras sobre la actuación en caso de empeoramiento.
- Colocar al paciente y sus familiares mascarilla quirúrgica y distanciamiento en el hogar. Quien atiende al paciente siempre debe seguir las medidas preventivas recomendadas.
- Antipiréticos. Paracetamol o Ibuprofeno. En el momento actual no existe evidencia para recomendar el uso del paracetamol frente al ibuprofeno como antitérmico.
- Si el paciente presenta fiebre se recomienda realizar Rx tórax, si esta resulta patológica, valorar realizar pruebas de laboratorio (Hematología Completa, Proteína C Reactiva, Procalcitonina, Hemocultivo, Transami-nasas, Electrolitos y Pruebas de Coagulación). (23, 24)

INFECCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS BAJAS

- Aislamiento en hospital. El personal que atiende al paciente siempre debe seguir las medidas de protección recomendadas.
- Oxigenoterapia temprana. De uso esencial y temprano para prevenir complicaciones. Mantener saturación de O₂ entre 92% -96% o hasta mejorar cianosis y/o signos de dificultad respiratoria. Iniciar con cánulas nasales a un flujo de O₂ humidificado hasta 3-5 lts/minuto y avanzar sumando máscara con reservorio a 10 lt por minuto de ser necesario.
- Garantizar nutrición adecuada, suficiente aporte calórico. Mantener la vía oral es preferible si la condición del paciente lo permite.- Fluidoterapia utilizando un manejo restringido de fluidos, dado que la administración exagerada puede empeorar la oxigenación. Se recomienda uso de soluciones isotónicas a 2/3 de necesidades basales para asegurar diuresis no mayor de 1 ml/Kg/hora. Manejo con-

servador de fluidoterapia en insuficiencia respiratoria aguda grave cuando no existe evidencia de shock.

- Monitoreo de signos vitales, saturación de oxígeno y control de líquidos. Monitorización no invasiva de constantes incluyendo SaO₂ con pulsioximetría.
- Realización de perfil hematológico (Hematología completa, PCR, PCT, hemocultivo, química sanguínea con transaminasas, pruebas de función renal, electrolitos séricos, pruebas de coagulación, Dímero D y gasometría) y canalización de vía periférica.
- Monitoreo Radiológico: esencial en el tratamiento. Tomografía Computarizada de Tórax o Radiología simple de Tórax.- Evitar/limitar procedimientos generadores de aerosoles (23,24).

De requerirse la administración de broncodilatadores, se recomienda en forma de inhalador de dosis medida con cámara espaciadora o polvo seco, siempre y cuando se demuestre su utilidad con una prueba terapéutica inicial. Si se requiere su uso en forma nebulizada, se recomienda una habitación con presión negativa. De no estar disponible, se le atenderá en una habitación o cubículo de uso individual con baño, con ventilación natural y climatización independiente. La puerta de la habitación deberá permanecer siempre cerrada.

- Antibioterapia: no está indicada de manera rutinaria en los pacientes COVID-19. Tendrá indicación en función de la gravedad del cuadro clínico y de la sospecha de infección o sobreinfección bacteriana por gérmenes de la comunidad o ante sospecha de sobreinfección bacteriana (leucocitosis y elevación PCR o PCT) Cefalosporina de tercera generación iv, previa toma de muestra para hemocultivos y suspender según resultados. En casos de infección leve de vías respiratorias se recomiendan los esquemas de tratamiento para neumonía sugeridos por la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría para proporcionar la mejor cobertura contra infecciones por *Neumococo*, *Estafilococo*, *Mycoplasma* y *Bordetella Pertussis*, incluyendo Ampicilina a dosis altas o Ceftriaxona, Macrólidos y Oxacilina o Vancomicina. Alerta con pacientes con patología de base como fibrosis quística, inmunosuprimidos y otros que por ser de alto riesgo infeccioso, pueden estar colonizados con gérmenes multiresistentes (23-25).

Considerar administración de Oseltamivir si se sospecha infección o coinfección con virus de influenza en pacientes de alto riesgo con cuadros clínicos moderados-severos.

- Uso de Esteroides: según evolución, clínica para prevenir complicaciones de la fase inflamatoria: Paciente con SDRA y neumonía + SpO₂ < 93%. Metilprednisolona: 0,5 a 1mg/Kg cada 12 horas 3-6 días. Con vigilancia de glicemia y precaución en pacientes con hipertensión, diabetes y obesos (28). El uso de esteroides después del 5to día del inicio la enfermedad puede prevenir la fase inflamatoria. (En casos de infección leve y grave de vías respiratorias).

- Si hay sospecha de sepsis y shock séptico hay que conocer las condiciones previas del paciente o la presencia de comorbilidades. Se empleará antibioterapia intravenosa empírica según la clínica, edad y características del paciente, administrado en la primera hora o cuanto antes sea posible. Realizar previamente cultivos microbiológicos y hacer ajustes en el tratamiento de ser necesario al tener resultados de los mismos.
- Si la condición del paciente no mejora o empeora debe evaluarse la posibilidad del traslado a una Unidad de Terapia Intensiva para el manejo adecuado del paciente. (23-25)

En relación con el tratamiento farmacológico, muchos medicamentos se encuentran en fase de investigación y solo deberían ser administrados bajo el contexto de ensayos clínicos aprobados o en el marco del uso de medicamentos en situaciones especiales, con estricta monitorización clínica (28,29). La terapia con anticoagulante con heparina de bajo peso molecular quedara sujeta según la evolución diaria de los pacientes en fase de severidad que presentan elevación seis veces del valor normal de los dímeros-D y ferritina, que son indicadores de trombosis y coagulación intravascular diseminada; sin embargo en los niños no hay publicaciones al respecto (26).

En un estudio retrospectivo se evaluó uso o no de metilprednisolona, se reportó normalización más temprana de la temperatura, mejoría de la saturación de O₂ más rápido y mejoría de las lesiones en los estudios tomográficos en los pacientes que recibieron la metilprednisolona en comparación con los que no la recibieron. (26)

Para el manejo de situaciones especiales como el asma, la cual puede ser exacerbada por el COVID-19, debe recomendarse al paciente sin crisis el uso habitual de su terapia de mantenimiento, el cual, por las pautas internacionales, debe consistir en esteroides inhalados. En caso de exacerbación, aunque el paciente tenga COVID 19, debe cumplir el tratamiento de rescate establecido por su médico y los esteroides orales deben utilizarse como parte del rescate programado; en este caso no se debe recomendar uso solo de broncodilatadores ya que puede llevar a empeoramiento de la crisis, dado que no se ha demostrado que los esteroides aumenten el riesgo de infección COVID-19. (27, 28)

En relación con la realización de pruebas de función pulmonar en el momento actual de pandemia resulta una contraindicación absoluta en un proceso de infección aguda realizar la espirometría. (29, 30)

La Sociedad Británica de Tórax recomienda que los procedimientos invasivos en los pacientes con patologías benignas del tórax y pacientes conocidos con clínica leve a moderada de patologías malignas, de ser posible deben diferirse. En los casos de derrame pleural que requiera drenaje, estos pacientes deben asumirse como COVID + y, en consecuencia debe instruirse al personal médico en el manejo con la protección adecuada. (31)

La broncoscopia no es el método de rutina para la toma de muestras para diagnóstico de la infección por COVID 19. Sin embargo, puede ser necesaria en determinadas circunstancias que hay que valorar individualmente teniendo en cuenta una serie de consideraciones. (32)

REFERENCIAS

- 1.- Wang Zhou MD., The Coronavirus Prevention Handbook. Primera Edición. Hubei Science and Technology Press, Wuhan, China 2020. 126p. [Citado 16 de abril 2020] Disponible: www.skyhorsepublishing.com
- 2.- Consejo General de Colegios Farmacéuticos, Coronavirus: Covid 19 [Serie en internet]. [Citado 20 Marzo 2020]; [Aprox: 12p]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/Informe-tecnico-Coronavirus.pdf>.
- 3.- Wilder-Smith A, Chiew C, Lee J. Can we contain the Covid19 outbreak with the same measure as for SARS [Serie en Internet]. [Citado 5 Marzo 2020]; Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30129-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30129-8/fulltext)
- 4.- Mehta P, McAuley D, Brown M, Sanchez E, Tattersall R, Manson R et al. COVID-19: considere los síndromes de tormenta de citoquinas y la inmunosupresión [Serie en Internet]. [Citado 16 de marzo de 2020]; Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30628-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30628-0/fulltext)
- 5.- Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia [Pagina Web en Internet]. Pamplona España; [Citado 6 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/coagulacion-anticoagulacion-y-covid-19-lo-que-te-interesa-conocer/>.
- 6.- Shen KL, Yang YH, Jiang RM, Wang TY, Zhao DC, Jiang Y. et al. Updated Diagnosis, treatment and prevention of COVID-19 infection in children: experts' consensus statement. World Journal of Pediatrics (March 2020). [Citado: 12 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12519-020-00343-7>.
- 7.- Wang D, Ju XL, Xie F, Lu Y, Li FY, Huang HH, et al. Clinical Analysis of 31 Cases of 2019 Novel Coronavirus Infection in Children From Six Provinces (autonomous Region) of Northern China]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2020;58 (4):E011. doi: 10.3760/cma.j.cn112140-20200225-00138. [Citado: 11-4-2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32118389>
- 8.- Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li Y, Qu J et al. SARS-CoV-2 infection in children. New Engl J Med 2020;382:1663-1665DOI: 10.1056/NEJMc2005073. [Citado: 11-4-2020] Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2005073>
- 9.- Zhu L, Wang J, Huang R, Liu L, Zhao H, Wu C et al. Clinical characteristics of a case series of children with coronavirus disease 2019. Pediatr Pulmonol. 8 Abril 2020. [Citado: 13 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.24767>
- 10.- 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. NEJM 2020; 382:1199-1207. [Citado 14 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001316>.
- 11.- Hong H, Wang Y, Chung H, Chen C. Clinical characteristics of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) in newborns, infants and children, Pediatrics and Neonatology 2020;61:131-132 [Citado 16 de abril del 2020. Disponible en:

- <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.001>
- 12.- Zheng F, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical characteristics of Children with Coronavirus Disease 2019 in HuaBei, China. *Current Medical Science* 2020; 40(2):1-6. [Citado el 21 de abril de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2172-6>.
 - 13.- Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55:1169–1174. doi: 10.1002/ppul.24718. Epub 2020 Mar 5. [Citado: 21-4-2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32134205>
 - 14.- Zhu H, Wang L, Fang C, Peng S, Zhang L, Chang G et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mother with 2019-nCoV pneumonia. *Translational Pediatrics* 2020; 9(1):51-60 [Citado el 21-04-2020]. Disponible en: <https://dxdoiorg/1021037/tp2020.02.06>.
 - 15.- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J. et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 425–34. [Citado 17 de abril 2020]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4)
 - 16.- Li W, Cui H, Li K, Fang Y, Li S. Chest computed tomography in children with COVID19 respiratory infection. *Pediatric Radiology*. 11 March 2020. [Citado 21-04-20]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00247-020-4656-7>
 - 17.- Li Y, Guo F, Cao Y, Li L, Guo Y. Insight into COVID-19 for pediatricians. *Pediatric Pulmonology* 2020;55:E1-E4. DOI: 10.1002/ppul.24734
 - 18.- Xiaohu, L., Xiaosong, Z., Bin, L., Yongqiang, Y. COVID-19 Infection Presenting with CT Halo Sign. *Radiol Cardiothor Imag* 2020; Feb 12. Página en Internet. [Citado 19-04-20]. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200026>
 - 19.- Chen A, Huang J, Liao Y, Liu Z, Chen D, Yang C, et al. Differences in Clinical and Imaging Presentation of Pediatric Patients with COVID-19 in Comparison with Adults. *Radiol Cardiothor Imag*. Abril 2020. Página en Internet [Citado 18 de abril 2020]. Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/ryct.2020200117>.
 - 20.- Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y. Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE* 2020; 15(3): e0230548. [Citado 18 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>
 - 21.- 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). *Military Med Res* 7, 4 (2020). [Citado 18 de abril 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
 - 22.- Sanders J, Monogue M, Jodlowsk T, Cutrell J. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.6019. Published online April 13, 2020.
 - 23.- Ministerio Poder Popular para la Salud. CORONAVIRUS (COVID 19) Esquema terapéutico específico para tratamiento de paciente con COVID-19 y contactos. [Citado 19 de abril 2020] Disponible: <https://drive.google.com/file/d/1S8kupMTMqpZVrzPEsC9toxtJIHs5XU1G/view>
 - 24.- Sociedad Española de Pediatría, Sociedad Española de Infectología, Sociedad y Fundación Española de Cuidados Intensivos Pediátricos y Sociedad Española de Urgencias en Pediatría. Documento de manejo clínico del paciente pediátrico con infección por SARS-CoV-2. Actualización: 15 de abril de 2020. [Consultado 19 de abril 2020] Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/15_4_aep-seip-secip-seup_documento_de_manejo_clinico_del_paciente_pediatrico_-_extracto_del_documento_del_ministerio_propuestas.pdf.
 - 25.- Urbina-Medina H, Mondolfi A, Garcia E, Castro M, González N, López MG. Et al. Guía de atención del paciente pediátrico con infección por SARS-COV-2 (COVID-19). *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* 2020; 83 (Supl. 1) S1-S25.
 - 26.- Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Liu B, Zhou P et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *Department of Infectious Diseases, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, China*: [Citado: 11 de abril 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.03.06.20032342>
 - 27.- Licska C, Yang CL, Ducharme FM, Radhakrishnan D, Podgers D, Ramsey C et al. Addressing therapeutic questions to help Canadian physicians optimize asthma management for their patients during the COVID-19 pandemic. *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine*. ‘In Press’ Version 1.0 submitted for publication to the CJRCCSM on April 7, 2020. [Citado: 19 de abril 2020] Disponible en: <https://cts-sct.ca/covid-19/covid-19-asthma/>.
 - 28.- Nice.org.uk..United Kingdom: COVID-19 rapid guideline: severe asthma. NICE guideline. Published: 3 April 2020. [Citado: 11 de abril 2020] Disponible: en: www.nice.org.uk/guidance/ng166.
 - 29.- Sociedad Española de Neumonología y Cirugía Torácica, Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica y Asociación de Enfermería Comunitaria. Recomendaciones de prevención de infección por coronavirus en las unidades de función pulmonar de los diferentes ámbitos asistenciales: (Actualización del 25 de marzo 2020). [Citado 19 de abril 2020]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1JPYCJ0_qiewcUTyBjd0sxxkruj-lbr8Z9/view.
 - 30.- Normativa SEPAR. Espirometría. [Citado: 11 de abril 2020] Disponible en <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289613001178>.
 - 31.- Halifax R, Wrightson J, Bibby A, Walker S, Stanton De Fonseka D et al. Pleural services during the COVID-19 Pandemic. *British Thoracic Society*. [Citado 19 de abril 2020] .Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1zS-PXFOK_ztHGyu9E_NzJG67rEDzVmf/view.
 - 32.- Cordovilla R, Álvarez S, Llanos L, Nuñez A, Cases E, Diaz-Pérez D et al. Recomendaciones de Consenso Separ Y Aeer Sobre el Uso de la Broncoscopia y la toma de muestras de la vía respiratoria en pacientes con sospecha o con infección confirmada por Covid-19. [Citado: 11 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.03.017>.

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL Y COVID-19

Dianora Navarro (1), Nina Colina (2), Karolina López (3), Georgette Daoud (4)

RESUMEN

La pandemia por el nuevo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), denominada oficialmente como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). La clínica es conocida principalmente por síntomas respiratorios, pero también puede cursar con manifestaciones extrapulmonares, las cuales han sido subestimadas. El sistema digestivo es el más afectado por el virus después del pulmón, debido a la presencia del mismo receptor viral, la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), quien está altamente expresada en células del tracto respiratorio, epitelio gastrointestinal y colangiocitos. Además, la presencia viral y excreción tanto en saliva como en heces juega un papel importante con la posibilidad de transmisión fecal-oral y la evolución de la enfermedad. El objetivo es informar a los trabajadores de la salud la afectación gastrointestinal y hepática, la sintomatología, mecanismos, vías de transmisión, cuidados de los pacientes con enfermedades preexistentes, para conocer e implementar las medidas de prevención y tratar de reducir el grave efecto del virus en esta pandemia en la salud.

Palabras clave: coronavirus, diarrea, hepatitis, sistema digestivo, enzima convertidora de angiotensina.

COVID-19 AND GASTROINTESTINAL INVOLVEMENT

SUMMARY

The pandemic new coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was officially named as coronavirus disease 2019 (COVID-19), the clinical presentation is mainly known for respiratory symptoms, but extrapulmonary manifestation are also described, which has been underestimated. The digestive system is the organ most affected after the lung, because they share the same viral receptor, the Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2), which is highly expressed in the cells of the respiratory tract, gastrointestinal epithelium and cholangiocytes. Also, the detection and excretion of the virus in saliva and faeces, may play an important role in the faecal-oral transmission and the outcome of the disease. The objective is to inform the health workers, about the gastrointestinal and hepatic involvement, symptoms, mechanisms, transmission route and patient's care with pre-existing diseases, in order to know and perform prevention measures, to decrease the severe effects of the virus in this health pandemic

Key words: coronavirus, diarrhea, hepatitis, digestive system, angiotensin converting enzyme 2

La enfermedad de la actual pandemia con el nuevo coronavirus 2, el día 11 de febrero del 2020, en forma oficial la Organización Mundial de la Salud (OMS) lo denominó enfermedad por coronavirus, por las siglas en inglés Corona Virus Disease-19 con el acrónimo de COVID-19 y al nuevo virus como SARS-CoV-2. (1)

La forma clínica está dada principalmente por fiebre y síntomas respiratorios, como tos y disnea con curso clínico variable que va desde asintomático hasta formas graves mortales. Dada que la mayoría de la data inicial fue obtenida en la ciudad de Wuhan en China, se hizo un mayor enfoque en los casos hospitalarios graves con énfasis en síntomas respiratorios sin tomar en cuenta los extrapulmonares. (2) Después

del pulmón, el principal órgano afectado es el sistema digestivo, a pesar de que fue subestimado al inicio de esta pandemia, con la evolución y acumulación de casos, actualmente hay claras evidencias de que la afectación del digestiva es común, con síntomas como diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal y afectación hepática. (3)

En una epidemia anterior por coronavirus en el 2002, Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) según la OMS la incidencia de manifestaciones gastrointestinales oscilo entre 16-73%, donde se detectó en la primera semana el ARN del virus SARS-CoV en las heces a partir del quinto día, con un pico a los 11 días, y hubo persistencia del virus en las heces en una pequeña proporción de pacientes hasta el día 30 desde inicio de la enfermedad. (4) En el segundo brote por coronavirus en el año 2012, llamado Síndrome Respiratorio Agudo de Oriente Medio (MERS-CoV), los síntomas gastrointestinales también fueron frecuentes, se señala en más de una cuarta parte de los casos hospitalizados y la diarrea es el síntoma más común que ocurre en el 6,7% al 25,5% de los casos graves. También se pueden presentar náuseas, vómitos, dolor abdominal y disfunción hepática. (5)

En este momento, existen nuevas evidencias de la afectación del sistema digestivo por el virus SARS-CoV-2, con incidencias variable de diferentes series que oscilan entre 3 a 50

(1) Gastroenterólogo Pediatra. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Caracas

(2) Gastroenterólogo Pediatra. Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo. Caracas

(3) Gastroenterólogo Pediatra. Jefe Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño. Caracas

(4) Gastroenterólogo Pediatra. Clínica El Ávila, Caracas

Autor corresponsal

Dra. Dianora Navarro

Telefono: (58) 414-3308946

Correo electrónico: dianora.navarro@gmail.com

%, resaltando la diarrea, la cual puede ser el primer síntoma, incluso antes de la fiebre o de los síntomas respiratorios. (6)

Los estudios han documentado ampliamente la detección del receptor viral en el epitelio del aparato digestivo, representado por la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), quien está altamente expresada en células del tracto gastrointestinal, identificada por coloración de la proteína de la cápside nuclear de las células epiteliales del tracto gastrointestinal y del colangiocito. Esto soporta la evidencia de la presencia y replicación del virus SARS-CoV-2 en el epitelio gastrointestinal, siendo menor la expresión del receptor ECA2 en el epitelio esofágico, pero es alto en el gástrico, duodeno e íleo, recto y colangiocito del tejido hepático. (7) Otra demostración de la presencia del virus en el sistema digestivo es su aislamiento de la saliva, heces, hisopado anal y rectal, tanto en pacientes pediátricos como adultos, inclusive después de la desaparición viral del tracto respiratorio alto. (8) Esta información es importante para que el médico no sólo busque síntomas respiratorios, sino también conocer de la afectación gastrointestinal en el COVID-19 y así detectar a tiempo casos infectados para evitar el retardo en el diagnóstico y no exponer a mayor riesgo de contagio a familiares, personal de salud y la comunidad.

AFECTACIÓN GASTROINTESTINAL DE PACIENTES CON COVID-19

En la pandemia actual, iniciada en diciembre del 2019 en Wuhan, se describió por primera vez la presencia de diarrea como síntoma de infección por COVID-19, en un núcleo familiar de 6 personas infectadas, donde 2 adultos jóvenes de 36 y 37 años de edad, presentaron evacuaciones líquidas de hasta 8 por día. (9) Posteriormente al analizar varias series de pacientes, se documentó gran variación en la incidencia de afectación gastrointestinal. En una cohorte de 140 pacientes en Wuhan con COVID-19, los síntomas gastrointestinales fueron descritos en un 39,6 % de los pacientes, incluyendo náusea en 17,3%, diarrea en 12,9% y vómito en 5% (10). Mientras que un mayor registro de datos de 1.099 pacientes de 552 hospitales en China, reportaron menores porcentajes, náuseas o vómito en 5%, diarrea 3,8% y dolor abdominal con rangos entre 2,2-5,8%. (11) Otro estudio con 171 niños, reportaron diarrea (8,8%) y vómitos en (6,4%), con síntomas más leves comparados con adultos (12) y en general la incidencia de afectación gastrointestinal fue un poco más baja en la infección por COVID-19 que las epidemias anteriores de coronavirus, pudiendo ser debida a que la secuencia del genoma SARS-CoV-2, comparte un 79,6% con el SARS-CoV, y ambos codifican y expresan la espiga de glicoproteínas que pudieran unirse al receptor ECA2 para infectar a las células humanas. (7) Todo este argumento ha demostrado que el virus puede activamente infectar y replicarse en el tracto gastrointestinal. En general los estudios comparativos han documentado menor incidencia de manifestaciones gastrointestinales

cuando se compara el COVID-19 con SARS-CoV o MERS-CoV. (5)

En reportes retrospectivos basados en el brote de SARS en 2002 en personal de salud, la diarrea era principalmente de naturaleza acuosa sin sangre ni moco durante la primera semana con una duración promedio de $3,7 \pm 2,7$ días, la severidad de la diarrea fue variable y algunos pacientes presentaron hasta 30 evacuaciones al día, con deshidratación e hipokalemia. El dolor abdominal fue mínimo en la mayoría de los casos. Aunque la diarrea en la presentación no se asoció con el requerimiento de oxígeno y la mortalidad general de estos pacientes, los pacientes con diarrea tuvieron tasas más altas de ingreso a cuidados intensivos y la intubación. Se necesitan más estudios para determinar si la carga viral intestinal tiene alguna correlación con la manifestación entérica y, lo que es más importante, el resultado clínico de estos pacientes. (13)

AFECTACIÓN HEPÁTICA DE PACIENTES CON COVID-19

El hígado es el segundo órgano más afectado después del pulmón, estudios recientes revelaron la expresión de ECA2 en el 59,7% de colangiocitos y sólo el 2,6% en hepatocitos y no está presente en las células de Kupffer (14), lo cual sugiere que el daño por el COVID-19 es más por lesión de los conductos biliares intrahepáticos. Los pacientes con hepatitis severa, existe la mayor probabilidad de afectación por hepatotoxicidad inducida por múltiples drogas antivirales en altas dosis, antibióticos, esteroides y una respuesta excesiva del sistema inmunitario especialmente en los pacientes críticamente enfermos. (15)

En el diagnóstico, generalmente las aminotransferasas, alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) están elevadas entre 14,8 y 53,1%, de los pacientes, con leve elevación de bilirrubina sérica (16) y elevación de la enzima gamma-glutamil transferasa (GGT) en 54% (17). Esta afectación hepática que se manifiesta por elevación de las aminotransferasas, tiende a ser leve y transitoria en la mayoría de los casos. Rara vez hay insuficiencia hepática o colestasis intrahepática a menos que tengan una enfermedad hepática preexistente o formas severas de SARS-COV-2 (18). En la epidemia de SARS-CoV en el 2002, se observó lesión hepática leve a moderada, que incluyó aminotransferasas elevadas, hipoproteïnemia y prolongación del tiempo de protrombina. En estas investigaciones clínicas informaron que el 60% de los pacientes con SARS presentaron disfunción hepática. (19)

Existen evidencias de la estrecha relación de la anomalía de la bioquímica hepática y la severidad de COVID-19, como se observó en una cohorte de 1.099 pacientes en China, 39,4% tenían AST >40 U/L y 28,1% ALT >40 U/L, la mayoría ocurrió en casos severos y existe un reporte de un caso de hepatitis severa con cifra de ALT de 7.590 U/L (12). Los mecanismos del daño hepático en COVID-19 incluyen respuesta a la inflamación sistémica, toxicidad por

drogas, progresión de una afección hepática pre existente y estrés psicológico. (17)

ENFERMEDADES CRÓNICAS DIGESTIVAS E INFECCIÓN POR COVID-19

Los pacientes con enfermedad crónica hepática pre-existente como cirrosis hepática, hipertensión portal, hepatitis autoinmune, enfermedades metabólicas, entre otras, se debe vigilar la dosis de acetaminofén y evitar ingesta de alcohol. No administrar drogas anti-inflamatorias no esteroideas. En los pacientes con cirrosis hepática descompensada, sangrado, ascitis, encefalopatía hepática o peritonitis el tratamiento de base debe continuar (19) y en cualquier procedimiento cumplir con las medidas de bioprotección. En el caso de Hepatitis a virus C, la terapia de mantenimiento no debe suspenderse, pero puede postergarse la terapia inmunosupresora. Aquellos pacientes trasplantados, se recomienda ajustar la dosis de calcneurin- y/o inhibidores de mTOR, y depende del uso de antivirales (19).

En los pacientes con Enfermedades Inflamatoria Intestinal (EII), no hay disponibilidad de información de incidencia y riesgo de infección por COVID en EII. Es importante informar a los pacientes con EII que más del 80% de los casos reportados en la literatura han sido leves, y la proporción de casos fatales pudiera estar sobreestimada, ya que hay iguales casos asintomáticos que no han sido identificados (21). La organización de Enfermedad de Crohn Europea, recomienda que el inicio de tratamientos de inmunosupresores y productos biológicos, se debe posponer según la evaluación del riesgo individual del paciente. Sin embargo, para pacientes con actividad clínica pudiera no ser posible retrasar el inicio del tratamiento, por lo que se recomienda al médico tratante en vista de la rápida propagación de la pandemia del COVID-19, considerar realizar examen para descartar el virus, incluso en personas asintomáticas que pueden estar en periodo de incubación o en aquellas con antecedentes de viajes o contactos con personas de alto riesgo antes de indicar el tratamiento (22). Entre los medicamentos se contempla que el uso de mesalamina y biológicos como agentes anti-TNF, ustekinumab and vedolizumab son seguros. Si es posible suspender los esteroides (23). Un punto adicional es considerar todas las medidas de prevención para minimizar los riesgos de exposición del paciente y el gastroenterólogo, en caso endoscopias ya que en estos pacientes el retraso en el diagnóstico sería peligroso y el tratamiento depende de la evaluación endoscópica (24).

En la enfermedad celiaca, no se ha comunicado hasta el momento ningún riesgo incrementado de contagio o gravedad de la enfermedad por SARS-CoV-2. La Sociedad Española de Enfermedad Celiaca (SEEC) recomienda, que la población diagnosticada, se adhiera de manera rigurosa y estricta a la dieta sin gluten, así como a las recomendaciones generales de prevención contra este coronavirus (25). Por otra parte, cuando sea necesaria la biopsia intestinal para el diagnóstico, la

endoscopia no se debe realiza durante la pandemia y se indica dieta sin gluten, ya que el retraso no tendrá un impacto significativo en el pronóstico a largo plazo. (24) Según algunos expertos, aunque los celíacos no son grupo de riesgo, pudiesen estarlo cuando se encuentran en fase activa de la enfermedad o están recibiendo inmunomoduladores o esteroides por enfermedad autoinmune asociada. También mantener la vacunación al día, debido a que un subgrupo de personas celiacas presenta una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones producidas por bacterias encapsuladas como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* y algunos virus como el Influenza y el virus del herpes zoster, esto podría disminuir complicaciones en caso de presentar COVID-19. Si bien no se conoce la respuesta ante el virus, existe factores que explicarían esta mayor susceptibilidad como una función deficitaria del bazo (hipoesplenismo), observada solo en algunos casos, y otros como desnutrición, deficiencia de vitamina D, alteraciones en la permeabilidad de la mucosa intestinal y disbiosis (26,27).

MECANISMO DE TRANSMISIÓN DE COVID-19 EN EL SISTEMA DIGESTIVO

Los coronavirus son virus ARN de cadena positiva grandes y envueltos, que se dividen en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma, de los cuales se sabe que los CoV alfa y beta infectan al humano, y se llaman coronavirus humanos (HCoV). Existen cuatro HCoV (HCoV 229E, NL63, OC43 y HKU1) endémicos a nivel mundial y representan del 10% al 30% de las infecciones del tracto respiratorio superior en adultos, en el siglo XXI las epidemias a gran escala de SARS-CoV y MERS-CoV han cambiado la visión sobre esta infección ahora por el SARS-CoV-2 (28,29). Al respecto, se teoriza que los niños son menos sensibles al COVID-19 que los adultos, porque existe una inmadurez y probablemente alteraciones en la capacidad de unión de la ECA2. Se conoce que la ECA2 es el receptor celular para SARS-CoV-2 (28). El coronavirus necesita para entrar a la célula del huésped que su glicoproteína espiga reconozca la ECA2 e induzca la fusión de membranas virales y celulares. Esta enzima se expresa no solo en el pulmón sino en esófago, íleon y colon, lo que hace que el sistema digestivo sea una ruta de transmisión importante para la política de prevención (30).

En el modo de transmisión del virus se ha planteado como la ruta alternativa fecal-oral, cuyo mecanismo exacto no se conoce, pero está basado en estudios anteriores de la infección MERS-CoV, y se sabe de la afección de células epiteliales intestinales humanas, además con experimentos en animales el virus fue considerablemente resistente a los fluidos gastrointestinales en el período postprandial y es menos tolerante al fluido gástrico durante el ayuno. Así mismos estudios en células Caco-2 polarizadas donde la inoculación apical de MERS-CoV fue más efectiva para establecer la infección que la inoculación basolateral (31).

La investigación sobre la localización de la ECA2 en varios órganos humanos utilizando el método de inmunohistoquímica o inmunofluorescencia reportaron la expresión de la enzima en la capa basal del epitelio escamoso no queratinizado a nivel oral, nasal y nasofaríngeo. Con respecto al intestino, se ha observado tinción de las células glandulares de epitelios gástricos, duodenales y rectales, así como en el borde en cepillo del íleon, en la muscularis mucosa y la muscularis propia. Una mayor tinción fue vista a nivel de la submucosa, en el endotelio vascular y en las células del músculo liso vascular. En el colon, la tinción de ECA2 estuvo presente en el endotelio y en las células vasculares del músculo liso de los vasos sanguíneos y en las capas musculares. Por los hallazgos se considera que la ECA2 puede promover la replicación viral. La demostración de la expresión de ECA2 en órganos humanos puede identificar potencialmente las posibles vías de infección para el SARS-CoV-2, y las posibles rutas de propagación y replicación en todo el cuerpo. Por lo que otras manifestaciones relacionadas con el SARS-CoV2 incluyen vasculitis sistémica, apoptosis e hinchazón de las células endoteliales e inflamación en diversos órganos como el corazón, los riñones, el hígado y las glándulas suprarrenales (14, 32).

En un paciente con persistencia de la diarrea durante el brote importante de SARS en 2003, una colonoscopia el día 13 de la infección, y se observó aspecto normal de la mucosa colónica y el íleon terminal. La biopsia de colon y el íleon terminal mostraron una arquitectura normal sin evidencia de atrofia vellosa, ni de infiltrado inflamatorio, invasión bacteriana, inclusión viral o granuloma. Sin embargo, con microscopía electrónica detectaron partículas virales de 60-90 nm de tamaño, estos datos eran consistentes con el coronavirus identificado en tejidos del intestino delgado obtenidos en muestras de autopsia (13).

Aunque no se conoce el mecanismo patogénico específico de la diarrea, el virus causa una alteración en la permeabilidad intestinal, resultando en malabsorción. Además, se ha propuesto que el ECA2 intestinal está involucrado en la absorción de aminoácidos de la dieta, regulando la expresión de péptidos antimicrobianos y promoviendo la homeostasis del microbioma intestinal. Adicionalmente, los enterocitos absorbentes pueden infectarse por coronavirus, rotavirus y norovirus, resultando en diarrea al destruir los enterocitos con función absorbente conduciendo a malabsorción, desequilibrio de la secreción intestinal y activación del sistema nervioso entérico. Por lo tanto, los autores suponen que la diarrea podría estar asociada con la invasión de los enterocitos que expresan ECA2 (34). Estudios histológicos con microscopía electrónica han descrito partículas virales en intestino delgado, limitadas a las células epiteliales, principalmente en los enterocitos de la superficie apical y en microvellosidades superficiales, sin evidencia de atrofia vellosa (13).

Otro aspecto importante que sustenta la probabilidad de transmisión fecal-oral es el aislamiento del SARS-CoV-2 de muestras fecales. Por lo que no se puede minimizar la posibi-

lidad de transmisión de SARS-CoV-2 a través de aguas residuales, desechos, agua contaminada, sistema de aire acondicionado y aerosoles desde el inodoro, particularmente observado en el crucero Diamond Princess con 742 personas infectadas del total de 3.700, y dentro de las áreas residenciales representativas seleccionadas para estudios epidemiológicos detallados en Wuhan (33).

Se ha demostrado las heces en aerosol, estas pueden ser impulsadas al aire a través de lo que se llama una columna de inodoro, que con la descarga se produce la propagación de aerosoles, que son partículas muy pequeñas que contienen materia fecal infecciosa y permanecen en el aire, con propagación de la enfermedad desde el penacho del inodoro (35). A pesar de que la ruta importante de transmisión del COVID-19 es por gotas de la vía aérea en forma directamente, la excreción fecal, contaminación ambiental y fómites pudieran contribuir a la transmisión y la posibilidad de la ruta fecal-oral de SARS-CoV-2. Esto tiene implicaciones especiales en áreas de pocas condiciones sanitarias (36).

DIAGNOSTICO Y EVALUACIÓN DE LA CARGA VIRAL COVID-19

La carga viral del COVID-19, es un marcador útil para evaluar la gravedad de la enfermedad y pronóstico. Los pacientes graves tienden a tener una alta carga viral y un largo período de eliminación del virus. Los estudios para evaluar la carga viral mostraron que para la nasofaringe 10^6 - 10^9 ARNs/hisopado, en esputo 10^6 - 10^7 ARNs/ml y en las heces 10^4 - 10^8 ARNs/gr. Estos resultados reflejan la carga viral, pero en heces su determinación fue difícil, porque depende del día de infección en que se encuentra el paciente (36,37).

CARGA VIRAL DE COVID-19 EN SALIVA

En la evaluación de la carga viral en infecciones respiratorias se usa hisopado nasofaríngeo pero la toma de esta muestra representa incomodidad para el paciente y riesgo para el personal. En dos hospitales de Hong Kong, con muestras de sangre, orina, saliva de la parte posterior de orofaringe e hisopado, se determinó la carga viral por transcriptasa cuantitativa reversa PCR (RT-qPCR). Además, midieron anticuerpos por Elisa contra la nucleoproteína interna contra el SARS-CoV-2 y la proteína de la espiga receptora del dominio de unión con la superficie (RBD). La secuencia total del genoma se realizó para identificar posibles mutaciones durante la infección. Encontrándose una carga viral salival más alta durante la primera semana del inicio de síntomas, que luego declinó hasta el día 25. A mayor edad la carga viral fue mayor y no encontraron mutación genética en las muestras seriadas. La muestra de saliva orofaríngea posterior, auto-recolectada, se obtiene al indicarle al paciente que debe hacer un esfuerzo similar al de toser antes del aseo de la boca. Esta muestra no invasiva es más aceptable,

por los pacientes y trabajadores de salud, posee la mayor carga viral al inicio de los síntomas, lo cual pudiera explicar la naturaleza de la rápida diseminación de esta epidemia. Esta prueba de saliva orofaríngea posterior es útil para el diagnóstico inicial y luego monitoreo de la carga viral del COVID-19 y ensayos serológicos con RT-qPCR pueden complementar el diagnóstico (38).

CARGA VIRAL EN HECES

Un ensayo estándar de qRT-PCR para la prueba de ARN del virus en muestras de hisopado nasofaríngeo, orina y heces, reportaron ARN de SARS-CoV-2 positivas en el 100% de las muestras de hisopado nasofaríngeo y heces de todos los pacientes, pero negativas en las muestras de orina. También el estudio mostró que el tiempo promedio de conversión negativa de ARN viral tanto en el hisopado nasofaríngeo como en heces fue de 18,2 y 19,5 días respectivamente. Además, el ARN del virus fue detectable en el 90% de los pacientes desde su primera muestra de heces hasta por 14 días después del inicio de los síntomas. Los autores consideran que teniendo en cuenta que el criterio de alta hospitalaria se basa en mejoría clínica, radiológica y dos pruebas de conversión negativa del virus en muestras en vías respiratorias, pareciera que esta política no es suficiente y debería incluirse la evaluación fecal de la presencia viral antes del egreso para evitar contagio de otras personas (39).

Por otro lado, otra serie con mayor número de pacientes (98 adultos), empleando la técnica de PCR en tiempo real (RT-PCR) para la persistencia del virus en muestras de vías respiratorias y heces, encontraron duración del virus en vías respiratorias de 16,7 días $DS \pm 6,7$ y en las muestras fecales positivas una media de 27,9 días $DS \pm 10,7$ después del primer día del inicio de síntomas, es decir, una duración de 11,2 días mayor en heces que respiratorias. Con el particular hallazgo de un paciente con la presencia viral en las heces durante 33 días y otro 47 días. Los resultados sugieren la posibilidad de excreción fecal prolongada del virus por casi 5 semanas después de la negativización en las muestras respiratorias. Dado que el conocimiento sobre la viabilidad y replicación viral del SARS-CoV-2 es limitada, esto representa un riesgo aumentado de contagio en locales con aglomeración de personas como albergues, dormitorios, trenes, autobuses, y cruceros por transmisión fecal-oral (40).

Algunos autores mencionan la importancia de la detección del ARN viral RT-PCR para el SARS-COVID-2 por hisopado rectal y determinación de anticuerpos IgM e IgG en sangre en los pacientes donde no se logró identificar la infección por hisopado oral ante la sospecha clínica. Considerando que la transmisión del COVID-19 es a través de diferentes rutas, se hace necesaria la combinación de pruebas serológicas a las moleculares para confirmar definitivamente a un portador de virus o un paciente en etapa de convalecencia para decidir el alta (41).

TRATAMIENTO

En pacientes con diarrea en SARS-CoV-2, no hay evidencia actual sobre la eficacia de medicamentos antidiarreicos, las recomendaciones terapéuticas se basan en mantener una adecuada hidratación y vigilancia con reposición de potasio en los casos más severos (7). Se destaca que los antibióticos y antivirales indicados en el tratamiento COVID-19 pueden alterar la microbiota intestinal y causar a su vez diarrea, por lo que los probióticos pudiesen tener un papel en el tratamiento de estos pacientes (6,42).

Se conoce la importancia de la lactancia materna durante la diarrea, por la cual debe ser recomendada y no suspenderla por su importante papel nutricional y el aporte de anticuerpos. No se conoce bien si existe la propagación del virus en la leche humana. Por lo tanto, las recomendaciones están orientadas a la higiene y medidas de prevención en la madre como lavarse las manos a menudo con agua y jabón o soluciones hidroalcoholadas y si es posible usar una máscara facial. En caso de usar bombas eléctricas para la extracción láctea, se deben cumplir iguales medidas de prevención en la manipulación de la bomba y teteros para evitar la transmisión de virus o bacterias (43,44).

RECOMENDACIONES Y PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN VIRAL COVID-19

Ante la pandemia COVID-19, haciendo énfasis en la transmisión fecal-oral se describe a continuación las medidas preventivas en casa, personal de salud y realización de procedimientos endoscópicos para evitar afectación en el sistema digestivo, y se han considerado algunas recomendaciones en la literatura (45-47).

EN CASA:

- En el aseo de la casa, lavarse las manos con agua y jabón luego de terminar la limpieza, puede usar guantes, paños. En caso de usar rociador, se debe aplicar el mismo sobre papel descartable, realizar limpieza y arrastre, y desechar el papel. Además, durante el aseo tener bajo vigilancia estricta a los niños, no abandone los productos de limpieza para evitar accidentes.
- Los productos de limpieza deben estar fuera del alcance de los niños, y realizar su debida rotulación.
- La ropa de uso personal, de cama, toallas, y otros pueden ser lavados con jabones o detergentes habituales y secado completo para volver a utilizarla.
- No compartir cubiertos, vasos o platos mientras estén en uso. Si no son descartables, se lavarán con agua y detergente habitual.
- Recuerde la limpieza de superficies del baño, puertas, pomos, cerraduras de uso frecuente. Al usar el inodoro, baje la tapa antes de la descarga.
- Al salir de casa mantener las recomendaciones generales de lavado de las manos, uso de mascarilla facial y distan-

ciamiento social. Al regresar cumplir con la desinfección de manos, ropa, zapatos, bolsas de compras, carteras, teléfono, llaves y otros artículos al llegar a casa.

- En el caso de aseo personal o de niños, aislar de manera adecuada las heces y vómitos en bolsas plásticas bien selladas y lavado de las manos.
- En la desinfección puede usar agua y jabón, alcohol al 60 o 75%, desinfectantes como cloro y lejía.

PERSONAL DE SALUD:

- Usar el equipo de protección según las áreas donde circula que incluya mascarilla facial, careta protectora y vestuario adecuado con manga larga, guantes, protección ocular, calzado impermeable sin cintas.
- Se recomienda desinfección de todo el material no crítico: estetoscopio, tensiómetro, termómetro, computadoras, escritorios, teléfonos, que se encuentren en la sala de pacientes.
- Incentivar la limpieza frecuente por el personal sanitario en cada turno. Se recomienda el entrenamiento del personal de limpieza del hospital sobre el correcto lavado de los baños, el inodoro, la manipulación de excretas y vómitos.
- El material utilizado desechable, se introducirá en un contenedor de residuos con tapa y etiquetado con las advertencias precisas.

SALA DE ENDOSCOPIA:

- Interrogatorio dirigido y estratificación del riesgo de infección por SARS-CoV-2 y preparación del paciente con medidas de protección y firma del consentimiento informado.
- Designación del personal que estará en la sala y sus funciones
- Dado que se considera que la endoscopia digestiva superior, colonoscopia, extracción de cuerpo extraño, y sangrado son procedimientos de alto riesgo por aerosoles, el personal médico y paramédico debe cumplir el protocolo antes del estudio con lavado de las manos, retirar todo el artículo personal que lleve consigo como anillos, reloj, etc.
- Proceder a la colocación del equipo de bioseguridad que debe incluir : mascarilla de alta seguridad, bata desechables e impermeable, gorro, lentes panorámicos y pantalla facial, doble guantes y cubrebotas.
- Desinfección del equipo endoscópico en la forma convencional.
- La sala de endoscopia bien ventilada sino tiene sistema de presión negativa
- De preferencia los equipos de escritorio y computadoras deben estar fuera de la sala.
- En caso de intubación orotraqueal, sólo el anestesiólogo debe estar en la sala durante dicho procedimiento y luego permitir el ingreso del resto del personal.
- Posterior al estudio endoscópico cumplir con el protocolo de retiro del equipo de bioseguridad, colocarlo en envases

cerrados identificados y lavado de las manos.

- Seguimiento de los pacientes vía telefónica el día 7 y el día 14, para investigar sobre la aparición de síntomas respiratorios de COVID-19 incluyendo además síntomas gastrointestinales como náuseas, vómito, dolor abdominal o diarrea.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Novel Coronavirus—China. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-nov>.
2. Jin X, Lian J, Hu J, Gao J, Zheng L, Zhang YM, Hao SR, Jia HY, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. GUT epub ahead of print: [17 March, 2020]. doi:10.1136/gutjnl-2020-320926 el-coronavirus-china/en/. Accessed 1.
3. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
4. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 2020. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)). [Consultado: 1 Feb 2020].
5. Chan JF, Lau SK, To KK, Cheng VC, Woo PC, Yuen KY. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. Clin Microbiol Rev 2015; 28: 465-522.
6. Gao QY, Chen YX, Fang JY. 2019 novel coronavirus infection and gastrointestinal tract. J Dig Dis 2020; 21(3): 125–126. doi: 10.1111/1751-2980.12851
7. D'Amico F, Baumgart D, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. Clin Gastroenterol Hepatol 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>.
8. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang M, Ma JP, Xiao W, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Chin Med J (Engl) 2020 doi: 10.1097/CM9.0000000000000744
9. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, Xing F, Liu J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. Lancet 2020; 395(10223): 514–523. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9
10. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020 Feb 19. doi: 10.1111/all.14238. Online ahead of print.
11. Lu R, Zhao X, Li J. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet 2020; 395: 565-574.
12. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CH-O, He JX, Liu L, Shan H, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. NEJM 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
13. Leung W, To K, Chan P, Chan H, Wu A, Lee N, Yuen K, Sung J. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-

- associated coronavirus infection. *Gastroenterology* 2003; 125: 1011-1017. Doi.org/10.1016/j.gastro.2003.08.001
14. Hamming I, Timens W, Bultuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004; 203:631-637. doi: 10.1002/path.1570.
 15. Chai XQ, Hu LF, Zhang Y, Han W, Lu Z, Zhou J, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv* 931766. Doi:https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766
 16. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, Zhang W, Wang Y, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
 17. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020; 382: 1177-1179. doi: 10.1056 / NEJMc2001737.
 18. Li J, Fan JG. Characteristics and mechanism of liver injury in 2019 coronavirus disease. *J Clin Transl Hepatol* 2020;8(1):13–17. doi: 10.14218/JCTH.2020.00019.
 19. Chau TN, Lee KC, Yao H, Tsang TK, Yeung YCH, Choi KW, Tso KW, Lau T, et al. SARS-associated viral hepatitis caused by a novel coronavirus: report of three cases. *Hepatology* 2004; 39:302–310. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hep.20111>
 20. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, Maticic M, Cordero E, Cornberg M, Berg T. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper, *JHEP Reports* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100113>.
 21. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus COVID-19 global cases. Coronavirus resource center. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (2020).
 22. Zingone F, Savarino E. Viral screening before initiation of biologic in patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 outbreak. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020. Published on line. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)385-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)385-6)
 23. Danese S, Ceconi M, Spinelli A. Management of IBD during the COVID-19 outbreak: resetting clinical priorities. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0294-8>.
 24. Murray K, Gold B, Shemir R, Agostino D, Pierre R, Hsu E, Chen J. COVID-19 and the Pediatric Gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Publish Ahead of Print DOI : 10.1097/MPG.0000000000002730
 25. Comunicado de la SEEC sobre enfermedad celíaca y coronavirus. Publicado el 10 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.celiacosmadrid.org/novedades/noticias/comunicado-de-la-seec-sobre-coronavirus/>
 26. Fasano A. Entrevista sobre COVID-19 a la comunidad celíaca. Director, Massachusetts General Hospital Research and Treatment Center. Disponible en: <https://nationalceliac.org/ce-lic-ac-disease-and-covid-19/>
 27. Medical News Today. How does COVID-19 affect people with celiac disease ?. Disponible en: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/covid-19-and-celiac-disease>
 28. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, Tong S. Epidemiological Characteristics of 2143 Pediatric Patients With 2019 Coronavirus Disease in China. *Pediatrics* 2020. Doi: 10.1542/peds.2020-0702.
 29. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, Tan KS, Wang DY, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status *Military Medical Research* 2020; 7:11. Doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0.
 30. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, Cui X, Xi J, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: 1 a bioinformatics 2 analysis based on single-cell transcriptomes. Preprint. Posted online January 30, 2020. bioRxiv 927806. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927806v1>.
 31. Zhou J, Li C, Zhao G, Chu H, Wang D, Hoi-Ning H, Kwok M, et al. Human intestinal tract serves as an alternative infection route for Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Science Advances* 2017;3(11):eaao4966 DOI: 10.1126/sciadv.aao4966.
 32. Xiao F, Tang M, X, Liu Y, Li X,7 Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020 Mar 3. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055 [Epub ahead of print]
 33. Yuen K, Ye ZW,2 Fung S, Chan Ch, Jin D. SARS-CoV-2 and COVID-19: The most important research questions. *Cell Biosci* 2020; 10: 40. Doi: 10.1186/s13578-020-00404-4
 34. Johnson D, Mead K, Lynch R, Hirst D. Lifting the lid on toilet plume aerosol: A literature review with suggestions for future research. *Am J Infect Control* 2013;41(3):254–258. Doi: 10.1016/j.ajic.2012.04.330.
 35. Geller C, Varbanov M, Duval RE. Human coronaviruses: insights into environmental resistance and its influence on the development of new antisepic strategies. *Viruses* 2012; 4: 3044–3068. Doi: 10.3390 / v4113044
 36. Wölfel R, Corman V, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller M, et al. Virological assessment of hospitalized cases of coronavirus disease 2019. *MedRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.05.20030502>
 37. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon L, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infectious disease* 2020; 20(4): 411-412. Doi.org/10.1016/ S1473-3099(20)30113-4.
 38. To KKW, Tsang OTY, Leung WS, Tam AR, Wu TCH, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. www.thelancet.com/infection Published online March 23, 2020. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1).
 39. Lo IL, Lio CF, Cheong HH, Lei CI, Cheong TH, Zhong X, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 RNA shedding in clinical specimens and clinical characteristics of 10 patients with COVID-19 in Macau. *Int J Biol Sci* 2020; 16(10): 1698-1707. doi: 10.7150/ijbs.45357.
 40. Wu Y, Guo Ch, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020, March 19, 2020, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2).
 41. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang XL, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019- nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microb Infect* 2020;9(1):386-389, DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071.
 42. Bradley KC, Finsterbusch K, Schnepf D. Microbiota-Driven Tonic Interferon Signals in Lung Stromal Cells Protect from Influenza Virus Infection. *Cell Rep* 2019; 28: 245-256.e4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.05.105>
 43. Konrad C, Bradley Katja Finsterbusch Daniel Schnepf Serge Y. Fuchs Peter Staeheli Andreas Wack
 44. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD),

- Division of Viral Diseases. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19); 2020. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/specific-groups/pregnancy-guidance-breastfeeding.html>.
45. Editorial. COVID-19 virus and children: What do we know. *Archives de Pediatrie* 2020; 27: 117-118. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.03.001>
 46. SIED. Recomendaciones para las unidades de endoscopia durante la pandemia de coronavirus (covid-19). Disponible en: http://siedonline.org/wp-content/uploads/2020/04/SIED-COVID19-ESPA%C3%91OL-3_1.pdf.
 47. Otero R, Gómez-Zuleta MA, Angel-Arango LA, Ruíz-Morales OF, Marulanda-Fernández H, Riveros J, et al. Procedimientos endoscópicos y pandemia COVID19. Consideraciones básicas. *Rev Colomb Gastroenterol* 2020;35;65-75. Disponible en: <https://doi.org/10.22516/25007440.526>
 48. CDC. Guía interina para prevenir la propagación de la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-2019) en los hogares y las comunidades residenciales. Disponible: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-prevent-spread-sp.html>

COVID- 19 Y RIÑÓN

Belén Arteaga (1), Elsa Lara (2), Ricnia Vizcaíno (3)

RESUMEN

COVID-19, es estudiada en Nefrología por cuanto hay matices importantes a considerar: frecuencia y tipos de afectación renal, consideraciones de prevención y tratamiento en pacientes en diálisis y en el campo del trasplante renal. Un gran porcentaje de estos, al padecer, la infección tienen un aumento de riesgo de muerte, se cree estar vinculada con la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), identificada como un receptor funcional para coronavirus; la unión de la proteína del virus a ECA2, que se expresa altamente en corazón, pulmones y riñón: en los podocitos y túbulos, sugiere que el riñón puede ser un importante órgano blanco del SARS-Cov-2 y se presenta como; proteinuria, en ocasiones en rango nefrótico, hematuria, elevación de creatinina y productos nitrogenados. Es importante hacer seguimiento con uroanálisis y pruebas de función renal aun en los casos leves. Los niños tienen un riesgo significativamente menor y menos síntomas. Los factores de riesgo también se han identificado en los niños, sobre todo la obesidad y la inmunosupresión. Esto significa que muchos de los pacientes renales se encuentran en situación de riesgo, los que tienen tratamientos de sustitución renal son susceptibles, precisan unas normas de actuación o recomendaciones específicas para su manejo.

Palabras clave: COVID-19; coronavirus; ACE2; lesión renal; enfermedad renal crónica; diálisis

COVID- 19 AND KYDNEY

SUMMARY

COVID-19, is studied in Nephrology because there are important nuances to consider: frequency and types of renal involvement, prevention and treatment considerations in dialysis patients and in the field of renal transplantation. This pathology has an increased risk of death, and it is believed to be linked to the angiotensin 2 (ECA2) converting enzyme, identified as a functional receptor for coronavirus; which is expressed highly in the heart, lungs and kidney: in podocytes and tubules; it suggests that the kidney may be an important target organ of Covid19 and constitutes a risk factor for the development of kidney injury, which presents as proteinuria, sometimes in nephrotic range, hematuria, elevated serum creatinine and nitrogenous products. Follow-up with uroanalysis and renal function tests even in mild cases is important. Children have a significantly lower risk and fewer symptoms. However, risk factors have also been identified in children, especially obesity and immunosuppression. This means that many of renal patients are at risk, those with renal substitute treatments are susceptible and require specific actions or recommendations for their management.

Key words: COVID-19; coronavirus; ACE2; kidney injury; chronic kidney disease; dialysis

NEFROPATÍA POR EL VIRUS COVID-19

La marcada expresión de la Enzima Convertidora de la Angiotensina 2 (ACE2) que actúa como receptor funcional para la entrada del virus a la célula, en los podocitos y túbulos proximales renales, sugiere que el riñón puede ser un importante órgano blanco del Covid-19 y constituye un factor de riesgo para el desarrollo de la lesión renal. Por lo tanto es importante hacer seguimiento con uroanálisis y pruebas funcionales renales aun en los casos leves. El compromiso del riñón en esta patología, es muy frecuente en los niños hospitalizados, caracterizándose por: proteinuria (63%), en ocasiones en rango nefrótico (34%), hematuria (20%) retención de produc-

tos nitrogenados (27%), incremento de la creatinina (19%), siendo estos considerados como de mal pronóstico (1-4)

HISTOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista anatomopatológico en los estudios post-mortem se aprecia que los riñones de estos pacientes muestran Infiltrado linfocitario en el intersticio renal, con necrosis tubular severa. Las tinciones de Inmunohistoquímica revelaron *in situ* la acumulación del antígeno viral SARS-CoV-NP en los túbulos renales (1,5).

INFECCIÓN POR COVID-19 E INJURIA RENAL AGUDA

La infección por COVID-19 inicialmente es de afectación respiratoria, pero dentro de su evolución puede llegar a afectar múltiples órganos favoreciendo una disfunción multiorgánica donde los riñones son uno de los órganos principalmente afectados. Podemos mencionar 3 motivos que favorecen la afectación de los riñones: presencia del complejo Renina – Angiotensina, el hecho de ser una enfermedad sistémica y el uso de diversos fármacos que pueden ser nefrotóxicos.

- (1)Pediatra, Nefrólogo Pediatra, Jefe de Servicio Nefrología Hospital de Niños JM de los Ríos, Caracas
 (2)Pediatra, Nefrólogo Pediatra, Jefe de Servicio Nefrología Pediátrica Hospital Dr. Jorge Lizarraga, Valencia
 (3)Pediatra, Nefrólogo Pediatra, Jefe de la Unidad de Nefrología Pediátrica Complejo Hospitalario Dr. Luis Razetti, Barcelona

Autor correspondiente:
 Dra. Ricnia Vizcaíno
 Teléfono: (58) 414-8079702 / Correo electrónico: ricnefro@gmail.com

La presencia de injuria renal aguda (IRA) puede oscilar en un rango variable del 0,1 % al 29%; en estos casos se incrementa la mortalidad hasta en un 91%. (4,5,6)

Entre las anomalías urinarias más frecuentes tenemos: proteinuria 63%, albuminuria 34%, hematuria 26%, acompañado de severa acidosis metabólica; en los casos graves se origina por el proceso inflamatorio relacionado por la sobreproducción de citocinas, rabdomiólisis, sepsis, y el daño directo del virus sobre las células de los túbulos renales (1,4,5).

Su presentación requiere intervención temprana con algún tipo de terapia continua de reemplazo renal, combinado con inmunoadsorción, muy útiles en pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), por la posible remoción de las citocinas con dichos procedimientos.

Actualmente en relación a COVID 19 hay una incidencia de IRA entre 0,5 a 29% con necesidad de terapia sustitutiva renal de 0,8 a 17% que requieren estar en terapia intensiva 8,3% vs 2%.

RECOMENDACIONES

- Monitorizar en todo momento la función renal. Vigilar el uso de drogas nefrotóxicas
- Adecuar el aporte proteico- calórico de los pacientes en las unidades de terapia intensiva. Tratar de identificar precozmente factores de riesgo para IRA. De tal forma que ante la presencia de infección por COVID 19 se debe tener un control estricto de los criterios conocidos de IRA. Algunos casos pueden terminar en reemplazo renal permanente. La presencia de la IRA no siempre se traduce en la instauración de un daño permanente de la función renal una vez que el paciente se recupera.

INFECCIÓN POR COVID 19 Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) bien sea en etapa dialítica o no se encuentran en mayor riesgo de complicaciones graves si sufren infección por COVID-19. Sabemos que generalmente cursan con comorbilidades que los hacen más susceptibles de complicaciones y en el caso de encontrarse en etapa de tratamiento sustitutivo renal existe un perfil de atención y bioseguridad del entorno que es muy importante tener cubierto.

A la fecha no se dispone de tratamiento específico ni vacuna para la infección por COVID-19 por lo tanto siguen siendo las medidas preventivas el punto más importante.

Se plantean dos situaciones relevantes en el contexto de pacientes con ERC e infección por COVID-19:

- En personas con ERC se aplican todas las recomendaciones generales definidas para enfermedades crónicas no transmisibles (detección oportuna, minimización de diseminación, inmunización).
- Los pacientes con ERC en diálisis crónica (tanto en HD como diálisis peritoneal-DP) o trasplantados renales son

de alto riesgo para el desarrollo de complicaciones. En particular, la posibilidad de contagio podría ser mayor en centros de HD por ser unidades cerradas de tratamiento ambulatorio crónico.(6,7)

RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON ERC

- Instruir a los pacientes sobre las medidas universales de seguridad, enfatizando el lavado de manos y limitación del contacto físico según las recomendaciones.
- Capacitar en identificación de los síntomas del COVID 19 y contacto telefónico o virtual a la unidad de diálisis evitando acudir directamente. Seguir las recomendaciones del personal de salud que lo atiende.
- Indicar la vacuna anti Influenza y antineumocócica según recomendación oficial
- Recomendar que los pacientes se trasladen por sus medios particulares, evitando el transporte público.

LINEAMIENTOS EN PACIENTES CON TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA

La modalidad mayormente representada entre los pacientes con infección por COVID-19 es la Hemodiálisis realizada en hospitales (68%), seguida de los pacientes trasplantados (26%) y con mucha menor frecuencia los que están en Diálisis peritoneal (5%) (6-9).

Si tomamos en consideración que la infección por COVID-19 es particularmente importante en pacientes urémicos sometidos a hemodiálisis, por ser esta una población susceptible de presentar una mayor vulnerabilidad y por lo tanto una mayor letalidad en comparación a la población general; se debe establecer un consenso que permita dar información asertiva y un protocolo de acción con la finalidad de disminuir significativamente el riesgo de contagio para el personal médico y los trabajadores del centro proveedor del tratamiento dialítico, así como también en los familiares de pacientes hemodializador (6-9).

Las guías internacionales, en especial American Society of Nephrology (ASN), ERA-EDTA y SLANH; menciona que: “los pacientes sintomáticos en hemodiálisis deberían idealmente dializarse en un centro hospitalario”, con el objetivo de disminuir el riesgo de contagio para el resto de los pacientes (10,11). Si esto no es posible y colapsa el centro de salud, la hemodiálisis hospitalaria se destinaría a los pacientes más graves y el resto con sintomatología leve deberá mantenerse en hemodiálisis en centros externos.

PACIENTES SOSPECHOSOS Y/O CONFIRMADOS DE INFECCIÓN POR COVID-19 QUE SE ENCUENTREN EN HEMODIÁLISIS

- Se debe evitar su permanencia en la sala de espera.
- Si se dispone en la unidad de hemodiálisis de espacios aislados físicamente con circuito de entrada independiente es este el que debe utilizarse.

- En las unidades que NO dispongan de salas aisladas físicamente con un circuito de entrada independiente, los pacientes infectados o sospechosos se dializarán en una parte de la sala general de crónicos ajustada a tal fin, fuera de las zonas de paso, con una distancia > 2 (dos) metros entre pacientes.
- Si se dializan varios pacientes sospechosos o infectados por el COVID-19 lo harán en puestos próximos y por el mismo personal, y se limitarán las entradas y manipulaciones a las estrictamente necesarias.
- Se indicarán medidas de “aislamiento de contacto y por gotas”.
- Estos pacientes serán atendidos por personal exclusivo, con el EPP (equipo de protección individual) correspondiente.
- En las habitaciones o zonas dedicadas a pacientes sospechosos o infectados se eliminará todo material accesorio que no sea imprescindible para la sesión de diálisis.
- El material que se prevea necesario para la sesión de HD se preparará con anterioridad a la sesión y quedará al lado del monitor de diálisis.
- El material no desechable como aparatos de TA, termómetros, clamps, saturómetros, bombas de infusión se limpiará y desinfectará adecuadamente.
- El material que no es imprescindible y no se usa habitualmente quedará fuera del entorno directo del paciente. En caso necesario será suministrado al personal médico o de enfermería en contacto con el paciente por el personal auxiliar, para evitar desplazamientos innecesarios.
- El caso sospechoso no debe concurrir a los vestuarios.
- El paciente deberá realizar en su domicilio un lavado previo del miembro donde tenga la fistula, y completará el procedimiento con desinfección con alcohol en el puesto de diálisis
- Se reforzará la higiene ambiental con desinfección de la sala previa y posterior a la sesión de diálisis.
- La máquina de hemodiálisis utilizada en un caso sospechoso o confirmado podrá ser empleada a continuación para otro paciente, mediante una adecuada desinfección externa con hipoclorito de sodio. Es aconsejable que se programen en el último turno.

Todos los miembros de la familia que viven con pacientes en diálisis deben seguir todas las precauciones y regulaciones dadas a los pacientes para prevenir la transmisión de persona a persona y dentro de la familia, lo cual incluye la medición de la temperatura corporal, la buena higiene personal, el frecuente lavado de manos y el informe inmediato de personas potencialmente infectadas.

MEDIDAS GENERALES DE INFORMACIÓN Y ACTUACIÓN DIRIGIDAS A PACIENTES PARA LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN COVID-19 EN UNIDADES DE DIÁLISIS

- A la entrada de la unidad de diálisis y en las salas de es-

pera debe haber carteles informativos sobre higiene de manos, higiene respiratoria y manejo de la tos y carteles para informar a los pacientes que deben avisar al personal sanitario de la unidad si tienen síntomas/signos de IRA, a ser posible, antes de venir a la sesión de diálisis.

- En estas zonas habrá dispensadores con preparados de base alcohólica para la higiene de manos, pañuelos desechables para la higiene respiratoria y contenedores de residuos con bolsa plástica y tapa de apertura con pedal su eliminación.
- Todos los pacientes sean sanos, posibles, probables o confirmados, portarán una mascarilla quirúrgica durante el traslado y durante toda la sesión de diálisis.(9-11)

MEDIDAS GENERALES DIRIGIDAS A LA PROTECCIÓN DE LA SALUD DE LOS TRABAJADORES

- Se reducirá al mínimo posible el número de trabajadores sanitarios y no sanitarios en contacto directo con pacientes en diálisis con sospecha o confirmación de COVID-19. Con este objetivo, los trabajadores de estas unidades deberán ser asignados garantizando que sean los mismos los que interactúen en los cuidados de estos pacientes. En la medida de lo posible, no se deben producir rotaciones de personal asignado.
- Debe evitarse la exposición de los trabajadores sanitarios y no sanitarios que, en función de sus características personales, patologías, medicación, trastornos inmunitarios sean considerados más susceptibles al riesgo de infección.
- Los trabajadores sanitarios y no sanitarios dedicados a la atención de pacientes con COVID-19 o expuestos a entornos probablemente contaminados por el virus, deben recibir información, formación y entrenamiento adecuado y suficiente, basados en todos los datos disponibles.
- Esto incluirá formación en: modo de transmisión, riesgos potenciales para la salud, precauciones a tomar, medidas de protección respiratoria e higiene de manos, uso de ropa y equipos de protección individual, medidas a adoptar en el caso de incidentes y para su prevención, así como el reconocimiento de los síntomas asociados a la infección para la puesta en marcha de medidas dirigidas a evitar la transmisión de la infección.
- Los trabajadores no dedicados a la atención de pacientes con COVID-19 y no expuestos a entornos probablemente contaminados por el virus deberán, asimismo, recibir información y formación sobre la prevención de la infección (9).

MEDIDAS GENERALES EN RELACIÓN AL TRANSPORTE SANITARIO NO URGENTE DE PACIENTES A LAS UNIDADES DE DIÁLISIS

- En relación al traslado de pacientes a las unidades de diálisis, se debe recomendar que, de ser posible, lo hagan con

sus familiares en su vehículo propio, tratando de evitar el transporte colectivo.

- En caso de precisar transporte sanitario en ambulancia, se deberá limitar el número de pacientes que acceden al mismo tiempo (hasta un máximo de 4 pacientes).
- El personal encargado del transporte debe aplicar medidas de autoprotección y aplicar medidas de prevención (preguntar por síntomas, obligatoriedad de utilización de mascarillas).

UBICACIÓN DE PACIENTES CON COVID-19 EN LAS UNIDADES DE DIÁLISIS

- Se organizará previamente el traslado de estos pacientes en ambulancia individual que tenga la cabina del conductor físicamente separada del área de transporte del paciente. Si no fuese posible, se organizará el transporte de tal manera que se trasladen de forma conjunta a estos pacientes por un lado y a los pacientes sanos por otro.
- Se evitará la permanencia de estos pacientes en la sala de espera mediante un ajuste del horario de la sesión. Si no fuese posible, estos pacientes estarán separados al menos 2 metros en todas las direcciones en relación a otros pacientes. Si hay más de un caso, se programarán a estos pacientes en el mismo turno.
- A ser posible se designará una sala específica aislada físicamente para dializar a estos pacientes.
- Si hay más de un paciente con sospecha o confirmación de COVID-19 se puede establecer un aislamiento de cohortes para dializarlos simultáneamente en la misma sala en puestos próximos y por el mismo personal.
- Si no se puede dedicar una sala específica aislada físicamente para estos pacientes, se les dializará al final de la jornada y se les ubicará al final de la sala donde exista un menor tráfico y flujo de personal. Estos pacientes estarán separados al menos 2 metros en todas las direcciones en relación a otros pacientes.
- En el caso de pacientes ingresados, siempre que sea posible se dializarán en su habitación con plantas de agua portátiles.
- En la sala de diálisis habrá dispensadores con preparados de base alcohólica para la higiene de manos, pañuelos desechables para la higiene respiratoria y contenedores de residuos con bolsa plástica y tapa de apertura con pedal su eliminación, y eliminación de otro material desechable como las mascarillas.
- Todos los pacientes deberán realizar en su domicilio un lavado de la Fistula ArterioVenosa (FAV) y completarán el procedimiento con desinfección con alcohol en el puesto de diálisis.
- La máquina de hemodiálisis utilizada en un caso sospechoso o confirmado de COVID-19 podría ser empleada a continuación para otro paciente mediante una adecuada desinfección externa de hipoclorito de sodio (9-11).

PERSONAL AL CUIDADO DE PACIENTES CON COVID-19

- Se asignará personal sanitario específico para el cuidado de estos pacientes. Este personal deberá llevar un EPI (guantes, bata, mascarilla, protector ocular, ver apartado 5 -Equipos de protección individual- para más información) tanto para la atención y cuidado del paciente como para la toma de muestras.
- Se reducirá al mínimo el número de personas que entren y salgan de la sala.
- El personal responsable de la limpieza de las áreas con pacientes con coronavirus también deberá llevar un EPI adecuado.
- Igualmente, cualquier persona que deba entrar en la sala que tenga un contacto directo con pacientes infectados o su medio ambiente contaminado se pondrá EPI.
- Se realizará una estricta higiene de manos siempre antes y después del contacto con el paciente y después de la retirada del EPI.
- No se permitirán visitas a estos pacientes durante la su estancia en la sala de diálisis.
- Se realizará un registro de todo el personal de unidades hospitalarias de diálisis y centros de diálisis extrahospitalarios que atiende a los casos en posibles, probables o confirmados de infección por SARS-CoV-2 (6-9).

DETECCIÓN Y DECLARACIÓN DE CASOS DE COVID-19 EN PACIENTES EN DIÁLISIS

- Se hará un registro de todos los casos probables y confirmados de COVID-19.
- A todos los pacientes que no estén en el registro anterior, se les preguntará a su llegada a la unidad y previamente a realizarse la sesión de diálisis, si tienen síntomas/signos de infección respiratoria aguda y se les evaluará individualmente para confirmar la existencia de infección respiratoria aguda. Si presentan síntomas compatibles se clasificarán como casos posibles y se les tomará una muestra de exudado nasofaríngeo y/o orofaríngeo para PCR.
- Los casos confirmados deben ser comunicados de forma urgente a los servicios de Medicina Preventiva o a las Unidades de Salud Pública según tenga establecido cada Comunidad Autónoma, que a su vez lo notificarán al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) del Ministerio de Sanidad y al Centro Nacional de Epidemiología (CNE) del ISCIII según se establezca en cada momento.

1.- LIMPIEZA, DESINFECCIÓN Y GESTIÓN DE RESIDUOS

Limpieza y desinfección de equipos y material sanitario: Los coronavirus son especialmente sensibles a los productos de limpieza y desinfectantes de uso habitual en el medio sanitario y tienen capacidad suficiente para inactivar el virus, por lo que no se requieren productos especiales. Comprobar

en la ficha técnica de los productos utilizados el nivel virucida y que cumplen con la norma UNE 14476.

Se recomienda que el material no crítico (estetoscopio, tensiómetro, termómetro...) sea de uso exclusivo para el paciente. El material que vaya a ser utilizado posteriormente con otro paciente deberá ser correctamente limpiado y desinfectado o esterilizado, dependiendo del tipo de material de que se trate, de acuerdo a los protocolos habituales del centro.

El material que va a ser reprocesado se transportará a la zona de limpieza en un contenedor cerrado. Para el reprocesamiento del material, el personal utilizará el equipo de protección individual de uso habitual para los procesos de limpieza y desinfección de material. No se requieren productos especiales de limpieza y desinfección, los productos habitualmente utilizados en los centros sanitarios tienen capacidad suficiente para inactivar el virus.

La limpieza y desinfección de las máquinas de hemodiálisis se realizará siguiendo las normas habituales establecidas para la limpieza y desinfección de estas máquinas. (9-11)

2.- GESTIÓN DE RESIDUOS

Los residuos generados en la atención del paciente se consideran residuos de Clase III y por lo tanto deberán ser eliminados como residuos biosanitarios especiales. El material utilizado que sea desechable, se introducirá en un contenedor de residuos con bolsa plástica se etiquetará con las advertencias precisas.

LINEAMIENTOS EN PACIENTES DIÁLISIS PERITONEAL

El paciente sometido a diálisis peritoneal ambulatoria debe cumplir las siguientes recomendaciones: lavarse frecuentemente las manos con agua y jabón, reforzar en lo posible con alcohol al 70% o alcohol gel. Controlar diariamente su temperatura en la mañana y en la tarde. Avisar a la unidad donde se encuentra adscrito ante la presencia de fiebre, tos o dificultad respiratoria, debe viajar en vehículo particular (evitar en lo posible el transporte público), debe vacunarse contra Influenza. (3,4)

LINEAMIENTOS EN PACIENTES TRASPLANTADOS

Siendo los receptores de un trasplante renal una población muy vulnerable a la infección por COVID-19, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el pronóstico pueden diferir de los de la población general; de ahí la importancia de un diagnóstico precoz mediante el cribado de SARS-CoV-2 en aquellos casos en los que se sospeche la infección. Tomando en cuenta que en la etapa temprana de la enfermedad la sintomatología es leve con linfopenia (63%) y que esta puede comúnmente observarse en pacientes trasplantados, puede elevarse el riesgo de infectividad durante los periodos de incubación o de leve sintomatología. (12,13)

Similar a lo citado por otras organizaciones relacionadas con el trasplante renal a nivel mundial, se recomienda preservar la actividad de donación y trasplante en la medida en la que la pandemia lo permita (12). Sin embargo, hay que señalar que actualmente en Venezuela este programa se encuentra suspendido.

El paciente trasplantado debe extremar medidas con relación a la población general, manteniendo una higiene correcta en su hogar y en su entorno más íntimo, con lavado frecuente de manos con agua y jabón durante al menos 20 segundos, o bien con un desinfectante a base de alcohol (al 60% o 70%), evitando tocarse los ojos, la nariz y la boca antes y después de lavarse las manos.

Mantener una distancia de al menos 2 m con personas sospechosas o sintomáticas y no compartir con ellas sus pertenencias; de igual forma durante la pandemia debe permanecer en su domicilio salvo las excepciones estipuladas, según las normas establecidas por las autoridades políticas y sanitarias.

Mantener comunicación telefónica con su centro de trasplante renal.

Debe recomendarse el empleo de mascarilla principalmente en los casos donde el paciente acuda a un centro sanitario u otro lugar de aglomeración.

RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS PARA PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES SOSPECHOSOS DE INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Los pacientes receptores de un trasplante renal en los que haya sospecha de infección por SARS-CoV-2 tienen indicación de test diagnóstico y valoración de ingreso si el resultado es positivo, así como de inicio del tratamiento específico.

Se recomienda a todo paciente trasplantado renal con síntomas compatibles con COVID-19 contactar con su médico especialista de trasplante o al de Atención Primaria (preferiblemente mediante comunicación telefónica), indicando claramente cuáles son sus enfermedades crónicas y el tipo de tratamiento que toma de forma habitual.

En función de la clínica que presenten, se recomienda a los pacientes con sintomatología leve (sin disnea/taquipnea) y temperatura < 38 °C, la realización del test diagnóstico y permanecer en su domicilio, vigilando signos de alarma con seguimiento telefónico cada 24-48 horas por el equipo de trasplante. Aquellos con sintomatología moderada/grave, temperatura > 38 °C se les indicará acudir al área hospitalaria centinela de su jurisdicción.

TRATAMIENTO

En la actualidad no hay datos concluyentes acerca del tratamiento de la infección por COVID-19 en pacientes con trasplante renal. Los fármacos planteados hasta el momento para el control de esta enfermedad en población general son los siguientes:

HIDROXICLOROQUINA: utilizada habitualmente para el tratamiento de malaria y amebiasis. Se ha documentado ac-

tividad antiviral *in vitro* y en humanos no hay datos disponibles pero se han observado resultados favorables. Este fármaco interfiere con el receptor ECA2 y con el tráfico intercelular del virus. Se indica una dosis: 400 mg cada 12 h las primeras 24 h, posteriormente 200 mg cada 12 h hasta un total de 10 días. Requiere ajuste en diálisis y en insuficiencia hepática. CLO-ROQUINA: con *menor* actividad *in vitro* que la hidroxyclo-roquina. La dosis empleada es de 500 mg cada 12 h. (12-15)

LOPINAVIR/RITONAVIR: combinación de agentes antirretrovirales Inhibidores de la proteasa. Ambos son inhibidores del CYP3A, por lo que se debe reducir la dosis de los inhibidores de la calcineurina así como de los inhibidores mTOR. El uso concomitante con tacrolimus causa un aumento severo de los niveles del inmunosupresor muy superior al producido cuando se usa un solo inhibidor de la proteasa con un elevado riesgo de toxicidad. (13)

Se aconseja suspender la administración del anticalcineurino e iniciar monitorización de niveles a las 48 h. Hay escasas evidencias que apoyen su posible efecto en la infección por COVID-19 (7). Un ensayo clínico en marcha (MIRACLE) está analizando la asociación entre Lopinavir e IFN durante 14 días para el tratamiento de MERS. Comparado con Remdesivir, Lopinavir/Ritonavir tiene la ventaja de su amplia disponibilidad y de tener un perfil de toxicidad establecido y aceptablemente tolerado; se ha sugerido utilizar una triple terapia con lopinavir/ritonavir/ribavirina La dosis sugerida será: 200 mg/50 mg 2 comprimidos v.o. cada 12 h hasta un máximo de 14 días. (13)

INTERFERÓN-β1b (INF-β1b): dosis: 0,25 mg s.c. cada 48 h durante 14 días (total 7 dosis). Riesgo de rechazo agudo por inducción de la alorreactividad, por lo que habría que individualizar su uso valorando estrictamente el riesgo-beneficio en los pacientes con trasplante renal.

ÁCIDO ASCÓRBICO: El ensayo multicéntrico CITRIS-ALI sugiere una mejora de la mortalidad en el SDRA (12). No obstante, no hay más evidencias que lo apoyen. (14)

REMDESIVIR: es el pro fármaco de un análogo de nucleótido con potente actividad *in vitro* frente a un amplio espectro de virus ARN, como el virus Marburg, virus Ebola, MERS-CoV, virus respiratorio sincitial, virus Nipah y virus Hendra. Su modo de acción se basa en la terminación prematura de la transcripción del ARN viral. Se sugiere que ayuda a reducir la carga viral y mejora los parámetros respiratorios en animales y en modelos *in vitro*. Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos con este fármaco. Es de uso compasivo. Dosis: dosis de carga el primer día de 200 mg/i.v. seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/i.v. al día desde el día 2 al día 10.

TOCILIZUMAB: Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti receptor de la interleucina-6. Se utiliza en casos graves teniendo en cuenta el papel de esta junto con otras citoquinas proinflamatorias en el desarrollo del SDRA. Dosis: 8 mg/kg (dosis máxima 800 mg) i.v. en dosis única; valorar re-

petir según respuesta clínica en intervalos de al menos 8-12 h hasta un total de 3 dosis como máximo. (15)

INMUNOGLOBULINAS INTRAVENOSAS: se han empleado en casos graves pero su indicación y eficacia debe ser evaluada. Las dosis recomendadas son: 1 g/kg/día, 2 días, o 400 mg/kg/día, 5 días. Tratamiento muy cuestionado, no hay evidencias para tratamiento antibiótico: se utiliza en caso de sobreinfección bacteriana. Recientemente se ha publicado un estudio que demuestra un efecto sinérgico de la combinación de hidroxyclo-roquina con azitromicina (500 mg primer día, seguido de 250 mg 4 días) (13). Dada la posibilidad de interacciones farmacológicas se recomienda revisar bien las combinaciones terapéuticas antes de iniciar cualquier tratamiento. Los pacientes trasplantados renales reciben con frecuencia fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina aldosterona. En la actualidad no está claro el papel que pueden jugar estos fármacos en los pacientes con enfermedad por COVID-19. El consenso es no suspender los mismos.

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR: al menos en los casos más graves de pacientes trasplantados renales con neumonía por COVID-19, debe consistir en la interrupción temporal de los inmunosupresores e inicio de metilprednisolona a dosis bajas entre 20 y 40 mg/día, para conferir la adquisición en un corto periodo de tiempo de la inmunidad celular necesaria para controlar la infección y evitar así la progresión de la misma y sus complicaciones vitales. Los corticosteroides sistémicos a dosis bajas presentan un doble efecto beneficioso en estos pacientes debido a sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y vasculares, que confieren protección inmunológica del aloinjerto renal; inhibición de citoquinas proinflamatorias, reducción del tráfico leucocitario y mantenimiento de la integridad endotelial y permeabilidad, manteniendo así la homeostasis y controlando la disregulación del sistema inmune. (13,15)

En casos menos graves, la retirada de Micofenolato de Mofetil (MMF) y la reducción de la dosis de inhibidores de la calcineurina podría ser una alternativa, pero hasta el momento tampoco hay estudios que avalen esta estrategia. Dado el tropismo del virus por el tejido pulmonar, parece poco recomendable utilizar fármacos anti-mTOR, al menos en los pacientes con patología de las vías respiratorias bajas. En cuanto al reinicio de la terapia inmunosupresora, no está claro ni el momento de reiniciarlo, ni la dosis, debiéndose evaluar de forma individualizada cada caso. En general, resulta razonable recomendar reiniciar a la mitad de dosis el inhibidor de calcineurina tras obtener el primer cultivo microbiológico negativo para COVID-19 o en su defecto la PCR negativa, y si el paciente permanece asintomático, se sumará de forma escalonada en los días posteriores el MMF. (13-15)

Se necesita aún tiempo y por tanto experiencia para poder optimizar de forma más específica el protocolo de tratamiento y la estrategia inmunosupresora a seguir en los pacientes trasplantados renales con infección por COVID 19.

REFERENCIAS

1. Wang L, Li X, Chen H. Coronavirus Disease 19 infection. Does Not Result in Acute Kidney Injury: And Analysis of 116 Hospitalized Patients from Wuhan, China. [Published online ahead of print, 2020, 31 March]. *Am J Nephrol.* 2020; 1-6. Doi: 10.1159/000507471.
2. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with COVID-19. *N. Engl. J Med.* 2020; 382(17): 1653-1659.
3. Kliger AS, Silberzweig J. Mitigating Risk of COVID-19 in Dialysis Facilities. [Published online ahead of print, 2020, March 20]. *Clin J Am Soc. Nephrol.* 2020; CJN.03340320. Doi: 10.2215/CJN.03340320
4. Basile C, Combe C, Pizzarelli F, Covic A, Davenport A, Kanbay M et al. Recommendations for the prevention, mitigation and containment of the emerging SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic in haemodialysis centres. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Mar 20. [Citado 14 de abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa069>
5. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictor of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med.* 2020 Apr 6]. 2020; 1-3 doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
6. American Society of Nephrology. Information for Screening and Management of COVID-19 in the Outpatient Dialysis Facility [Internet]. 2020 [Citado 12 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.asn-online.org/ntds/>.
7. Del Pino MD, Macía M, Sequera P, Sánchez E, Pulido J. Sociedad Española de Nefrología. Documento técnico. Recomendaciones para el manejo, prevención y control de COVID-19 en Unidades de Diálisis Versión de 25 de marzo de 2020 [Citado el 17 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/COVID19-hemodialisis.pdf>
8. Centers for Disease Control and Prevention Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings. [Citado 18 abril 2020] Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/infectioncontrol/controlrecommendations.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fhcp%2Finfection-control.html
9. Centers for Disease Control and Prevention Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19). [Citado 18 abril 2020] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
10. Centers for Disease Control and Prevention Interim Additional Guidance for Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 in Outpatient Hemodialysis Facilities [Citado 18 abril 2020] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/dialysis.html>
11. Centers for Disease Control and Prevention Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings. [Citado 18 abril 2020] Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/healthcare-facilities/dialysis.html>
12. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Lagier JC, Hoang VT, Morgane M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results and open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* (2020), doi: [Citado 14 abril 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
13. Schonder KS, Shullo MA, Okunanya O. Tacrolimus and Lopinavir /Ritonavir interaction in liver transplantation. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1793-1796.
14. Fowler AA, Truitt JD, Hite RD, Morris PE, De Wilde C, Priday A et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure. *THE CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial.* *JAMA.* 2019; 322: 1261-1270.
15. Fu B, Xu X, Wei H. Why tocilizumab could be an effective treatment for severe COVID-19? *J Transl Med.* 2020; 18 (1): 164.

AFECTACIÓN HEMATOLÓGICA POR LA COVID-19

Marisol Zavhara (1), Glannibe Henríquez (1), Ludeimar Sánchez (1)

RESUMEN

La infección por COVID-19 tiene impacto en el sistema hematopoyético. Algunas alteraciones hematológicas como: linfopenia, relación neutrófilo/linfocitos, y la relación plaquetas/linfocitos ofrecen un valor pronóstico en la determinación de casos severos. La elevación de ferritina, LDH, PCR, procalcitonina e IL-6, son considerados factores de peor pronóstico. Las alteraciones en la hemostasia dadas por la prolongación de tiempo de protrombina (PT), la elevación del Dímero D (DD), la disminución de fibrinógeno y antitrombina son descritas en la coagulopatía por COVID-19. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis profiláctica debe ser indicada en pacientes ingresados con factores de riesgo y se reserva la anticoagulación terapéutica en trombosis local o sistémica. Es importante considerar el impacto de la pandemia de COVID-19 sobre la disponibilidad de productos sanguíneos para apoyar a los pacientes críticos con las precauciones necesarias para prevenir la transmisión viral. La indicación de hemoderivados no es diferente a la que se realiza en otros pacientes con desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID). La necesidad de desarrollar un tratamiento específico para COVID-19 conlleva al estudio de la terapia con plasma convaleciente en el tratamiento de pacientes graves.

Palabras Clave: COVID-19, biomarcadores, tormenta de citoquinas, coagulación intravascular diseminada, plasma convaleciente.

HEMATOLOGIC INVOLVEMENT BY COVID-19

SUMMARY

COVID-19 infection has an impact on the hematopoietic system. Some hematological disorders such as: lymphopenia, neutrophil / lymphocyte ratio, and the platelet / lymphocyte ratio offer prognostic value in determining severe cases. Elevation of Ferritin, LDH, PCR, Procalcitonin, and IL-6 are considered factors with a worse prognosis. Alterations in hemostasis caused by prolonged prothrombin time (PT), elevated D-Dimer (DD), decreased fibrinogen and antithrombin are described in COVID-19 coagulopathy. Low molecular weight heparin (LMWH) at a prophylactic dose should be indicated in hospitalized patients with risk factors and therapeutic anticoagulation is reserved for local or systemic thrombosis. It is important to consider the impact of COVID-19 pandemic on the availability of blood products to support critically ill patients with the necessary precautions to prevent viral transmission. The indication of blood products is not different from that of other patients with development of Disseminated Intravascular Coagulation (DIC). The need to develop a specific treatment for COVID-19 leads to the study of convalescent plasma therapy in the treatment of seriously ill patients.

Key Words: COVID-19, Biomarkers, Cytokines storm, Disseminated Intravascular Coagulation, convalescent plasma

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS DESDE EL PUNTO DE VISTA DE LABORATORIO

Los estudios disponibles actualmente sugieren que varios parámetros de laboratorio están alterados en pacientes con COVID-19, y algunos de estos pueden tener valor pronóstico en la determinación de casos severos de la enfermedad (1,2). Las alteraciones hematológicas encontradas con mayor frecuencia en estos pacientes son:

Alteraciones de glóbulos blancos: En pacientes graves se han observado diferencias significativas en los recuentos de leucocitos, tanto neutrófilos (neutrofilia), como linfocitos (linfopenia). Durante el periodo de incubación, generalmente

de 1 a 14 días, y durante la fase inicial de la enfermedad, los recuentos de leucocitos y linfocitos en sangre periférica son normales o ligeramente disminuidos. Aproximadamente 7 a 14 días desde el inicio de los síntomas iniciales, hay un aumento en las manifestaciones clínicas de la enfermedad con un pronunciado incremento de mediadores inflamatorios y citoquinas que incluso puede caracterizarse como “Tormenta de citoquinas” haciéndose evidente en este punto la linfopenia significativa y la leucocitosis con neutrofilia (2,3).

Se ha demostrado que los linfocitos expresan receptores de ACE II en su superficie; por lo tanto, el SARS-CoV-2 puede infectar directamente esas células y finalmente conducir a su lisis. Además, la tormenta de citoquinas se caracteriza por un aumento notable de los niveles de interleuquinas (principalmente IL-6, IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, INF γ , Proteína inducible 10, MCP-1, MIP1-a) y TNF α , que puede promover la apoptosis de linfocitos así como a la hiperinflamación, que es un factor patogénico fundamental para la evolución de la neumonía por COVID-19 hacia una forma de linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH), que conduce a una falla multiorgánica a menu-

(1) Hematólogo Pediatra, Servicio de Hematología Hospital de Niños JM de los Ríos. Caracas

Autor corresponsal
Dra. Marisol Zavhara
Teléfono: (58) 414-3236033 / Correo: marisolzavhara@yahoo.com

do fatal (3,4).

La linfopenia predomina en los pacientes críticos con COVID-19 hasta en un 85% de los casos, por lo que puede considerarse como un hallazgo cardinal de laboratorio con potencial pronóstico. El aumento de la relación Neutrófilos / Linfocitos ($\geq 3,13$) tanto en el ingreso como durante la hospitalización también tiene valor pronóstico en la determinación de casos severos (3,5,6).

Alteraciones plaquetarias: El recuento bajo de plaquetas se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad en pacientes con COVID-19. Un metanálisis de nueve estudios demuestra que la trombocitopenia sugiere un riesgo cinco veces mayor de infección grave por COVID-19. La heterogeneidad de los estudios es muy amplia, sin embargo, se reportan diferencias de medias ponderadas de valores de plaquetas $-31 \times 10^9/L$ (CI 95%: de -35 a $-29 \times 10^9/L$) en casos severos (3,7).

Los cambios dinámicos de las plaquetas durante el tratamiento también arrojan información adicional, encontrándose en pacientes graves un pico plaquetario promedio mayor durante el tratamiento. El índice plaquetas/linfocitos es un marcador biológico emergente de inflamación y disfunción endotelial, relacionado a la tormenta de citocinas. Este índice resultó mayor al momento del pico de plaquetas, y se sugiere como factor pronóstico independiente para hospitalización prolongada. En pacientes con COVID-19, el mecanismo de la trombocitopenia es probablemente multifactorial continuando aún en estudio (7,8).

Alteraciones en la coagulación: La prolongación del Tiempo de Protrombina (PT) y el aumento del Dímero D (DD) se consideran predictores significativos de la gravedad de la enfermedad. El DD es un marcador de generación de trombina y fibrinólisis; un valor $> 1 \mu g/ml$ se considera índice pronóstico de severidad y mortalidad intrahospitalaria. En pacientes con neumonía por COVID-19 la mortalidad general fue de 11,5%. Los no sobrevivientes revelaron niveles más altos de DD (2,12 $\mu g/ml$), producto de degradación de fibrina (7,6 $\mu g/ml$), PT (15,5s) y tiempo de tromboplastina parcial activada (PTTa 44.8s) (3,9).

El aumento del PT (promedio de 12,2 sg) se asoció significativamente con mayor riesgo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), mientras que los niveles aumentados de DD se asoció significativamente con mayor riesgo de SDRA y muerte. Los niveles de fibrinógeno y Antitrombina se encuentran disminuidos en pacientes no sobrevivientes (3,9).

Otros parámetros bioquímicos pueden ayudar a evaluar la gravedad de la enfermedad y predecir el riesgo de evolución hacia SDRA, CID y sHLH:

Ferritina: estudios recientes reportan valores de ferritina con una media de 1297.6 ng/ml en no sobrevivientes de COVID-19 frente a 614,0 ng/ml en sobrevivientes. La ferritina sérica elevada así como la elevación de la LDH que se reportó en el 40% de los pacientes se asocia con el desarrollo de SDRA., por lo que se consideran factores de mal pronóstico (2,4).

Proteína C reactiva se eleva en un 60,7% de los pacientes y se ha relacionado con aspectos desfavorables de la enfermedad como el desarrollo de SDRA, niveles más altos de Troponina T y lesión miocárdica. La elevación de la procalcitonina representa un riesgo cinco veces mayor de enfermedad grave y el incremento de IL-6 se ha convertido en otro biomarcador emergente para el curso de la enfermedad. El aumento gradual de esta citoquina durante la hospitalización representa un factor asociado a mortalidad (2,3).

La mayoría de los casos de COVID-19 en niños corresponde con signos y síntomas clínicos leves, debidas probablemente a una respuesta inflamatoria menor; sin embargo, los parámetros de laboratorio y sus diferencias respecto a los adultos aún siguen siendo objeto de investigación (10).

ALTERACIONES EN LA HEMOSTASIA Y COAGULOPATÍA POR COVID-19

La COVID-19 representa un buen ejemplo de infección vírica asociada a una respuesta inflamatoria sistémica y activación de la coagulación en los pacientes sintomáticos graves con aparición de CID y eventos tromboticos, fenómeno descrito como Inmunotrombosis. La incidencia de CID en pacientes adultos con neumonía grave reportada es de 71,4% y la incidencia de tromboembolismo venoso (TVE) fue de 25%. Klok y colaboradores demostraron una incidencia de 31% de eventos tromboticos, de los cuales el 27% fue de etiología venosa y el 3,7% arterial, evidenciaron que el embolismo pulmonar fue el más frecuente (80%). Para el momento de esta revisión no hay reportes en niños, quizás porque solo el 0,6% de ellos evolucionaron a estado crítico (11-14).

La sepsis viral condiciona la liberación de citoquinas proinflamatorias como Interleukinas 1, 2, 6, 8, 10 y 12; así como de Factor de necrosis tumoral e interferón gama que activarán a los monocitos y al endotelio. La activación endotelial altera los mecanismos anticoagulantes mientras que los monocitos y las micropartículas del endotelio expresan factor tisular que activan la hemostasia por la vía extrínseca de la coagulación, ambos fenómenos fisiopatológicos conllevan a la producción exagerada de trombina (12,15-17).

Se ha observado que los pacientes con COVID-19 grave tienen aumento del PAI 1 (inhibidor de la fibrinólisis) y por ende hay bloqueo de la fibrinólisis con remoción insuficiente de fibrina y esto se traduce en aparición de trombos en los vasos sanguíneos de pequeño y mediano calibre, predominando en esta virosis una CID dominante trombotica, a diferencia de lo descrito en otras sepsis de origen viral o bacterianas (12,15-17).

Se puede resumir fisiopatológicamente la aparición de CID trombotica por el COVID-19 de la siguiente manera:

- Aumento en la generación de trombina mediada por el factor tisular y Factor VII (vía extrínseca).
- Disminución de Anticoagulantes Naturales: disminución de Antitrombina III (ATIII), Proteína C y S (PC y PS), in-

hibidor del Factor Tisular (IVFT) por consumo aumentado, disminución de su síntesis hepática, fuga capilar y degradación enzimática.

- Fibrinólisis alterada: inicialmente aumentada con degradación de la fibrina y producción exagerada de productos de degradación de fibrina (PDF) y dímeros D (DD) y posteriormente disminuida por aumento del PAI 1 con producción exagerada de fibrina y formación de trombos.

Activación de la inflamación no controlada, con producción de citoquinas, aumento de la producción de monocitos y daño endotelial, asociado a un estado de hipoxia que empeora la viscosidad sanguínea y aumenta la hipercoagulabilidad en estos pacientes (12,15-17).

Entonces las investigaciones hasta ahora definen que existe una fase de infección donde se evidencia aumento del fibrinógeno y DD, una fase de pre-CID donde hay aumento leve del tiempo de protrombina (PT) y mayor aumento de los DD y una fase de CID franca con aumento de PT, trombocitopenia leve, disminución del fibrinógeno y aumento exagerado de los DD. El tiempo de aparición de los síntomas clínicos y la aparición de las complicaciones secundarias a la coagulopatía fue de 7 días, con una media de 4 días. Si bien es cierto en esta infección viral predomina la CID trombotica, estos pacientes tienen riesgo de sangrado y esto es explicado por la presencia de trombocitopenia de origen multifactorial y alteraciones en las pruebas de coagulación (18).

El enfoque terapéutico en esta entidad va dirigido a mejorar la inflamación y al uso de tratamientos antitrombóticos, por lo que se genera la importancia del uso de las Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM). Está definida muy bien su acción en inhibir a la trombina y su poder antiinflamatorio demostrado por su unión a citoquinas inflamatorias, inhibición de la quimiotaxis de los neutrófilos, inhibición de la migración de los leucocitos, neutralizando el factor C5a y produciendo un secuestro de proteínas inflamatorias, así como ejerce un efecto protector al endotelio (18).

La HBPM a dosis profiláctica o intermedia en adultos debe ser indicada a todos los pacientes ingresados con factores de riesgo, inmobilizados y gravemente enfermos o cuando los valores de DD sean 4 veces superiores al valor normal y se reserva la anticoagulación terapéutica para los casos donde se compruebe la presencia de trombosis local o sistémica o cuando empeore el estado clínico respiratorio y se piense en embolismo pulmonar. Se deben tomar en cuenta las contraindicaciones generales para su uso como sangrado activo o plaquetas <25.000 y el ajuste de dosis según falla renal (19-23).

La Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH) recomienda en niños el uso de HBPM según sintomatología, edad, cálculo de dosis por peso y ajuste en función renal. Se sugiere:

- Niños menores de 12 años con sintomatología leve sugieren conducta expectante; clínica de Neumonía o ingreso a UTIP definen individualizar cada caso, valorar riesgo de trombosis dado por proceso infeccioso, inmovilización,

cáncer, cardiopatías y uso de acceso venoso central.

- Niños mayores de 12 años con sintomatología leve sugieren conducta expectante; clínica de Neumonía o ingreso a UTIP inicio de HBPM a dosis profilácticas y en caso de sospecha o corroborar tromboembolismo pulmonar o algún fenómeno trombótico se usara HBPM a dosis terapéutica (19-23).

Dosis de HBPM en niños:

Profiláctica: <2 meses: 0,75mg/Kg/dosis cada 12 horas
>2 meses: 0,5mg/Kg/dosis cada 12 horas
Terapéutica: <2 meses: 1,5mg/Kg/dosis cada 12 horas
>2 meses: 1mg/Kg/dosis cada 12 horas

No se sugiere el uso de Ácido Tranexámico, FVII activado ni Concentrado de Complejo Protrombínico en la CID secundaria a COVID-19 por riesgo trombótico (19,20).

Consideraciones en la obtención y uso de hemoderivados, indicaciones y el actual uso del plasma de convalecientes: En el brote previo por SARS-CoV-1 se demostró la eliminación del virus en plasma o suero. Se encontraron que los linfocitos tenían una tasa de concentración de ARN mayor que el plasma y el virus tiene la capacidad de replicarse en ellos de forma autolimitada indicando la posibilidad de un riesgo de transmisión por productos con altas concentraciones de los mismos (células madre de sangre periférica, médula ósea y concentrados de granulocitos); las investigaciones actuales aún están en curso para COVID-19 (24).

Basado en el periodo de incubación del SARS-CoV-2 y el gran número de individuos asintomáticos se convierte en un reto realizar el reclutamiento de donantes de sangre y garantizar la seguridad de la misma en esta pandemia (24).

Estas recomendaciones están en revisión de forma diaria y son similares a las sugeridas en la epidemia de SARS que consideran la selección del donante y el manejo de los derivados de la donación. El donante tiene que ser registrado en el sistema de información de cada banco de sangre y necesita seguimiento hasta la fecha de caducidad de los productos, no debe haber realizado viajes a zonas endémicas en los últimos 14 días o haber estado en contacto con pacientes confirmados durante el mismo tiempo; en caso de haber tenido síntomas deben haber pasado 28 días después de la resolución completa y cese de un tratamiento, el donante deberá informar si fue diagnosticado como paciente sospechoso o confirmado hasta 1 mes después de su donación y en ciudades como Wuhan se agregó la detección de SARS-CoV-2 al examen de sangre para minimizar los riesgos. En el banco de sangre se debe realizar el aislamiento temporal de los productos durante 14 días después de la recolección y retrasar su lanzamiento para uso clínico (24).

En cuanto al uso de hemoderivados en los pacientes con COVID-19 la indicación no es diferente a la que se realiza en otros pacientes con desarrollo de CID, siendo entonces necesario valorar la transfusión de Plasma Fresco Congelado

(PFC) que debe administrarse temprano en el proceso de reanimación, en cuanto a la dosis se plantea que sea de 10-15 ml/kg hasta control del sangrado y no se recomienda su uso en pacientes asintomáticos, aunque los tiempos de coagulación estén alargados (21).

En relación con los niveles de Fibrinógeno se plantea la necesidad de su uso en caso de valores inferiores a 150-200 mg/dL en adultos; sin embargo en la edad pediátrica, el valor es <100 mg/dL para lo que se recomienda administrar Crioprecipitado a dosis de 1Ud/10 kg de peso con monitoreo que evite exceder valores superiores a 200 mg/dL por el riesgo trombótico y el Concentrado Plaquetario queda indicado en pacientes con plaquetas inferiores a 20.000 o 30.000 (según distintos autores) y clínica hemorrágica en dosis de 1Ud/10 Kg de peso hasta conseguir valores superiores a 50.000 y control del sangrado (21).

El plasma inmune o convaleciente, se recolecta de los individuos que desarrollaron anticuerpos luego de la resolución de la infección. Esta terapia pasiva puede prevenir clínica grave en individuos con exposición reciente a patógenos si se utiliza temprano después del inicio de los síntomas. El uso de este plasma no es una terapia nueva, ésta ya fue utilizada para el SARS, pandemia de Influenza A (H1N1), influenza aviar A (H5N1), fiebre hemorrágica como el Ébola y otras infecciones virales. Para el COVID-19 esta terapéutica fue explorada inicialmente en China en el tratamiento de pacientes graves (24-26).

En ninguno de los estudios publicados hasta la actualidad hay reporte de su uso en pacientes pediátricos, algunos pacientes críticos mostraron mejoría en los síntomas de las vías respiratorias, se volvieron negativos en las pruebas de detección del ácido nucleico y reportaron disminución de los indicadores de inflamación; sin embargo, la terapia de plasma convaleciente todavía necesita someterse a una investigación clínica profunda para validar su eficacia en el manejo de COVID-19 (24).

El efecto terapéutico puede ejercerse por varios mecanismos de acción que incluyen, unión de los anticuerpos al patógeno específico neutralizándolo directamente, otros mecanismos podrían ser la activación del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y la fagocitosis, aunque de forma *in vitro* se ha demostrado que estos anticuerpos pueden unirse al virus sin interferir su capacidad de replicación se ha evidenciado efectividad en profilaxis y recuperación (24-26).

Los potenciales donantes deben tener diagnóstico previo de COVID-19 documentado por una prueba de laboratorio, resolución completa de los síntomas al menos 14 días antes de la donación y disponer de 2 pruebas de PCR negativas en un intervalo de 48 horas. Los donantes serán masculinos y sin antecedentes de transfusión, en caso de donantes femeninos sin historia gestacional o abortos previos. La serología será negativa para los virus VHB; VHC; HIV 1-2 y prueba serológica para sífilis y/o cualquier otra enfermedad transmisible,

teniendo en cuenta los antecedentes epidemiológicos del candidato (24-28).

Es importante resaltar que el plasma obtenido debe presentar un resultado negativo para infección activa por SARS-CoV-2, así como un título ELISA de anticuerpos específicos (IgG) superior a 1: 1000 y títulos de anticuerpos neutralizantes de SARS-CoV-2 de al menos 1: 160 aunque un título de 1:80 puede considerarse aceptable. Se extraerán entre 400-600ml de plasma y se administraran al candidato intentando garantizar compatibilidad ABO siempre que se pueda (27,28).

REFERENCIAS

1. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA* 2020 Mar 17. doi: 10.1001/jama.2020.4344. [Epub ahead of print]
2. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-19 infection. *Clin Chem Lab Med*. February 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.
3. Tepos E, Ntanasis S, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis T, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. Apr 2020. doi: 10.1002/ajh.25829.
4. Lippi G, Plebani M. The critical role of laboratory medicine during coronavirus disease 2019 (COVID-19) and other viral outbreaks. *Clin Chem Lab Med*. March. 2020. <http://doi.org/10.1515/cclm-2020-0240>.
5. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, Song S, Ma Z, Mo P, Zhang Y. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *J Infect Dis*. Mar 2020. pii: jiaa150. doi: 10.1093/infdis/jiaa150.
6. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, D'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol* 2020. doi: 10.1002/ajh.25824.
7. Lippi G, Plebani M, Brandon M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chem Acta* 2020; 506: 145-148. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
8. Rong Q, Yun L, Yi-Hui Z, Wei L, Chen X, Xu-mian L, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020;1-9. DOI: 10.1002/jmv.25767.
9. Ning T, Dengju L, Xiong W, Ziyong S. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-847. Doi: DOI: 10.1111/jth.14768.
10. Du W, Yu J, Wang H, Zhang X, Zhang S, Li Q, et al. Clinical characteristics of COVID 19 in children compared with adults in Shandong Province, China. *Infection*. Apr 2020. doi: 10.1007/s15010-020-01427-2.
11. Gaertner, F., Massberg, S. Blood coagulation in immunothrombosis at the frontline of intravascular immunity. *Seminars Immunol* 2016; 28 (6), 561-569. Doi: 10.1016/j.smim.2016.10.010
12. Cui, S., Chen, S., Li, X., Liu, S. and Wang, F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. Apr 2020. Accepted Author Manuscript. doi:10.1111/jth.14830
13. Klok F, Kruip M, Van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant, D, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* S0049-3848 (20) 30120-1. Advance online publication.

- <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
14. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang Z, Tong S ,et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics* 2020; 145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702
 15. Hai Z, Wan X. Advances in the relationship between coronavirus infection and coagulation function. *Chinese Med J*: March 18, 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000821.
 16. Gauna M, Bernava J. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19 (RITAC). [internet] 2020. [citado 10 Abril 2020] Disponible en: <https://fundacionio.com/wp-content/uploads/2020/04/Si%CC%8Indrome RITAC.pdf>.
 17. 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;18(4):844-847. Doi: 10.1111/jth.14768. Epub 2020 Mar 13.
 18. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. [Internet]. ISTH Academy. UK. 2020 March 25 [cited 2020 Apr 10]. Disponible en:<https://academy.isth.org/isth/2020/covid19/290533/beverley.hunt.andrew.retter.26.claire.mcclintock.practical.guidance.for.the.html?f=menu%3D14%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D6%2Aspeaker%3D777370>.
 19. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. Apr 2020. Accepted Author Manuscript. doi: 10.1111/jth.14821.
 20. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. March 25, 2020. doi: 10.1111/JTH.14810
 21. Federación Española de Hemofilia. Recomendaciones para el manejo de los trastornos hemostáticos en pacientes COVID-19. *Fedhemo*. [internet] España. 23 Marzo, 2020. [citado 10 abril 2020] Disponible en: <http://fedhemo.com/category/hemofilia-y-otras-coagulopatias/>
 22. Anticoagulation Forum. Managing Anticoagulation During the COVID-19 Pandemic Frequently Asked Questions. March 16, 2020. [cited 2020 Apr 11]. Disponible en: <https://www.worldthrombosisday.org/news/post/anticoagulation-forum-managing-anticoagulation-during-covid-19-pandemic-frequently-asked-questions/>
 23. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety, *Transf Med Rev*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2020.02.003>
 24. Cai X, Ren M, Chen F, Li L, Lei H, Wang X. Blood transfusion during the COVID-19 outbreak *Blood Transfus* 2020;18(2):79-82. doi: 10.2450/2020.0076-20.
 25. Roback JD, Guarner J. Convalescent Plasma to Treat COVID-19: Possibilities and Challenges. *JAMA*. Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4940
 26. Bloch E, Bailey J, Tobian A. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. Published April 7, 2020. *J Clin Invest* 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.
 27. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Investigational COVID-19 Convalescent Plasma Guidance for Industry. Updated April 13, 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-covid-19-convalescent-plasma>.
 28. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. Recomendaciones para la obtención de plasma de donantes convalecientes de la Enfermedad del Coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Publicado: 26 Marzo 2020. Disponible en: <https://www.sehh.es/covid-19/recomendaciones/123800-recomendaciones-para-la-obtencion-de-plasma-de-donantes-convalecientes-de-la-enfermedad-del-coronavirus-sars-cov-2-covid-19>

UN ACERCAMIENTO A LA INMUNOPATOLOGÍA DEL SARS-COV2

Joselit Torres (1), Alexis García (2)

RESUMEN

La infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV2) es un desafío para cualquier sistema inmune puesto que al tratarse de una entidad novedosa no existe memoria en ningún individuo y ha significado un cambio de paradigmas en la forma de ver las infecciones virales. El sistema inmune es capaz de orquestar una respuesta innata que puede contener al virus a través de los receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) y una gran cantidad de citoquinas como INF- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18 y TGF β así como quimocinas (CCL2, CXCL10, CXCL9 e IL-8) que son capaces de activar el inflammasoma para organizar la respuesta inflamatoria y por otro lado activar la inmunidad adquirida con actividad de linfocitos con respuesta tipo Th1 y linfocitos B que producen anticuerpos funcionales contra el virus. Sin embargo, se ha evidenciado en un grupo de pacientes, en especial de edad avanzada y/o con comorbilidades que el número de linfocitos puede ser menor, lo cual se correlaciona con mayor morbilidad y fatalidad. Lo contrario ocurre en niños, quienes tienen mayor cantidad de linfocitos, lo que pudiera explicar que haya menos gravedad en la edad pediátrica.

Palabras Clave: SARS-Cov2, Sistema inmune, inmunidad innata, inmunidad adquirida

AN APPROACH TO THE IMMUNOPATHOLOGY OF SARS-COV2

SUMMARY:

Infection with the new coronavirus (SARS-CoV2) is a challenge for any immune system since, as it is a novel entity, individuals have no immunological memory and it has meant a paradigm shift in the way of seeing viral infections. Our immune system is capable of orchestrating an innate response that can contain the virus through Pattern Recognition Receptors (PRRs) and a large number of cytokines such as INF- γ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, and TGF β as well as chemokines (CCL2, CXCL10, CXCL9 and IL-8) that are capable of activating the inflammasome to organize the inflammatory response and, on the other hand, to activate the acquired immunity with activity of lymphocytes with Th1-type response and B lymphocytes that produce functional antibodies against the virus. However, it has been evidenced in a group of patients, especially the elderly and / or with comorbidities, that the number of lymphocytes may be lower, which is correlated with greater morbidity and fatality. On the contrary, children have a greater quantity of lymphocytes, which could explain why there is less severity in the pediatric age.

Key Words: SARS-CoV2, Immune system, innate immunity, acquired immunity

El sistema inmunológico es una compleja red de células y moléculas que interactúan con el medio ambiente de forma coordinada para dar una respuesta frente a un ente externo que puede ser infeccioso o no. Esta respuesta, de forma didáctica, se divide en dos fases, respuesta innata y adquirida (1). En la respuesta innata contra los virus hay un desencadenante fundamental a través de receptores de reconocimiento de patrones (RRPs) que va a ser clave para la supresión de la replicación viral así como para coordinar la respuesta del huésped frente a la infección (2). Estos patrones pueden ser reconocidos por tres clases principales de receptores llamados receptores tipo RIG-I (genes tipo 1 inducibles de ácido retinoico) o RLRs, receptores tipo Toll

(TLRs) y receptores tipo NOD (dominio de oligomerización de nucleótidos) o NLR. Estos receptores van a reconocer moléculas específicas de los virus que se agrupan en forma de patrones y desencadenan la señalización celular necesaria para que se expresen genes antivirales, citoquinas como IL-1 β o los interferones I y III que luego activarán una respuesta inmune contra la infección viral (2,3).

Los virus por su parte poseen varias proteínas que facilitan su entrada a la célula huésped, siendo una de las más importantes las viroporinas que son capaces de alterar la permeabilidad celular permitiendo la creación de canales iónicos virales que están involucrados en varios estadios de la infección y juegan un papel importante en la replicación de su genoma y ensamblaje de viriones (4).

Adicionalmente los virus activan plataformas moleculares de inflamación, constituidas por complejos multiproteicos que inician la maduración de citoquinas proinflamatorias ejecutando programas celulares y se agrupan en varios grupos llamados inflamomas (5).

Las infecciones por coronavirus (SARS, MERS y SARS-CoV-2) han mostrado niveles elevados de IL-18 e IL-1 β a nivel sérico y tisular lo cual habla de activación del inflamo-

(1) Pediatra Puericultor, Inmunólogo Alergólogo, Presidente SVAAL, Hosp. Vargas de Caracas.

(2) Pediatra Puericultor, Inmunólogo Clínico, Alergólogo, Instituto de Inmunología Dr. Nicolás Bianco-UCV

Autor corresponsal:

Dr. Joselit Torres

Teléfono: (58) 424-5130497 / Correo: joselitortres@gmail.com

soma así como la codificación de dos tipos de viroporinas: proteína E y proteína 3a que son requeridas para replicación y virulencia del SARS-CoV y que son probablemente las responsables de la activación del inflammasoma (6, 7, 8). Esto ha sido evidenciado especialmente en macrófagos en los que hay aumento de iones K y oxígeno reactivo mitocondrial (9).

En modelos animales de la infección por SARS-CoV que han sido utilizados como ejemplo para explicar la patología del nuevo coronavirus (SARS-CoV2) se ha detectado afectación de células epiteliales de la vía aérea y alveolar, dendríticas y macrófagos entre otros evidenciándose en las células dendríticas, que la infección induce baja expresión de niveles de citoquinas antivirales como INF- α β , mayor expresión citoquinas inflamatorias como TNF e IL-6 y baja expresión de quimocinas inflamatorias como CCL3, CCL5, CCL2 y CXCL10 (10,11). De igual forma los macrófagos muestran niveles elevados de INF pero de aparición tardía al igual que muy baja expresión de HLA-DR que activa a los linfocitos, lo que junto a las células alveolares, que expresan grandes cantidades de CCL3, CCL5, CCL2 y CXCL10, contribuyen a disregular la respuesta innata en la infección por SARS-CoV (10).

En pacientes con infección severa se encontraron altos niveles de INF- γ , IL-1, IL-6, IL-12 y TGF β así como quimocinas (CCL2, CXCL10, CXCL9 e IL-8) en comparación con pacientes con infecciones no complicadas (11,12).

Estudios realizados en las epidemias de SARS y MERS mostraron que hay varios factores por los cuales progresa la enfermedad hacia una respuesta inflamatoria exacerbada:

- **RÁPIDA REPLICACIÓN VIRAL:** de hecho pareciera haber una alta correlación entre altos títulos del virus y la severidad de la enfermedad (10,13).
- **INFECCIÓN A NIVEL ALVEOLAR Y/O EPITELIO DE VÍA AÉREA:** los modelos animales muestran que hay una diferencia entre los virus respiratorios que solo afectan la vía aérea pero no el epitelio alveolar (neumocitos tipo I y II) ya que el coronavirus humano parece afectar a ambos tipos de células, en etapas tempranas solo el epitelio superior pero en ratones gravemente enfermos estaban afectados ambos epitelios (10).
- **RESPUESTA TARDÍA DEL INF:** el coronavirus humano codifica múltiples proteínas que antagonizan la acción del interferón por lo cual se retrasa o incluso se evade la respuesta innata que puede llevar a apoptosis de las células T resultando en una disregulación de la respuesta inflamatoria (13).
- **ACUMULACIÓN DE MACRÓFAGOS Y NEUTRÓFILOS:** Tanto estudios animales como humanos demostraron acumulación de células inflamatorias como macrófagos y neutrófilos en tejido pulmonar las cuales son la fuente predominante de una gran cantidad de citoquinas y quimocinas asociadas con casos fatales de infección (13).

Por otro lado, la respuesta inmune adquirida mediada por células T y B principalmente, es deficiente dado que los fac-

tores que llevan a su desencadenamiento (como HLA-DR) se encuentran bajos y los factores que inducen la apoptosis de los mismos como IL-6 y TNF- α están considerablemente altos (14). De hecho se han evidenciado en pacientes infectados niveles bajos de linfocitos CD4⁺ (cooperadores), CD8⁺ (citotóxicos), CD16⁺ CD56⁺ (Natural Killers) y CD19⁺ (Linfocitos B) en comparación con individuos sanos, lo cual habla de baja expresión de la respuesta adquirida y en consecuencia niveles bajos de inmunoglobulinas a nivel plasmático especialmente de IgG en comparación con IgA e IgM (14).

Sin embargo, la respuesta inmune adaptativa también juega un papel crucial en la infección por SARS-CoV-2; los mediadores proinflamatorios activan la respuesta inmune tipo Th1 (células T CD4⁺ y CD8⁺) y linfocitos B que causan una respuesta efectiva de anticuerpos específicos contra el virus (15). Los adultos infectados por SARS-CoV-2, especialmente aquellos con una enfermedad grave, generalmente presentan un recuento disminuido de linfocitos y linfocitopenia (16,17). En niños con SARS-CoV-2, los linfocitos de sangre periférica permanecen principalmente en el rango normal, lo que sugiere menos disfunción en la inmunidad (18). En niños sanos, esto podría estar relacionado con el hecho de que los linfocitos, especialmente los linfocitos NK, se encuentran constitucionalmente en mayor cantidad que los adultos sanos. El recuento de linfocitos es muy alto en los primeros meses de vida y disminuye en la infancia tardía y en la adolescencia. Además, los linfocitos podrían ser más altos en los niños, incluso, debido a la frecuencia infecciones virales experimentadas en la infancia, como resultado de un sistema inmune que se encuentra en un eterno estado de activación en los primeros años de vida (19).

Los bebés y los niños pequeños suelen tener un alto riesgo de ingreso a los hospitales debido a infecciones del tracto respiratorio con virus como el virus sincitial respiratorio y el virus de la gripe, por el contrario, los pacientes pediátricos con COVID-19, en general tienen síntomas más leves en comparación con los pacientes adultos mayores. La razón de esta diferencia entre niños y adultos sigue siendo difícil de aclarar. Un informe reciente sugiere la correlación entre la gravedad de COVID-19 y la carga viral (o la duración del período de eliminación del virus); los niños pueden tener menor carga viral (20).

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se identificó como el receptor funcional para SARS-CoV (21). El análisis estructural y funcional mostró que las espículas del SARS-CoV-2 también se unían a ACE2 (22,23). La expresión de ACE2 fue alta en pulmón, corazón, íleon, riñón y vejiga (24). La primera posibilidad es que el nivel de expresión de ACE2 puede diferir entre adultos y niños. Un estudio demostró que ACE2 se expresaba más abundantemente en células epiteliales ciliadas bien diferenciadas. El pulmón y las células epiteliales continúan desarrollándose después del nacimiento, existe la posibilidad de que la expresión de ACE2 sea menor en la población pediátrica (26,27).

La segunda posibilidad es que los niños tengan una respuesta cualitativamente diferente a la infección por el SARS-CoV-2 cuando se comparan con los adultos. Con el envejecimiento, la estimulación continua de antígenos y la involución tímica conducen a un cambio en la distribución del subconjunto de linfocitos T, de linfocitos T vírgenes a linfocitos T de memoria central, linfocitos T efectoras y linfocitos T de memoria efectoras (26).

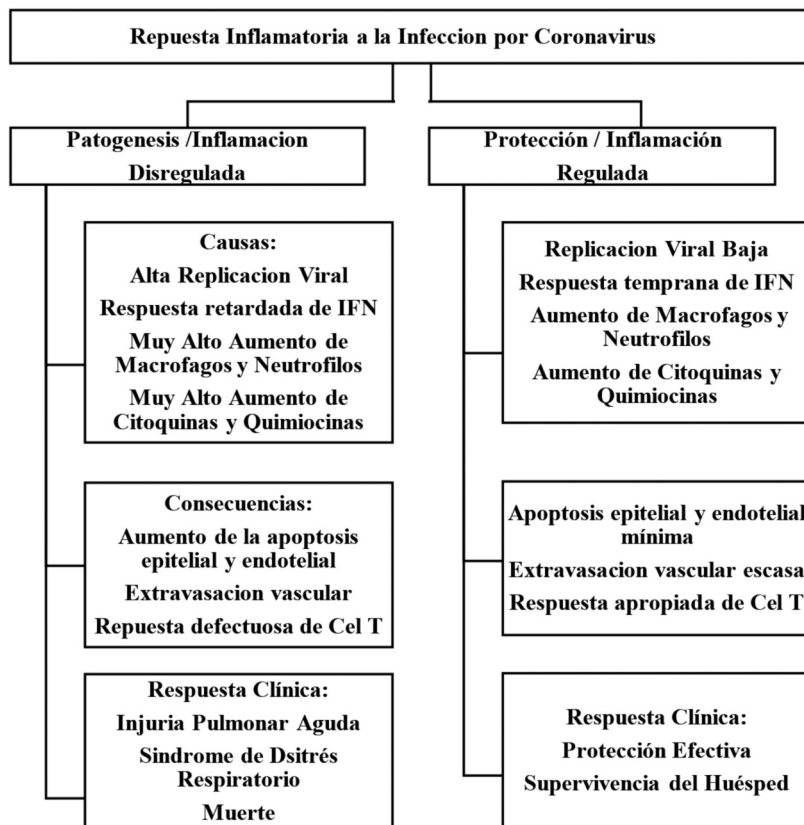
El envejecimiento está asociado con el aumento de las citocinas proinflamatorias que gobiernan las funciones de los neutrófilos y se han correlacionado con la gravedad del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). Hasta ahora no existe un modelo animal para el SARS-CoV-2, pero esperamos ver un modelo preclínico en el futuro.

Esta enorme cantidad de moléculas inflamatorias conocida como Tormenta de Citoquinas (10) trae varias consecuencias (Figura 1):

- Apoptosis epitelial y endotelial con extravasación vascular propiciada por el INF- $\alpha\beta$, INF- γ y TNF lo cual compromete la microcirculación pulmonar resultando en edema y luego hipoxia (27).
- Respuesta Celular T defectuosa causada por la apoptosis inducida por TNF que origina una respuesta inflamatoria descontrolada (28).

- Acumulación de macrófagos alternativamente activados y homeostasis tisular alterada: En pacientes con enfermedad severa se evidenció daño alveolar difuso con fibrosis de los espacios intersticiales y alveolares con hiperplasia de neumocitos así como infiltración perivascular de macrófagos, neutrófilos y fibroblastos alternativamente activados con depósitos de fibrina y consecuente colapso alveolar, todo esto como consecuencia de alteraciones en las señalizaciones intracelulares en células mieloides por las citoquinas inflamatorias (29,30). En consecuencia se altera el balance entre coagulación y fibrinólisis y se propicia una injuria pulmonar aguda (31).
- Síndrome de Distrés Respiratorio que es el causante primario de la muerte en pacientes con infección por coronavirus humano, propiciado por varias citoquinas inflamatorias como IL-6, IL-8, IL-1 β , especies de oxígeno reactivo y quimocinas así como por la proliferación epitelial con la consecuente remodelación tisular que lleva a fibrosis y la muerte (32,33).

Fig 1. Factores protectores vs patogénicos en infección por Coronavirus humano



Modificado de Channappanavar R, Perlman S (10)

REFERENCIAS

1. Farag N, Breitingner U, Breitingner H, El Azizi M. Viroporins and Inflammasomes: A key to understand virus-induced inflammation. *Int J Biochem C Bio* 2020; 122:105738
2. Bowie A, Unterholzner L. Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:911-922
3. Horner S. Activation and evasion of antiviral innate immunity by Hepatitis C virus. *J Mol Biol* 2014; 426: 1198-1209
4. Scott C, Griffin S. Viroporins: Structure, function and potential as antiviral targets. *J. Gen Virol* 2015; 96:2000-2027
5. Latz E, Xiao T, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13: 397-411
6. Chen I, Moriyama M, Chang M, Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol* 2019; 10: 50.
7. Lu W, Zheng B, Xu K, Schwarz W, Du L, Wong C et al. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus 3a protein forms an ion channel and modulates virus release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12540-12545
8. Castano-Rodríguez C, Honrubia J, Gutierrez-Alvarez J, DeDiego M, Nieto-Torres J, Jimenez-Guardeno J et al. Role of severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporins E, 3a and 8a in replication and pathogenesis. *mBio* 2018; 9.
9. Nieto-Torres J, Verdía-Baguena C, Jimenez-Guardeño J, Regla-Nava J, Castano-Rodríguez C. Severe acute respiratory syndrome coronavirus E proteins transports calcium ions and activates the NLRP3 in-

- flammasome. *Virology* 2015; 485: 330-339.
10. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017; S281: 629-630
 11. Cheung CY, Poon LL, Ng IH, Luk W, Sia SF, Wu MH et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol* 2005; 79: 7819-7826. [Citado: 22 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919935>
 12. Chien JY, Hsueh PR, Cheng WC, Yu CJ, Yang PC. Temporal changes in cytokine/chemokine profiles and pulmonary involvement in severe acute respiratory syndrome. *Respirology* 2006; 11: 715-722. [Citado: 22 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17052299>
 13. Davidson S, Maini M, Wack A. Disease-promoting effects of type I interferons in viral, bacterial and coinfections. *J Interf Cytokine Res* 2015; 35: 252-26. [Citado: 23 marzo 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4389918/>
 14. Gianmarellos-Bourboulis E, Netea M, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cel Host Microb* 2020; 27. [Citado 23 marzo 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.009>
 15. Medzhitov R, Janeway CA. Innate Immunity: Impact on the Adaptive Immune Response. *Curr Opin Immunol* 1997;9 (1):4-9. Doi: 10.1016/s0952-7915(97)80152-5
 16. Nicholls J, Poon L, Lee K, Ng W, Lai S, Leung C et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361 (9371): 1773-1778. Doi: 10.1016/s0140-6736(03)13413-7.
 17. Mahallawi W, Khabour O, Zhang Q, Makhdoum H, Suliman B. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile. *Cytokine* 2018; 104: 8-13. Doi: 10.1016/j.cyto.2018.01.025.
 18. Qing C, Yi-Ching C. SARS-CoV-2 infection in children: Transmission dynamics and clinical characteristics. *Formos Med Assoc.* 2020; 119(3):670-673. Doi: 10.1016/j.jfma.2020.02.009
 19. Tosato F, Buccioli G, Pantano G, Putti MC, Sanzari MC, Basso G et al. Lymphocytes Subsets Reference Values in Childhood, International Society for Advancement of Cytometry. *Cytoa* 2015; 87(1):81. Doi: 10.1002/cyto.a.22520 11; 58(0):E006.
 20. Yang L, Li-Meng Y, Lagen W, Tian-Xin X, Aiping L, Jia-Ming L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020. Published on line Mar 19 doi: 10.1016/S1473-3099(20)30232-2.
 21. Li W, Moore M, Vasilieva N, Sui J, Wong S, Berne M et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003; 426 (6965): 450-454. Doi: 10.1038/nature02145
 22. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao A. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020 Feb 17. Doi: 10.1016/j.bbrc.2020.02.071
 23. Walls A, Park Y, Tortorici M, Wall A, McGuire A, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Mar 9 doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058
 24. Letko F, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020. Feb 24: 1-8. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y
 25. Jia H, Look D, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol* 2005; 79(23): 14614-14621. doi: 10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
 26. Saule P, Trauet J, Dutriez V, Lekeux V, Dessaint J, Labalette M. Accumulation of memory T cells from childhood to old age: Central and effector memory cells in CD4+ versus effector memory and terminally differentiated memory cells in CD8+ compartment. *Mech Age Develop.* 2005; 127(3):274-281 DOI: 10.1016/j.mad.2005.11.001
 27. Herold S, Steinmueller M, Von Wulffen W, Cakarova L, Pinto R, Pleschka S et al. Lung epithelial apoptosis in influenza virus pneumonia: the role of macrophage-expressed TNF-related apoptosis-inducing ligand. *J Exp Med* 2008; 205 (13): 3065-3077
 28. Kim K, Zhao J, Auh S, Yang X, Du P, Tang H. Adaptive immune cells temper initial innate responses. *Nat Med* 2007; 13(10): 1248-1252
 29. Zornetzer G, Frieman M, Rosenzweig E, Korth M, Page C, Baric R. Transcriptomic analysis reveals a mechanism for a profibrotic phenotype in STAT1 knockout mice during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2010; 84(21): 11297-11309
 30. Page C, Goicochea L, Matthews K, Zhang Y, Klover P, Holtzman M et al. Induction of alternatively activated macrophages enhances pathogenesis during severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Virol* 2012; 86(24): 13334-13349
 31. Gralinski L, Ferris M, Aylor D, Whitmore A, Green R, Frieman M et al. Genome wide identification of SARS-CoV susceptibility loci using the collaborative cross. *PLoS Genet* 2015; 11(10): E1005504
 32. Drosten C, Seilmaier M, Corman V, Hartmann W, Scheible G, Sack S 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
 33. Jiang Y, Xu J, Zhou C, Wu Z, Zhong S, Liu J et al. Characterization of cytokine/chemokine profiles of severe acute respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(8): 850-857

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS ASOCIADAS A COVID-19 EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Yobelma Nassiff (1), Sonia Mantilla (2), Lourdes Rodríguez (3), Myriam Raquel González-Oviedo (3)

RESUMEN

COVID-19 es una enfermedad completamente nueva que está causando un enorme problema de salud pública. Dentro de la sintomatología conocida, se están presentando otras formas de manifestaciones atípicas, como una enfermedad dermatológica y sin ningún dato inicial de sintomatología respiratoria. Hasta el momento, las manifestaciones cutáneas relacionadas con la COVID-19 han sido descritas solamente en población adulta, los estudios en pediatría son escasos y sobre todo, poco ilustrados. Las lesiones que se están observando en la piel son variadas y van desde erupciones urticarianas a eritemas multiformes, vesículas, púrpura y lesiones similares a pernio, localizadas con una mayor presencia en los dedos de manos y pies. Venezuela no ha registrado ningún paciente con manifestaciones dérmicas como inicio del COVID-19.

La comunidad científica internacional investiga en una carrera contrarreloj cada detalle relacionado con la pandemia con el objeto de llevar a cabo estudios rigurosos del comportamiento de esta patología en piel. Se recomienda estar alerta ante cualquier manifestación cutánea en pacientes COVID-19 y la evaluación con el pediatra o dermatólogo.

Palabras clave: Pandemia, manifestaciones cutáneas, COVID-19.

CUTANEOUS MANIFESTATIONS ASSOCIATED WITH COVID-19 IN CHILDREN

SUMMARY

COVID-19 is a completely new disease that is causing a huge public health problem. Within the known symptomatology, other forms of atypical manifestation are occurring, such as a dermatological disease without any initial respiratory symptoms. Until now, cutaneous manifestations related to COVID-19 have only been described in the adult population, pediatric studies are few and, above all, poorly illustrated. The skin lesions are varied and range from urticarial eruptions to multiform erythema, vesicles, purpura and pernio-like lesions, localized fingers and toes. Venezuela has not registered any patient with skin manifestations as the start of COVID-19. The international scientific community investigates every detail related to the pandemic in a race against the clock in order to carry out rigorous studies of the behavior of this skin pathology. It is recommended to be alert to any skin manifestation in COVID-19 patients and evaluation with the pediatrician or dermatologist.

Key words: Pandemic, cutaneous manifestations, COVID-19

COVID-19 es una enfermedad nueva, que está causando estragos a la humanidad. En la escasa bibliografía publicada por lo apremiante de la pandemia, se ha visto que en la presentación clínica se puede tener otras formas de manifestación atípica, como una enfermedad dermatológica sin ningún dato inicial de sintomatología respiratoria. Las manifestaciones dermatológicas asociadas a COVID-19 son inespecíficas y variadas, en su mayoría auto resolutivas, no describiéndose relación de las mismas con la gravedad de la enfermedad (1).

En Italia en marzo pasado se reportó el primer caso de acroisquemia en un paciente pediátrico que hasta ese momento no presentaba síntomas de la enfermedad. Desde entonces

reportes de lesiones similares se suceden cotidianamente, llamando la atención que por lo general son niños y adolescentes sanos, sin patologías previas, con afección frecuente de pies y en ocasiones de manos, con lesiones en dedos, palmas y plantas, bien delimitadas, rojo purpúrico, que llegan a formar ampollas y costras, a veces dolorosas, que en dos semanas se resuelven espontáneamente sin dejar cicatriz (2). La primera investigación conocida sobre la relación entre el COVID-19 y las erupciones en la piel, la realizaron varios dermatólogos chinos que trataron a siete pacientes en Wuhan con lesiones cutáneas (1).

En el Hospital Alessandro Manzoni (Lombardía, Italia), en pacientes con coronavirus se detectaron afecciones en la piel. Los médicos empezaron a encontrar una relación entre las expresiones cutáneas y el virus. El dermatólogo Sebastiano Recalcati dirigió el estudio y recogió muestras de 88 pacientes y comprobó que 18 de ellos, 20,4 % desarrollaron manifestaciones cutáneas. De éstos, 8 pacientes mostraron estas manifestaciones durante su ingreso y 10 post-hospitalización (3).

Raúl de Lucas, jefe de dermatología pediátrica del Hospital de La Paz de Madrid y coordinador del Grupo espa-

-
- (1) Dermatólogo-Pediatra, Centro de Especialidades Calicanto, Maracay, Aragua.
 - (2) Dermatólogo-Pediatra, Adjunto al Departamento de Pediatría. Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá"- Cumaná, Sucre
 - (3) Pediatra Puericultor - Policlínica Sucre, Hospital Universitario "Antonio Patricio de Alcalá"- Cumaná, Sucre
 - (4) Dermatólogo-Pediatra, Clínica Well Care Medica, Madrid

Autor corresponsal
Dra. Yobelma Nassiff
Teléfono: (58) 424-3515331 / Correo electrónico: yobelmas@gmail.com

ñol de dermatología pediátrica, refiere que en niños y adolescentes se mantiene la misma proporción del 20 %, que uno de cada cinco pacientes infectados por coronavirus expresarían lesiones cutáneas, con énfasis en zonas acrales (4).

Es de hacer notar que hasta el 20/04/2020, Venezuela no ha registrado ningún paciente con manifestaciones dérmicas como inicio del COVID-19.

Las formas clínicas descritas en la bibliografía publicada sobre manifestaciones cutáneas observadas en pacientes positivos para COVID19 son:

- TIPO EXANTEMA O RASH ERITEMATOSO: indistinguible de otros rash por exantemas virales como el que se describe en el Dengue (Figuras 1 y 2). La literatura refiere un paciente hospitalizado en Tailandia, cuyo diagnóstico de ingreso fue Dengue y se trató del primer caso confirmado de coronavirus en ése país. El prurito es variable, y predomina en tronco; es la manifestación más frecuente según lo publicado (3,4,5).



Figura 1: Exantema o Rash



Figura 2: Exantema o Rash

- TIPO URTICARIA: Estas manifestaciones siguen en frecuencia, caracterizadas por la presencia de habones, eritema y dermatografismo (Figura 3 y 4). Se observa en el 1,4 % de pacientes COVID-19 prurito moderado a severo; aquí se presenta la controversia de que ésta forma clínica puede asociarse a drogas recibidas, ya que ésta es una las principales causas desencadenantes de urticaria en la población general (2,6).



Figura 3: Urticaria



Figura 4: Dermatografismo

- TIPO VARICELA: Vesículas de contenido cristalino o blanco lechoso, de tamaño y número variables, afectan con predilección el tronco, prurito de diversa intensidad (Figura 5,6).



Figura 5: Lesiones tipo Varicela



Figura 6: Lesiones tipo Varicela

Estas 3 manifestaciones antes descritas en COVID-19, se presentan en ése orden de frecuencia, ninguna tiene correlación con la severidad de la enfermedad y todas son autolimitadas (6).

- TIPO ERITEMA MULTIFORME: Lesiones eritematosas, papulares, que progresan a formas anulares en “diana” típicas (Figuras 7 y 8).



Figura 7: Eritema Multiforme



Figura 8: Eritema Multiforme

- TIPO LIVEDO RETICULARIS o NECRÓSIS: Son lesiones rojo-violáceas de patrón reticular, se observan mucho en recién nacidos por hipotermia, se debe a la interrupción del flujo sanguíneo en las arteriolas dérmicas por espasmos de etiología diversa como infecciones, secundaria a vasculitis (Figuras 9 y 10).



Figura 9: Livedo Reticularis

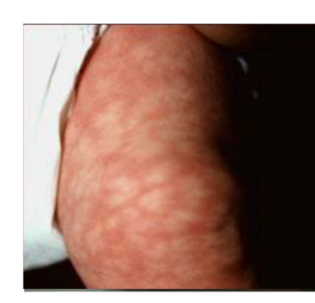


Figura 10: Livedo Reticularis

- LESIONES ACROISQUÉMICAS TIPO PERNIOSIS: Afecta a jóvenes en buen estado general, son máculas rojo purpúricas de diámetro variado, localizadas en manos y pies, pero predominan en los dedos. Al principio no afectan todos los dedos; se presentan de forma intercalada, son múltiples (promedio 3), pueden progresar a ampollas, costras y necrosis. Inicialmente no son dolorosas, frecuentemente simétricas. Otras localizaciones pueden ser

talones, palmas y plantas (Figura 11-14). Esta presentación clínica mejora de forma progresiva en la medida que el paciente supera el COVID-19, es autolimitada. Se debe hacer diagnóstico diferencial con vasculitis, déficit de proteína C y sepsis por meningococo (7).



Figura 11: Acroisquemicas-Perniosis



Figura 12: Perniosis



Figura 13: Perniosis



Figura 14: Perniosis

Es importante aclarar que las fotografías de las formas clínicas descritas en este trabajo son ejemplos que se observan en las patologías mencionadas. Sólo las figuras 15 y 16 corresponden a pacientes pediátricos positivos para COVID-19 (3).



Figura 15: Exantema maculopapular eritematoso



Figura 16: Exantema urticariforme

Se debe considerar que existen lesiones en piel secundarias a la condición previa del paciente, por ejemplo en un atópico, es lógico esperar que con el lavado frecuente de las manos con jabones (no Syndets), presenten xerosis o una dermatitis por contacto, éstas lesiones son pruriginosas y bilaterales, como es bien sabido, por el rascado estas lesiones son puerta de entrada para infecciones secundarias de cualquier naturaleza. Debido a los episodios de fiebre, no debe sorpren-

der la aparición de miliaria en sus 3 formas clínicas (cristalina, rubra, pustulosa).

Por el uso rutinario de la mascarilla hay exacerbación de proceso como acné, rosácea o dermatitis por contacto, cianosis si hay un distress respiratorio.

Recientemente se reportó hiperpigmentación generalizada en dos pacientes médicos (cardiólogo y urólogo), pertenecientes al equipo de choque del Hospital Central de Wuhan, quienes permanecieron en graves condiciones por tiempo prolongado; hipotéticamente se atribuye el cambio de pigmentación cutánea a los fármacos administrados (no precisados) y a las alteraciones hepáticas inducidas. (8)

A medida que avanza la pandemia se reportan nuevas asociaciones; Veena G. Jones y colaboradores reportaron el primer paciente pediátrico (femenino, 6 meses de edad) diagnosticado con Enfermedad de Kawasaki (EK) en asociación con COVID-19. Investigaciones han demostrado patógenos virales en pacientes que han expresado la EK, en su mayoría virus implicados en infecciones respiratorias como: rinovirus/enterovirus, parainfluenza, virus sincitial respiratorio, influenza, adenovirus y coronavirus humano (cepas 229E, HKU1, NL63, OC43) (9).

Hasta ahora no se han podido realizar afirmaciones sobre la etiología y fisiopatología de estas dermatosis en edad pediátrica debido a falta de estudios complementarios, biopsias, análisis moleculares y a la poca disponibilidad de pruebas que descarten o confirmen la infección por el SARS-CoV-2. Siendo necesario precisar si las manifestaciones cutáneas repercuten o no en el diagnóstico, evolución, tratamiento y pronóstico de la enfermedad (10).

LAS LESIONES DERMATOLÓGICAS PUEDE ESTAR EN RELACIÓN CON:

- Patologías previas (exacerbación de la enfermedad, tratamiento inadecuado o discontinuación del mismo, miedo a consultar o dificultad para acceder al sistema sanitario)
- Comorbilidades, descritas en varios casos sobre todo de etiología infecciosa viral y/o bacteriana
- Alteración de barrera cutánea y mucosas
- Dermatitis por contacto irritativo o alérgico
- Enfermedad ocupacional: reacciones acneiformes y/o seborreicas, miliaria rubra o pustulosa, hiperhidrosis, eczemas dolorosos, marcas por presión o fricción, producidas por uso de Equipos de Protección Personal o Universal (EPI) como overoles, mascarillas, gafas, pantallas protectoras faciales, gorros, guantes, lavado frecuente de manos
- En niños el lavado frecuente de manos, uso de jabones, antisépticos, desinfectantes, también alteran el manto lipídico y función de barrera, microbioma y pH cutáneo. Además su piel es más sensible al uso de instrumental, equipos médico-quirúrgicos y a cualquier indumentaria para protección personal existente en el imaginario urbano (bolsas plásticas, gomas, materiales sintéticos)

- Estado inmunitario y su respuesta: puede haber afectación de la piel de forma indirecta debido a la reacción inmunitaria del organismo contra el virus, hasta respuestas exageradas como la descrita “tormenta de citoquinas”
- Reacciones a medicamentos: idiosincráticas, efectos secundarios y/o adversos. Los antibióticos, antivirales e inmunomoduladores, son los más utilizados e implicados en reacciones cutáneas generalizadas (11).
- Mecanismo fisiopatológico del SARS-CoV-2: por probable afectación del endotelio vascular (endotelitis/vasculitis) en prácticamente todos los órganos y sistemas, como consecuencia directa de la participación viral (cuerpos virales observados en tejidos) y por la respuesta inflamatoria del huésped, además de la inducción de apoptosis y piroptosis que contribuirían al daño vascular y a la microtrombosis (12).
- En países como Venezuela con condiciones socioeconómicas de pobreza casi extrema, es frecuente el uso y aplicación de preparados caseros a base de agua de hierbas/plantas, cataplasmas y emplastos que propician la aparición de dermatitis con características variadas
- Situación de estrés.

LABORATORIO

En los pacientes con lesiones que sugieren compromiso isquémico se deben solicitar estudios de coagulación e inmunológicos para establecer diagnóstico diferencial (PT, PTT, plaquetas, anticuerpos anticardiolipinas, anti beta-2-glicoproteínas, crioglobulinas, productos de degradación del fibrinógeno y dímero D). En una serie presentada en China de 7 pacientes reportaron éstas dos últimas pruebas de laboratorio elevadas pero la totalidad de ellos estaban recibiendo tratamiento con heparina (13). La biopsia se planteará en los casos en que la clínica y el laboratorio no aclaren el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO

Para precisar el diagnóstico, con el menor margen de error posible, hará falta la revisión exhaustiva de antecedentes, patologías asociadas, medicación previa, analítica, biopsias de piel, estudios moleculares, así como la experiencia del dermatólogo pediatra y la integración de pediatras con el equipo de salud.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con erupciones cutáneas fébriles de etiología viral (den-gue, zika, parvovirus, coxsackie, enterovirus, sarampión, rubéola), erupciones medicamentosas generalizadas, pernio-sis, dermatitis de contacto irritativas o alérgicas, dermatosis vas-culíticas inmunomediadas, enfermedad de Kawasaki, discrasias sanguíneas, entre otras.

TRATAMIENTO

La mayoría de las lesiones desaparecen en el transcurso de dos semanas sin dejar cicatrices ni ameritar tratamiento es-

pecífico. Solo aquellos pacientes que refieran picor o dolor pudieran beneficiarse con tratamiento sintomático bajo la supervisión y seguimiento del dermatólogo pediatra. Las cremas reparadoras cutáneas favorecen la recuperación de la epidermis al propiciar un ambiente relativamente húmedo favoreciendo así el proceso de cicatrización, disminuyendo el prurito y evitando la formación de costras.

Debe mantenerse el correcto cuidado de la piel, baño diario con agua a temperatura ambiente, sustitutos de jabón, aplicar humectantes rutinariamente, así como cremas protectoras contra radiación ultravioleta, mal llamadas “protectores solares”, toda vez que no solo el sol es productor de este tipo de radiación. Ambiente fresco, ropa holgada, preferiblemente de algodón, son recomendaciones rutinarias en pacientes pediátricos.

SINTOMÁTICO: Emolientes, lociones anti-pruriginosas y anti-histamínicos. En los casos de acroisquemia, evitar el frío, cuando se requiera el uso de heparina se recomienda utilizar la de bajo peso molecular, y la aplicación de esteroides tópicos es controversial.

RECOMENDACIONES

No acudir a los centros de salud a demandar pruebas de COVID-19 por la aparición de lesiones en piel, porque son inespecíficas, se aconseja la evaluación previa con el pediatra o dermatólogo, en el consultorio o en línea.

El Grupo de trabajo de Dermatología Pediátrica en respuesta a COVID-19, PDCRTF por sus siglas en inglés (Pediatric Dermatology COVID-19 Response Task Force) compuesto por 37 expertos dermatólogos pediatras, recomienda que pacientes que reciben inmunosupresores y tienen exposición familiar a COVID-19 o dan positivo para infección aguda deberían suspender temporalmente los medicamentos sistémicos y biológicos, exceptuando los corticoides que puedan requerir una disminución gradual. Considerando la poca evidencia disponible, debe sopesarse riesgo beneficio siempre en consenso con el equipo médico y familiares del paciente (14).

TELEDERMATOLOGÍA

Es imprescindible y prioritaria la modernización y adecuación de los servicios sanitarios para que la tele dermatología sea implementada de manera rutinaria, lo que permitirá la evaluación por especialistas dermatólogos pediatras, sin importar ubicación geográfica nacional o foránea, incluso si el paciente se encuentra recluido en unidades de terapia intensiva (15). Hay que mantener la buena práctica clínica y prevención observando el distanciamiento personal y disminuyendo el riesgo de consultas y hospitalizaciones innecesarias. Si bien hace varios años ya se habían implementado las consultas “on line”, esta pandemia por la alta transmisibilidad del virus, ha acelerado el proceso y cambiado el curso de la historia en el proceder o acto médico (16).

REFERENCIAS

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 19 in China. *N Engl J Med.* 2020; 1-30. [Citado el 16 de abril 2020] Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
2. Mazzotta F, Troccoli T. Monday's case. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. *Dermatologia Pediatrica, Bari.* [Citado el 24 de abril 2020] Disponible en: <https://www.fip-ifp.org/wp-content/uploads/2020/04/acroischemia-ENG.pdf>
3. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; DOI 10.1111/jdv.16387
4. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for Dengue. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82(5):e177. [Citado el 16 de abril 2020] Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(20\)30454-0/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(20)30454-0/fulltext)
5. Qui H, Wu S, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidermological features of 36 children with coronavirus-19 in Zhejiang, China. An observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020; 1-8. [Citado el 16 de abril 2020] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352081720300398>
6. Arias S. Manifestaciones cutáneas más frecuentes COVID-19. 2020. Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada, España [Citado 16 abril 2020] Disponible en: <https://www.ideal.es/granada/dermatologos-granada-analizan-20200418195607-nt.html>
7. Morey-Olivéa M, Espiaua M, Mercadal-Hallyb M, Lera-Carballo E, García-Patosd V. Cutaneous manifestations in the current pandemic of coronavirus infection disease (COVID 2019) ANPEDI 2847. DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.anpedi.2020.04.013>.
8. Mazzotta F, Troccoli T. Monday's case. Acute acro-ischemia in the child at the time of COVID-19. [Citado el 16 de abril 2020] Disponible en: <https://www.fip-ifp.org/wp-content/uploads/2020/04/acroischemia-ENG.pdf>.
9. Jones V, Mills M, Suarez D, Hogan C, Yeh D, Segal J et al. COVID-19 and Kawasaki disease: novel virus and novel case. *Hosp Pediatr* 2020; doi: 10.1542/hpeds.2020-0123 DOI: 10.1542/hpeds.2020-0123. [Citado 24 abril 2020] Disponible en: <https://hosppeds.aapublications.org/content/hosppeds/early/2020/04/06/hpeds.2020-0123.full.pdf>.
10. Rujittika M, Viroj W. COVID-19 and Cutaneous manifestations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* First published: 15 April 2020 <https://doi.org/10.1111/jdv.16483>. [Citado 24 abril 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jdv.16483>.
11. Lee CH. Role of dermatologists in the uprising of the novel corona virus (COVID-19): Perspectives and opportunities. *Dermatol Sin* 2020;38:1-2. DOI 10.4103/ds.ds_5_20 [Citado 24 abril 2020] Disponible en: <http://www.dermisnica.org/article.asp?issn=10278117;year=2020;volume=38;issue=1;page=1;epage=2;aualast=Lee>
12. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. Publicado: abril 20, 2020. [Citado el 16 de abril 2020] Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
13. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. 2020; Mar 28;41(0):E006. [Citado el 16 de abril 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32220276>
14. Reynolds SD, Mathur AN, Chiu YE, Brandling-Bennett HA, Pope E, Siegel M, et al. Systemic Immunosuppressive Therapy for Inflammatory Skin Diseases in Children: Expert-Consensus-Based Guidance for Clinical Decision Making During the COVID-19 Pandemic. April 2020 [Citado el 23 de abril 2020] Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pde.14202>
15. Lee CH. Role of dermatologists in the uprising of the novel corona virus (COVID-19): Perspectives and opportunities. *Dermatol Sin* [serial online] 2020;38:1-2. [Citado 22 de abril 2020] Disponible en: <http://www.dermisnica.org/text.asp?2020/38/1/1/279607>
16. Gisondi P, Piaserico S, Conti A, Naldi L. Dermatologists and SARS-CoV-2: The impact of the pandemic on daily practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020 Apr 22. [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/jdv.16515.

NUTRICIÓN PEDIÁTRICA EN EL MARCO DE COVID-19

Livia Machado (1), Jhonny Marante Bethencourt (2), Mariana Mariño Elizondo (3)

RESUMEN

COVID-19, la enfermedad causada por el nuevo coronavirus, se ha convertido en una gran amenaza a la humanidad a nivel mundial. La influencia de esta pandemia en la nutrición infantil y la ingesta dietética está siendo estudiada. En este artículo se destaca el papel de los nutrientes en la respuesta del sistema inmunitario ante la enfermedad viral y las recomendaciones de alimentación para la embarazada y la población pediátrica ante la COVID-19 y durante el confinamiento en el hogar, con el fin de aminorar los riesgos de malnutrición por déficit o exceso. Sin dejar de acotar las condiciones de la población venezolana actual y el riesgo del deterioro del estado nutricional y de inseguridad alimentaria nacional como consecuencia de esta pandemia.

Palabras clave: COVID-19, nutrición infantil, malnutrición

PEDIATRIC NUTRITION DURING COVID-19

SUMMARY

COVID-19, a disease caused by a new coronavirus, has become a major global human threat. The influence of this pandemic on child nutrition and dietary intake is being studied. In this article we highlight the role of nutrients in the immune system in the face of viral disease and the recommendations for diet for pregnant women and pediatric population in the face of COVID-19, and during home confinement, in order to reduce the risks of malnutrition due to deficit or excess. Without limiting the conditions of the current Venezuelan population and the risk of deterioration of nutritional status and national food insecurity as a consequence of this pandemic.

Key words COVID_19, Child Nutrition, malnutrition

INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 puede afectar la atención de las enfermedades crónicas, por el gasto en salud que ocasiona. El COVID-19, no causa malnutrición en forma directa, pero puede producir desnutrición, sobre todo si la enfermedad es prolongada o requiere hospitalización, es fundamental una adecuada evaluación del estado nutricional del paciente en el momento de su evaluación inicial, con el fin de corregir las alteraciones nutricionales que presente y evitar complicaciones (1-6).

SITUACIÓN EN VENEZUELA

La pandemia del COVID-19 llega a Venezuela, con una población que vive una crisis humanitaria con elevada inseguridad alimentaria. En Venezuela, según el último informe del Programa Mundial de Alimentos (WFP por sus siglas en inglés) se establece que 2,3 millones de personas presenta inse-

guridad alimentaria severa. Se estima que una de cada tres personas en Venezuela (32,3%) está en inseguridad alimentaria y necesita asistencia. Siendo más afectada la población más vulnerable, principalmente la población infantil con desnutrición primaria, niños menores de 5 años, mujeres embarazadas o lactando, enfermos y adultos mayores (7). El 70% de la población venezolana ya presentaba antes de la pandemia un subconsumo alimentario, más del 60% no recibe el aporte de energía y proteínas que amerita. El sueldo básico mensual no permite adquirir ni siquiera el 25% de los requerimientos familiares, según el último informe de la Encuesta Nacional de Condiciones de Vida (ENCOVI) (8).

Actualmente la situación de la pandemia por COVID-19, podría empeorar la crisis socio económica en el país, disminuyendo la ayuda a la población necesitada y en riesgo por las Organizaciones no Gubernamentales (ONG) y organizaciones gubernamentales. El gasto en salud es muy elevado a nivel mundial por la severidad y elevado contagio del COVID-19, lo cual puede llevar a una disminución de la ayuda en los programas humanitarios del exterior. Las Agencias humanitarias por la pandemia a nivel mundial, han reducido su atención poblacional a acciones mínimas, por lo cual se están diseñando estrategias para minimizar el daño nutricional, como llevar comida a los hogares, ofrecer un aporte en efectivo a las familias afectadas, entre otros (9,10). En países donde existe una alta prevalencia de desnutrición y deficiencias de micronutrientes (anemia) como en Venezuela,

-
- (1) Pediatra Especialista en Nutrición Clínica. Presidente del Capítulo de Crecimiento, Desarrollo y Nutrición de la SVPP
 (2) Pediatra Nutrólogo Clínico. Hospital Pediátrico “Dr Elías Toro”
 (3) Pediatra Especialista en Nutrición Clínica Pediátrica. Gerente de Salud Centro de Atención Nutricional Infantil Antímamo “CANIA”

Autor corresponsal
 Dra. Livia Machado
 Teléfono: (58)414-3245826 / Correo: draliviamachado@gmail.com

se recomienda suplementar a los pacientes en riesgo, promover medidas de educación a la población con énfasis en hábitos y conductas de alimentación adecuadas mejorando las condiciones de vida (10).

COVID-19 Y SUS REPERCUSIONES NUTRICIONALES EN NIÑOS

Es importante recordar que la integridad del estado nutricional contribuye de manera significativa a proteger al niño frente al contagio y durante la convalecencia asociada con cualquier tipo de proceso inflamatorio, incluida la infección por COVID-19 (11).

ESTADO NUTRICIONAL Y SUSCEPTIBILIDAD A LA INFECCIÓN

Se conoce que la desnutrición deteriora la respuesta inmune y se asocia con atrofia generalizada de los tejidos linfoides (timo, el bazo, las amígdalas, las placas de Peyer y los ganglios linfáticos), lo que conlleva a una deficiencia en la respuesta inmune y a susceptibilidad incrementada a patógenos, reactivación de infecciones virales y desarrollo de infecciones oportunistas (12).

También, en la desnutrición se presenta alteración en las membranas de las mucosas con cambios en la flora bacteriana y deterioro de la función protectora contra infecciones en el tracto respiratorio, gastrointestinal y urinario (13).

En la desnutrición resulta más afectada la respuesta inmune celular (14). Se presenta una reducción significativa en la proliferación de linfocitos T, además de una inversión de la proporción de linfocitos TCD4 colaboradores, TCD8 citotóxicos, comparable con estados de inmunodeficiencia (15).

En cuanto a los mecanismos inespecíficos de protección del hospedero como la piel, las mucosas, el sistema del complemento y la fagocitosis, se ha descrito una actividad deficiente de estos componentes de la inmunidad natural (16).

De igual modo, la obesidad se ha identificado como un factor de riesgo independiente para múltiples marcadores de severidad, incluyendo hospitalización, admisión en unidad de cuidados intensivos y muerte posterior a una infección (17).

La obesidad se asocia con una reducción del volumen pulmonar total, hipertrofia del paladar blando y úvula, estenosis laringotraqueales, disminución de la expansión torácica y aumento de los depósitos de grasa que pueden llevar a trastornos respiratorios, los cuales en grados extremos, ocasionan el síndrome de apnea del sueño (18).

Adicionalmente se ha planteado que el exceso de masa grasa lleva a una desregulación en la producción de productos endógenos del tejido, los cuales a menudo presentan propiedades proinflamatorias, como por ejemplo TNF- α , IL-6, resistina, leptina, óxido nítrico y MCP-140. Además, el crecimiento excesivo del tejido adiposo lleva a la inhibición en la secreción de productos antiinflamatorios, como la adiponec-

tina (19). Este estado proinflamatorio puede modificar las defensas del huésped y conlleva un remodelamiento de la inmunidad adaptativa e innata: existe infiltración de células del sistema inmune innato dentro del tejido adiposo, específicamente macrófagos, que presentan un fenotipo activado (M1), un cambio en la población de linfocitos dentro del tejido (de TCD4 a TCD8) y fuera de él (18).

También, se ha descrito que la exposición crónica a proteínas proinflamatorias derivadas del tejido adiposo puede derivar en una desensibilización de células inmunes a estímulos proinflamatorios durante una infección (20).

Estas observaciones sugieren que tanto la obesidad, como la desnutrición pueden resultar efectivamente en un menoscabo de la defensa del huésped, relacionando este hecho con un aumento del riesgo de contraer infecciones (20).

MICRONUTRIENTES E INFECCIÓN

Existen evidencias sobre el efecto que tienen algunos nutrientes para el desarrollo y correcto funcionamiento del sistema inmunológico (6).

Minerales como el hierro, manganeso, níquel, cobre y cobalto están íntimamente relacionados con la regulación tanto de la sensibilidad innata como de las defensas de huésped frente a la invasión patógena; también se ha descrito que antioxidantes como el selenio y compuestos como el resveratrol y los flavonoides pueden neutralizar radicales libres que causan un estado de estrés oxidativo y que además tienen un potencial efecto antiviral (21,22).

La vitamina A y los betacarotenos, vitamina D, vitamina E, zinc, que participan en la diferenciación y activación correcta de células capaces de defender de la infección. Así mismo, las vitaminas C y E, actúan tanto en el correcto desarrollo y proliferación celular, como a través de su acción antioxidante (23).

De la misma manera, los ácidos grasos poliinsaturados y los polifenoles ejercen efectos importantes en el sistema inmune, ya que modulan la actividad de las diferentes células inmunes y determinan en gran medida el desarrollo y desenlace de la enfermedad (23,24).

COVID-19 Y AFECTACIÓN NUTRICIONAL

El COVID-19 es una patología de tipo agudo. Por esta razón, la presencia de signos clínicos de deficiencias nutricionales es menos probable en el corto plazo; sin embargo, como es una enfermedad que puede agravarse es posible que la deficiencia nutricional se presente en la medida que la situación clínica del paciente se deteriora (11).

Los datos sugieren que los casos pediátricos de COVID-19 pueden ser menos graves que en adultos y que los niños pueden experimentar síntomas diferentes a los observados en los adultos (2,4).

La mayoría de la población infantil sintomática inicia con

fiebre, tos seca, dificultad respiratoria y odinofagia. Con menor frecuencia se describe diarrea, vómitos y obstrucción nasal (25). En niños no se han reportado alteraciones del olfato y/o gusto. Son estos síntomas que acompañan a los niños con infección por SARS CoV-2 los factores que pueden afectar la ingesta de alimentos y resultar en alteraciones nutricionales agudas (26,27).

ALIMENTACIÓN Y COVID-19

El estilo de vida saludable mantenido en el tiempo, incluida una alimentación equilibrada contribuye al funcionamiento de defensa del sistema inmunológico ante agresores externos. No hay evidencia científica sobre la existencia de alimentos específicos que ayuden a combatir el Sars-Cov-2, lo que sí está demostrado es el efecto de algunos nutrientes en el desarrollo y correcto funcionamiento del sistema inmunológico como lo son la vitamina A, betacarotenos, C, D, E, zinc, selenio, ácidos grasos poliinsaturados y polifenoles (6).

No existen recomendaciones específicas de suplementación de micronutrientes en el manejo y prevención de la Covid-19, aunque potenciales intervenciones nutricionales podrían estar centradas en vitaminas A, D, E, C, vitaminas del complejo B, ácidos grasos poliinsaturados omega-3, selenio, zinc y hierro (28).

Las recomendaciones dietético-nutricionales para los distintos grupos de edad deben estar alineadas con las recomendaciones nacionales (29) e internacionales de Alimentación del lactante y niño pequeño en contextos habituales (30) y de emergencia (31) y con el código de comercialización de sucedáneos de leche humana (32).

El manejo dietético nutricional de los pacientes con COVID-19 debe ser ajustado a la condición clínica del paciente, considerando que la mayoría de los pacientes presenta formas leves de la enfermedad, la alimentación vía oral será la más utilizada. Es importante considerar que el requerimiento calórico e hídrico se verá incrementado por la presencia de fiebre, de igual modo la energía de catabolismo por la infección viral debe ser considerada en aquellos casos de sintomatología moderada y grave.

El mantenimiento del estado de hidratación adecuado es primordial en todos los pacientes, prefiriendo siempre el agua como fuente de hidratación.

EMBARAZADAS: el aporte de nutrientes debe promover una respuesta inmune adecuada ante la infección viral y garantizar el crecimiento fetal. La alimentación debe seguir las recomendaciones generales en casos de mujeres sin alteración del estado nutricional y en caso contrario, se requerirá una evaluación individual para establecer el plan de alimentación. Considerando el estado de inmunosupresión que caracteriza al embarazo (33) aunado a un estado proinflamatorio del primer y tercer trimestre, tiene sentido incluir alimentos que apoyen al sistema inmunológico y atenúen la respuesta inflamatoria (6).

RECIÉN NACIDOS, LACTANTE Y NIÑO PEQUEÑO: La protección, la promoción y el apoyo a una alimentación adecuada de lactantes y niños pequeños es una acción crítica que debe mantener el equipo de salud incluso en el contexto de COVID-19 especialmente en las poblaciones más vulnerables.

Recién nacidos hijos de madre con sospecha o positiva para COVID-19: ante la evidencia limitada de ausencia de transmisión del virus a través de la leche materna y considerando los beneficios de la misma en contraposición de los riesgos de contraer la enfermedad, las recomendaciones de contacto piel con piel, lactancia materna temprana (en la primera hora de vida) y alojamiento conjunto se mantienen para este grupo de pacientes, conjuntamente con la puesta en práctica todas las medidas higiénicas para reducir el contagio persona-persona (33-37).

Lactantes hijos de madre con sospecha o positiva para COVID-19 en aislamiento domiciliario, deben continuar recibiendo lactancia materna con estricto cumplimiento materno de lavado frecuente de manos, limpieza de superficies, etiqueta respiratoria y distanciamiento social. Si la condición de salud materna no permite la lactancia directa, la madre debe extraerse la leche manteniendo el uso de mascarilla y lavado previo de las manos, la leche extraída debe ser administrada por un cuidador sano con cucharita o taza (10, 34, 37,38). Si la condición de salud no permite la extracción de la leche materna y no se dispone de donación de leche humana o nodriza, debe proporcionarse un sustituto de leche humana (10).

Si la alimentación es artificial y/o ya se inició la alimentación complementaria, se recomienda limitar el número de cuidadores encargados de la alimentación del niño, los cuales deben cumplir todas las recomendaciones de higiene antes, durante y después de cada comida. Los utensilios para cada comida: plato, taza y cubierto debe ser de uso individual.

Se debe aconsejar a las madres, que mantengan la lactancia materna en caso de que el recién nacido, lactante o niño pequeño sea sospechoso o positivo para COVID-19 (10).

En un escenario de pandemia, la ayuda alimentaria es de gran importancia para atender a toda la población, pero puede incluir donaciones no apropiadas como sucedáneos de leche materna, biberones y tetinas, los cuales ponen en riesgo la salud y vida de los niños, obstaculizando la lactancia materna y aumentando en riesgo de enfermedades infecciosas (36). La provisión de alimentos nutritivos o suplementos de vitaminas y minerales siempre debe ir acompañada de mensajes, asesoramiento y apoyo adecuados para la alimentación de lactantes y niños pequeños.

NIÑOS Y ADOLESCENTES: la interrupción de clases y el cierre de los centros de educación tiene un impacto negativo no solo en el derecho a la educación, afecta también el derecho a una alimentación adecuada (39). Del mismo modo, las medidas de confinamiento en casa han dificultado las actividades de comedores comunitarios y otras iniciativas implementadas para mitigar la situación alimentaria y nutricional de los niños y adolescentes del país. La comida o merien-

da que entrega estos programas contribuye con una parte significativa del requerimiento nutricional diarios o incluso en algunos casos puede ser la única comida que realicen.

Dentro de las recomendaciones dietético-nutricionales se debe considerar la selección saludable de alimentos con la inclusión de alimentos de alto valor nutricional, como legumbres, leche, huevos, frutas y verduras, evitando productos con bajo contenido nutricional con alto aporte de azúcar, sal y grasas saturadas (39) e incorporación de prácticas de sustitución de alimentos y cocina de aprovechamiento.

ASPECTOS RELEVANTES A CONSIDERAR

-Ofrecer 5 comidas al día (desayuno, almuerzo, cena y dos meriendas) en horarios fijos y adecuados.

-Ofrecer fruta en trozos y vegetales en ensaladas al menos 3 y 2 veces al día, respectivamente. Preferir frutas y vegetales de estación que son más disponibles y menos costosas.

-Incluir grasas en las comidas y meriendas: aceite, aguacate, mayonesa, margarina y maní. Esto mejora el aporte calórico de las comidas y contribuye con los requerimientos de ácidos grasos esenciales.

-Los alimentos de origen animal deben estar presentes en desayuno, almuerzo y cena, en caso de no disponer de ellos, sustituirlos por la combinación de 1 /2 taza de cereal cocido (arroz blanco, maíz, trigo, avena), 2/3 de taza de leguminosas cocidas (frijol, caraotas, lentejas, soya, etc.) y utilizar una cucharadita de queso blanco rallado (40).

-Una vez culminada la lactancia materna a los 2 años o más se debe ofrecer entre uno y dos vasos de leche al día.

ATENCIÓN DE PACIENTES CON DESNUTRICIÓN

La atención de pacientes con desnutrición en consultas ambulatorias, centros de recuperación nutricional abiertos o cerrados y programas comunitarios deben hacer ajustes de sus esquemas de atención implementando protocolos simplificados de tratamiento, supervisión remota y entrenamiento de trabajadores comunitarios en salud en el tratamiento del paciente desnutrido sin complicaciones en comunidad, todo esto aunado a la entrega de mensajes clave en COVID-19 (41). La reducción de la frecuencia de los controles de seguimiento, la entrega domiciliar de alimentos terapéuticos, micronutrientes y kit de higiene, la simplificación en la dosificación de tratamientos nutricionales e indicadores antropométricos a usar, son algunas de las adaptaciones que en la pandemia de COVID-19 se pueden implementar (41).

ALIMENTACIÓN DURANTE LA CUARENTENA: SEGURIDAD ALIMENTARIA

Durante una pandemia de una enfermedad infectocontagiosa, la malnutrición primordialmente por déficit y también

por exceso, puede aumentar el riesgo a sufrir la enfermedad y padecer mayor cantidad de complicaciones (42). Es fundamental que la población en riesgo reciba información nutricional y se garantice mantener un acceso adecuado a los alimentos, cubriendo las necesidades poblacionales. No hay evidencia que algún alimento pueda prevenir o ayudar a evitar las complicaciones. Recomendar la utilización de alimentos especiales como medidas preventivas, podría propiciar la disminución de las medidas de bioseguridad en la población e incrementar el riesgo al contagio.

Durante la pandemia COVID-19, la Organización Mundial de la Salud recomendó minimizar la exposición de la población al virus, por lo cual muchos países a nivel mundial dictaron medidas regulatorias, con el fin de que las familias permanecieran en el hogar. La educación nutricional de los padres o del cuidador y el nivel socioeconómico del grupo familiar durante la pandemia, serán claves en las consecuencias sobre el estado nutricional de la población pediátrica, inclusive el crecimiento sobre todo en los niños menores de dos años). Muchos niños pueden ameritar el cambio de alimentación o del cuidador, ya que es una enfermedad de alto contagio, con una mayor posibilidad de afectación en los adultos, lo cual podría incrementar el riesgo a malnutrición en la población infantil (10). Por lo cual se sugiere realizar un tamizaje nutricional a toda la población infantil, o en su defecto a la escolar, al reiniciar las actividades post pandemia.

Se recomienda evaluar a la población en riesgo y de ser posible garantizar una suplementación de sus requerimientos energéticos, proteicos, vitaminas y minerales, ofreciendo vegetales y frutas (ricos en vitamina A, Zinc). Es fundamental garantizar la exposición diaria a la luz solar 10 a 15 minutos, con el fin de disminuir el riesgo al déficit de vitamina D y mejorar la función inmunológica.(42). Se debe mantener una ingesta apropiada de agua potable en casa, con el fin de mantenerse hidratado.

Durante el confinamiento en el hogar, es fundamental minimizar los hábitos de alimentación inadecuados, con el fin de evitar el incremento de enfermedades sobrevenidas, como la malnutrición por exceso. Se sugiere una dieta balanceada, que incluya todos los grupos de alimentos; con énfasis ingesta de frutas, vegetales (por lo menos una vez al día de diferentes colores), carbohidratos integrales y granos y proteínas de alto valor biológico. Se debe tratar de consumir los alimentos en horarios establecidos y en familia. Si el acceso a los alimentos frescos es difícil, es importante sustituirlos por productos envasados que no contengan elevadas cantidades de carbohidratos simples, grasas saturadas y sal.

Es importante minimizar el consumo de bebidas envasadas y de alimentos ultra procesados ricos en carbohidratos simples, grasas saturadas y con poco aporte de vitaminas y minerales. También la falta de actividad física, el aumento de las horas de sedentarismo y tiempo en pantalla, incrementan el riesgo a la pérdida de masa magra y al aumento de la grasa corporal. Tratar de comer por lo menos una vez al día con su

familia e involucrar a los niños en la preparación de los alimentos.

Es fundamental que las recomendaciones de alimentación, así como las medidas de bioseguridad y de actividad física durante la pandemia del COVID-19, sean incorporadas a las recomendaciones dictadas por las escuelas a través de la web o redes sociales.

El coronavirus no se transmite por alimentos, pero éstos pueden ser un vehículo de transmisión, por lo cual es fundamental que el cuidador siga las normas de higiene para el aseo y preparación de los alimentos (43).

En las ciudades probablemente se tenga una mejor accesibilidad, disponibilidad y calidad alimentaria, lo que ofrece una mayor seguridad alimentaria. En áreas de difícil acceso se recomienda la utilización de alimentos enlatados o deshidratados por su mayor preservación podría ser útil.

El miembro del grupo familiar que le corresponda buscar los alimentos para el hogar debe cumplir las medidas de protección recomendadas por la OMS (44), como el aseo de las manos, seleccionar y empacar lo alimentos, cumplir el distanciamiento social. Al llegar al hogar, lavar cuidadosamente con abundante agua corriente (bajo el chorro de agua) o con un cepillo los alimentos frescos que no se cocinarán antes de comer, se desconoce la efectividad de otros desinfectantes contra el virus: Los productos perecederos deben ser refrigerados o congelados inmediatamente. Algunas frutas o vegetales pueden ser almacenados picados y congelados. Es importante separar los alimentos crudos de los cocidos para evitar la contaminación. Se recomienda cocinar o preparar los alimentos en el hogar con el fin de evitar la compra de alimentos elaborados en sitios que no cumplan las normas de seguridad alimentaria (45).

REFERENCIAS

- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 73. Geneva 2020. [pagina web en Internet]. [actualizado March 28; Citado 08 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
- Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics* 2020. E pub March 16, 2020. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702>
- Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz-Santaefemia F, Otheo E, Moraleda C, et al. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr*. Published online April 8, 2020. doi:10.1001/jamapediatrics.2020.1346
- Centers for Disease Control and Prevention, COVID-19 Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12–April 2, 2020. Response Team 422 *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:422–426. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6914e4>
- Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang Z. Novel coronavirus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. *JAMA*. Published online February 14, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2131
- Salinas A, Zarco A, Martínez A, Bernal A, Arellano A, González A, et al. Atención y recomendaciones de alimentación y nutrición en COVID-19. México. *Conexión Nutrición*. 2020; (Supl. 2): S1-S65. [Serie en internet]. [Citado 08 abril 2020]. Disponible en: <https://conexionnutricion.comhttps://conexionnutricion.com/>
- World Food Program (WFP) - Oficina Regional para América Latina y el Caribe. Hallazgos Principales | Venezuela - Evaluación de la Seguridad Alimentaria. Enero 2020. [Internet]. [Citado 05 abril 2020]; Disponible en: <https://reliefweb.int/report/venezuela-bolivarian-republic/wfp-venezuela-evaluacion-de-seguridad-alimentaria-principales>
- Instituto de Investigaciones Económicas y Sociales, Universidad Católica Andrés Bello. Encuesta Nacional de Condiciones de Vida 2019 (ENCOVI 19). Febrero 2019. Fecha de consulta 05-04-2020. Disponible en <https://elucabista.com/wp-content/uploads/2019/02/ Presentacion-Encovi-2018-y-Plan-Pa%C3%ADs-Def.pdf>
- Dunn C, Kenney E, Fleischhacker S, Bleich S. Feeding Low-Income Children during the Covid-19 Pandemic. *Perspective N Engl J Med* 2020 DOI:10.1056/NEJMp2005638
- UNICEF. Global Nutrition Cluster and GTAM. Infant and Young Child Feeding in the context of the COVID-19 Brief No. 2 (V 1). [Citado 08 abril 2020] Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1hfG8u3pPyzrXVMU181QvB3eBcdUQ3FYg/view>
- Comité Internacional para la Elaboración de Consensos y Estandarización en Nutriología (CIENUT). Posición de expertos sobre el manejo nutricional del coronavirus COVID-19. [Internet] Fondo editorial IIDENUT. Lima 2020. Disponible en: www.cienut.org
- Savino W. The thymus gland is a target in malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 (Supl. 3):46-49.
- Ziegler T, Evans M, Fernandez-Estivariz C, Jones D. Trophic and cytoprotective nutrition for intestinal adaptation, mucosal repair and barrier function. *Ann Rev Nutr* 2003; 23:229-261.
- De Olivera N, Giachetto G, Haller A, Figueroa C, Cavalleri F. Infecciones respiratorias agudas bajas graves en niños menores de 6 meses hospitalizados. Análisis de factores de riesgo de gravedad. *An Facultad Med (Universidad República del Uruguay)* 2019;6(1):57-66.
- Beisel W. Nutrition and immune function: overview. *J Nutr* 1996;126 (S1):2611-15.
- Velásquez C, Navarro C, Gonzalez A. Respuesta inflamatoria en niños con desnutrición aguda grave y anemia. *Perspec Nutr Hum* 2008;10 (2):131-142.
- Centers for Disease Control and Prevention. Intensive-care patients with severe novel influenza A (H1N1) virus infection—Michigan, June 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; 58 (27): 749-572.
- Bustos E, Franulic Y, Messina J, Barja S. Malnutrición por exceso y evolución clínica en niños menores de dos años hospitalizados por infección respiratoria aguda baja. *Nutr Hosp* 2019;36 (3):538-544.
- Balanzat AM, Hertlein C, Apezteguia C, Bonvehi P, Camera L, Gentile A, et al. An analysis of 332 fatalities infected with pandemic 2009 influenza A (H1N1) in Argentina. *PLoS ONE* 2012; 7 (4): e33670.
- Fuenzalida L, García-Díaz DF. Obesidad y enfermedad respiratoria en niños. *Rev Med Chile* 2016; 144: 1177-1184.
- Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig D. Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Proc Nutr Soc* 2008; 67 (5); E84.
- Wang C, Zhang R, Wei X, Lv M, Jiang Z. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Adv Immunol* 2020;

- 145:187-241.
23. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients* 2020;12(1): 236.
 24. Sander WJ, O'Neill HG, Pohl CH. Prostaglandin E2 As a Modulator of Viral Infections. *Front Physiol* 2017. [Internet]. [consultado 14 Abr 2020]; 8(89). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.00089>
 25. Lu X, Zhang L, Du H, and Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children. *NEJM* 2020; 382: 1663-1665 [Internet]. [consultado 15 Abr 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
 26. 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 386 Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-513
 27. Jung JW, Yoon SW, Lee GE, Shin HG, Kim H, Shin JW, et al. Poor nutritional intake is a dominant factor for weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2019; 23(5):631-637.
 28. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020;92(5):479-490.
 29. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Nutrición Pediátrica: Primer Consenso Venezolano. Editorial Medica Panamericana, C.A. Caracas 2013, 54 p.
 30. OMS- OPS La alimentación del lactante y del niño pequeño: capítulo modelo para libros de texto dirigidos a estudiantes de medicina y otras ciencias de la salud. Washington, D.C. 2010, 120 p. [Monografía en Internet]. [Citado 08 abril 2020]. Disponible en: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241597494/es/
 31. IFE Core Group (Infant Feeding in Emergencies Core Group). Guía Operativa para Personal de Mitigación de Emergencias y Administradores/as del Programa. Alimentación de lactantes y niños/as pequeños/as en emergencias. Versión 3.0. octubre 2017. [Internet] [Citado 08 abril 2020]. Disponible en: https://www.enonline.net/attachments/3218/Ops_IFE_Spanish_WEB.pdf
 32. Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna. OMS/UNICEF 1981; (Edición octubre 2005) 90 p. [Internet] [Citado 09 abril 2020]. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/1-codigopaho.pdf>.
 33. Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* 2020;395:809-815. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30360](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30360)
 34. Centers for Disease Control. Information on coronavirus disease 2019 (COVID-19) for women who are pregnant or breastfeeding. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extraprecautions/pregnancybreastfeeding.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fpregnancy-breastfeeding.html
 35. Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG). COVID-19 Infection in pregnancy Information for healthcare professionals. Version 6: (Published 3 April 2020). [Internet]. Disponible en: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-04-03-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>
 36. Task Force: Paso 10 (Grupo de Trabajo Internacional Voluntario de Profesionales Expertos en Lactancia Materna). Lactancia en Emergencia COVID-19. Guía Operativa para la Toma de Decisiones en la Emergencia COVID-19. (2020). [Monografía en Internet]. [Citado 08 abril 2020]. Disponible en: <https://www.paso10.org>
 37. Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Guía de atención del paciente pediátrico con infección por SARS-COV-2 (Covid-19). *Arch Venez Puer Ped* 2020; 83 (Supl 1): S1-S25
 38. World Health Organization. Breastfeeding advice during the COVID-19 outbreak. [Internet] [Citado 09 abril 2020]. Disponible en: <http://www.emro.who.int/noncommunicable-diseases/campaigns/breastfeeding-advice-during-the-covid-19-outbreak.html>
 39. World Food Programme – FAO - UNICEF. Mitigating the effects of the COVID-19 pandemic on food and nutrition of schoolchildren. [Internet]. [Citado 08 abril 2020]. Disponible en https://docs.wfp.org/api/documents/WFP0000114175/download/?_ga=2.52564783.665539497.1587488882-983175338.1587488882
 40. Mujica MG, Álvarez ML. ¿Cómo sustituir las carnes? En: Henríquez Pérez G, Dini Golding E, editores. Nutrición en pediatría. Segunda Edición ampliada. Centro de Atención Nutricional Infantil Antimano. Caracas 2009, pp. 1408 - 409.
 41. UNICEF, Global Nutrition Cluster and GTAM. Management of child wasting in the context of COVID-19. [Internet] [Citado 08 abril 2020]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1FX5CuTtrf0CNiAjqnL6a_k7sLwi_-5ct/view
 42. Seguro H, Cárdenas G, Burgos R. Nutrientes e Inmunidad. *Nutr Clin Med* 2016;10 (1): 1-19.
 43. European Food Safety Authority. Coronavirus: no evidence that food is a source or transmission route. Marzo 2020. [Citado 06 abril 2020]. Disponible en <https://www.efsa.europa.eu/es/news/coronavirus-no-evidence-food-source-or-transmission-route>
 44. Organización Mundial de la Salud. Medidas de Protección Básica contra el Nuevo Corona Virus. Enero 2020 [Citado 06 abril 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>
 45. Codex Alimentarius. Principios generales de higiene de los alimentos, CAC/RCP 1-1969. In: Codex Alimentarius: normas internacionales de los alimentos. [Citado 06 abril 2020]. Disponible en: http://www.codexalimentarius.org/download/standards/23/cxp_001s.pdf

VACUNAS Y COVID-19

Juan Carrizo-Chuecos (1), Jacqueline de Izaguirre (2), José Levy Mizrahi (3)

VACUNA BCG. CIEN AÑOS COMO CABALLO DE TROYA

Juan Carrizo-Chuecos (1)

RESUMEN

Desde 1921 la vacuna BCG se ha utilizado para prevención de las formas clínicas graves de la tuberculosis producida por el *Mycobacterium tuberculosis*. Todas las cepas derivadas de la cepa original tienen igual función protectora pero la acción sobre la prevención de la infección primaria la sustentan datos poco convincentes. La inmunidad que origina es casi exclusivamente producto de la acción de la respuesta inmune adaptativa de tipo celular, pues todavía hay poca evidencia de que la inmunidad humoral sea clínicamente importante. El reconocimiento del patógeno por macrófagos y las subsiguientes secuencias de procesos activados y sus productos finales como son: producción de la interleucina-12, que induce la elaboración de interferón gamma, incrementa la proliferación de linfocitos T CD4+, favorece la expansión clonal de los linfocitos Th1, aumenta la citotoxicidad de los linfocitos T CD8+ y las células *Natural Killer* hasta llegar a la mayor producción de óxido nítrico. Todos son pasos importantes en la muerte intracelular del *Mycobacterium tuberculosis*. Se describen efectos inmunes inespecíficos sobre otros *Mycobacterium* y protección contra otros patógenos no relacionados, tales como virus, hongos y bacterias, es la llamada inmunidad heteróloga, campo en donde la BCG es promotora, esta, y la inmunidad innata entrenada describen una vía para desarrollar vacunas basadas en inmunidad; es decir formulación de vacunas que inducen el entrenamiento en células inmunes innatas como nuevo paradigma que buscan vacunas que protejan contra un amplio espectro de patógenos.

Palabras clave: Bacilo Calmette Guérin, Inmunidad entrenada, efectos inespecíficos

BCG VACCINE. ONE HUNDRED YEARS AS A TROYAN HORSE

SUMMARY

Since 1921 the BCG vaccine has been used to prevent serious clinical forms of tuberculosis caused by *Mycobacterium tuberculosis*. All the strains derived from the original strain have the same protective function but the action on the prevention of the primary infection is supported by unconvincing data. The immunity produces by this vaccine is almost exclusively product of the action of the adaptive cellular-type immune response, as there is still little evidence that humoral immunity is clinically important. The recognition of the pathogen by macrophages and the subsequent sequences of activated processes and their end products such as: production of interleukin-12, which induces the elaboration of interferon gamma, increases the proliferation of T CD4+ T lymphocytes, favors the clonal expansion of Th1 lymphocytes, increases the cytotoxicity of T CD8+ lymphocytes and Natural Killer cells until reaching a greater production of nitric oxide; all are important steps in the intracellular death of *Mycobacterium tuberculosis*. Nonspecific immune effects on other *Mycobacterium* are described and protection against other unrelated pathogens, such as viruses, fungi and bacteria, is the so-called heterologous immunity, field in which BCG is a promoter, this, and trained innate immunity describe a way to develop immunity-based vaccines; that is, formulation of vaccines that induce training in innate immune cells as a new paradigm that seeks vaccines that protect against a broad spectrum of pathogens.

Key words: Bacillus Calmette Guerin, Trained immunity, nonspecific effects

En marzo de 2007 se publicó la secuencia completa de la vacuna BCG viva atenuada, lo cual reveló diferencias en sus características genéticas y moleculares. Estas permitirían explicar las diferencias encontradas en las cepas actualmente utilizadas como vacuna BCG, siendo unas “más inmunógenas” (BCG Japón, BCG Pasteur 1173) y, probablemente, con

mayor capacidad inmunogénica que otras cepas “menos inmunógenas” (BCG Glaxo 1077, BCG Danesa 1331); sin embargo, la cepa francesa Pasteur 1173 P2, la cepa danesa 1331, la cepa Glaxo 1077 y la cepa Tokio 172 constituyen alrededor del 90% de las vacunas BCG en todo el mundo. En términos de eficacia, ninguna cepa de BCG es mejor que las otras y no existe un consenso mundial sobre qué cepa de BCG es idónea para uso general (1-5).

- (1) Pediatra-Puericultor, Neonatólogo. Profesor Titular
Universidad del Zulia
- (2) Pediatra-Puericultor, Infectólogo Pediatra.
Clínica Metropolitana, Caracas
- (3) Pediatra-Puericultor, Centro Médico Docente La Trinidad

Autor correspondiente:
Dr. Juan Carrizo-Chuecos
Teléfono: (58) 426-5609077 / Correo: carrizotercero@gmail.com

INMUNOGENICIDAD, EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LA BCG

La eficacia y la efectividad de la vacunación con BCG contra la tuberculosis (TB) varían considerablemente según los estudios y las poblaciones. Hasta hace poco, generalmente

se consideraba que, pese a proteger contra la TB grave, la BCG no prevenía la primoinfección por *M. tuberculosis* (Mtb). Sin embargo, las pruebas de ello han sido escasas, en gran medida debido a las limitaciones del Derivado proteico purificado (PPD o la Prueba Cutánea de Tuberculina, PCT), que no distingue entre las respuestas positivas debidas a la infección por *Mtb*, a la vacunación con el BCG y a la infección por MNT (*Mycobacterium No Tuberculosis*) (5).

Por consiguiente, en revisiones sistemáticas y metanálisis para determinar si la BCG confiere protección contra la primoinfección por *M. tuberculosis*, se ha utilizado la IGRA. La IGRA es una prueba más reciente, basada en el hecho de que los linfocitos T sensibilizados a los antígenos de *Mtb* responden a la reestimulación liberando IFN- γ , tiene mayor especificidad y menor reactividad cruzada con la BCG que el PPD. Estas pruebas no predicen el riesgo de contraer TB solo sirven para diagnosticar TB activa. En la citada revisión se observó que los niños vacunados con el BCG expuestos a personas con TB pulmonar bacilífera tenían 19% menos de infecciones que los niños no vacunados. Estos datos muestran un efecto protector moderado de la vacuna contra la infección por *M. tuberculosis*, lo cual representa un importante beneficio adicional de la vacuna (6,7).

La eficacia de la vacunación neonatal de BCG disminuye con la edad. Las personas vacunadas desarrollan una respuesta inmunitaria entre 8 y 14 semanas después de la vacunación, siendo una estrategia altamente coste-efectiva contra la tuberculosis grave en niños y debería ser reservada para países con alta incidencia de tuberculosis (5-9).

El control inmunológico de la infección con *Mtb* está basado en una respuesta inmune innata. En general, se considera que solo el sistema inmunitario adaptativo celular juega el papel importante en la defensa del huésped contra el Mtb. Aunque los anticuerpos se fabrican contra varios productos micobacterianos, incluidos los componentes de la pared celular, todavía hay poca evidencia de que la inmunidad humoral sea clínicamente importante. Los estudios de producción de anticuerpos en respuesta a la tuberculosis tienen aplicación principalmente en el esfuerzo continuo para desarrollar una prueba serológica para la tuberculosis, aunque algunos todavía sienten que la inmunidad humoral juega un papel importante en la defensa real del huésped (7, 9,10).

Las gotas de saliva (Flugger) expelidas durante la tos de una persona infectada por el *Mtb*. actúan como reservorio del patógeno, se alojan en los alveolos de una persona sana y allí entran en contacto con la célula inmune del pulmón residente: el macrófago alveolar (MA) que constituyen la primera línea de defensa en el pulmón. Este contacto inicial es crucial y definirá el control de la infección, o bien, el desarrollo de la enfermedad. Presumiblemente, hay personas en quienes los macrófagos, al contacto inicial con *Mtb*., son capaces de matar el patógeno directamente y eliminarlo por completo, sin permitir que se desarrolle una etapa latente de infección (10-12).

CÉLULAS T EN LA RESPUESTA INMUNE DEL HUÉSPED

Se ha hecho evidente que las células T CD4 y T CD8 juegan un papel importante en la respuesta del huésped tuberculoso. Las células T CD4+, también llamadas células T-helper (Th), proporcionan ayuda de las células T a otras células inmunes y, por lo tanto, amplifican la respuesta inmune. El sello distintivo de las células Th1 es la producción de interferón- γ , y probablemente constituyen la principal fuente de esta proteína ya que existe gran cantidad de evidencia que demuestra que el interferón- γ actúa un papel clave en la defensa contra la tuberculosis, igualmente se han implicado en la inhibición del crecimiento intracelular y muerte de las micobacterias, también puede aumentar la expresión y secreción de TNF (Factor de Necrosis Tumoral) en los macrófagos (7, 12-17).

En la TB pulmonar humana se ha descrito que existe una relación entre la producción de IFN- γ y las manifestaciones clínicas de la enfermedad; mientras más severa es la enfermedad, las células mononucleares de sangre periférica producen niveles más bajos de IFN- γ . Aunque es claro que IFN γ es altamente efectivo para restringir crecimiento micobacteriano en macrófagos, los mecanismos a través de lo que esto se logra no se entiende completamente (16-18).

EFFECTOS INESPECÍFICOS DE LA BCG

Además de la protección que brinda para las formas graves de tuberculosis y la escasa capacidad para evitar la primoinfección, la vacuna BCG también protege contra la lepra (*M. leprae*); sobre la úlcera de Buruli (*M. ulcerans*) en el cual se le describe eficacia de aproximadamente 50%, en África 13% y otras infecciones por micobacterias no tuberculosas (MNT) que pueden causar un amplio espectro de enfermedades: enfermedades pulmonares (*M. avium* (MAC), *M. kansasii* y *M. abscessus*), linfadenitis y lesiones cutáneas. También se describe protección contra infecciones heterologas teniendo este fuerte impacto sobre la mortalidad general (6, 19,20).

Desde varias décadas atrás ya existían reportes del uso de la vacuna BCG como terapéutica para el melanoma y desde los 90 para tratar el carcinoma superficial de vejiga. En estos estudios, el BCG actúa como inductor inmunoestimulante que retrasan la progresión tumoral. En el tratamiento del cáncer superficial de vejiga el BCG provoca una reacción inmunitaria local masiva, caracterizada por la expresión inducida de citocinas en la orina y tejido vesical como también migración de monocitos, granulocitos y células mononucleares a la pared vesical (21-25).

Entre otros efectos inespecíficos de la BCG se pueden citar la terapia tópica para las verrugas comunes y en genitales, leishmania linda difusa, e incluso como tratamiento para el asma o la diabetes tipo 1. Además, los informes de las décadas de 1950 y 1960 mostraron que la vacuna BCG o la estimulación con otras proteínas micobacterianas protege con-

tra la infección por *Salmonella enteritidis*, *Mycobacterium fortuitum*, *Yersinia pestis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Schistosoma mansoni*, *Staphylococcus aureus*, virus de herpes simple y virus vaccinia, *Leishmania major* y tumores en ratones, con efectos que duraron hasta 11 meses después de la vacunación (20).

INMUNIDAD ENTRENADA

Mecánicamente, la inmunidad entrenada se define por características inmunológicas, metabólicas y epigenéticas todos interconectados. Como mecanismo estrella subyacente de la inmunidad entrenada está la programación epigenética a través de modificaciones de histonas, lo que conduce a una transcripción de genes más fuerte tras la reestimulación. Sin embargo, los procesos celulares específicos que median la inmunidad entrenada en monocitos o macrófagos son poco conocidos (8,26-28).

Se ha propuesto que los efectos beneficiosos e inespecíficos de la vacuna BCG están mediados por dos tipos de mecanismos: los efectos heterólogos mediados por linfocitos o por la inmunidad innata entrenada. La reactividad cruzada de los linfocitos T, un proceso denominado "inmunidad heteróloga" se ha propuesto durante mucho tiempo para mediar algunos de los efectos no específicos de las vacunas. La inmunidad heteróloga se ha descrito especialmente bien en infecciones de virus, y se ha demostrado en ratones, que el BCG puede proteger contra la infección con el virus vaccinia a través de un mecanismo dependiente de la señalización de un receptor de linfocitos T o TCR (T cell receptor) y la producción de IFN- γ en las células CD4. Además, se ha demostrado que las células de memoria CD4 y CD8 pueden activarse de manera independiente del antígeno y, por lo tanto, pueden aumentar las respuestas Th1 y Th17 en infecciones secundarias no relacionadas. Además, se ha demostrado que la vacuna BCG mejora el título de anticuerpos y las respuestas de las células T a otras vacunas, como la vacuna contra la hepatitis B, la poliomielitis y el conjugado neumocócico (19, 28,29).

Aparte de la inmunidad heteróloga, los datos experimentales y epidemiológicos apuntan a los efectos a largo plazo de BCG sobre las respuestas inmunes innatas. En humanos, se demostró que la vacuna BCG induce la potenciación de la actividad de las células NK. En comparación con los monocitos de sangre del cordón umbilical de bebés no vacunados, las células de los bebés vacunados mostraron una mayor expresión de granulinas y perforina tras la estimulación (18, 28,29).

Una vacuna recombinante de *Bacillus Calmette-Guérin* (rBCG-N-hRSV) formulada bajo las buenas prácticas de fabricación actuales confiere inmunidad protectora en ratones al virus sincitial respiratorio humano. Además, la reestimulación ex vivo de células T esplénicas a los 28 días después de la inmunización, activó un repertorio de células T que secretan IFN- γ e IL-17, que sugiere además que la vacuna rBCG-N-hRSV indujo una respuesta mixta de células T CD8 (+) y

CD4 (+) capaz de restringir la propagación viral y prevenir el daño de los pulmones (3,30,31).

Es fácil encontrar en la literatura médica, como la vacuna de BCG en su devenir ha sido utilizada en diferentes aspectos como base para la elaboración de múltiples investigaciones. Su administración durante cien años permite observar, al igual que con el uso de otras vacunas (viruela, sarampión, fiebre amarilla), efectos colaterales positivos de mucho beneficio para mitigar la patología producida por varios patógenos.

Así como se han encontrado puntos positivos al demostrarse que su efecto va más allá de proteger contra el M. tuberculosis, pues también se le reconoce efecto contra otros agentes biológicos (bacterianos y virales) que ocasionan infecciones respiratorias y como coadyuvante en los beneficios buscados de otras vacunas. Todo esto hace que la vacuna BCG sea vista como candidata idónea para impulsar la investigación contra los nuevos virus que han surgido como son el Coronavirus del SARS (SARS-CoV) y del que azota actualmente al planeta, el COVID-19. Si no es con la cepa original, las próximas nuevas vacunas pueden cumplir este fin.

No hay evidencia de que la vacuna Bacille Calmette-Guérin (BCG) proteja a las personas contra la infección con el virus COVID-19. Hay dos ensayos clínicos que abordan esta cuestión y la OMS evaluará la evidencia cuando esté disponible. En ausencia de evidencia, la OMS no recomienda la vacuna BCG para la prevención de COVID-19. La OMS continúa recomendando la vacunación neonatal con BCG en países o entornos con alta incidencia de tuberculosis. Existe evidencia experimental de estudios en animales y humanos de que la vacuna BCG tiene efectos no específicos sobre el sistema inmune. Estos efectos no se han caracterizado bien y se desconoce su relevancia clínica (32).

La Organización Mundial de la Salud emitió una severa advertencia para que no se utilice la vacuna contra la TB para el COVID-19, a menos que los estudios demuestren que funciona. La vacuna BCG evita formas severas de tuberculosis en los niños y la desviación de suministros locales podría tener como resultado un incremento de casos y muertes por tuberculosis, advirtió la OMS (32).

La Academia Nacional de Medicina de Venezuela y la Comisión de Bioética emitieron un comunicado en relación con la vacuna BCG y el COVID-19. En este alertan sobre el riesgo de divulgar y dar por ciertas informaciones extraoficiales. "Una falsa sensación de seguridad, puede incrementar los riesgos de propagación de la enfermedad, con aumento significativo de contagio entre la comunidad".

REFERENCIAS

1. De Quadros C, Olivé J-M, Nogueira C, Carrasco P, Silveira C. Programa ampliado de inmunización (PAI). [Citado: 14 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/237696314>.
2. Carrizo-Chuecos, J. Tuberculosis. Bacilo Calmette Guérin (BCG), En: Manual de Vacunas de la Sociedad Venezolana de

- Puericultura y Pediatría. Caracas, Ed. Panamericana. 2da ed. P. 209-220. Libro electrónico. Editorial Panamericana. Disponible en: <http://www.medicapanamericana.com/eBooks.aspx>
3. Carrizo-Chuecos J. Nuevas vacunas de BCG. Arch Venez Puer Ped 2011; 74(3): 127-134. [Citado Abr 14 2020]; Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406492011000300009&lng=es.
 4. Altet Gómez M.N, Alcaide Megías J, Jiménez Fuentes MA, Milá Augéa C, Solsona Peiró J, Souza-Galvão M.L et al. La vacuna BCG: la controversia continúa- Vaccine 2003;4: 95-101. [Citado 17 de abril 2020]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1576988703703343>
 5. Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Tuberculosis. BCG. Manual de Vacunas en línea de la AEP. [Citado 15 de abril 2020]; Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-40>.
 6. OMS. Documento de posición de la OMS sobre las vacunas BCG Febrero de 2018. [Citado 15 de abril 2020]; Disponible en: http://www9.who.int/immunization/policy/position_papers/pp_bgc_2018_ES.pdf.
 7. García M, Sarmiento M, Acosta A. La inmunidad antituberculosa y su aplicación en el desarrollo de candidatos vacunales. Vaccinmonitor 2009; 18(1):25-34. [Citado 22 de abril 2020]; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025028X2009000100005&lng=es.
 8. Jadue A N, González A. I. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. Immunopatogenesis de enfermedades autoinmunes. Rev. Med. Clin 2012; 23 (4): 464-472. [Citado 10 de abril 2020]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864012703371>
 9. Lee-Hwa T, Zhang K J, Scott J, Tanese de Souza C, Almohanad A, Anu Abhirami A et al. Preclinical Perioperative Influenza Vaccination Reduces Postoperative Metastatic Disease by Reversing Surgery-Induced Dysfunction in Natural Killer Cells. Clin.l Cancer Res 2013; 19 (18):. 5104-5115. [Citado 11 de abril 2020]; Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clinccancerres/19/18/5104.full.pdf>.
 10. Schluger Neil W Avances recientes en nuestra comprensión de las respuestas del huésped humano a la tuberculosis. Respir Res . 2001; 2(3):157-163. [Citado 15 de abril 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2002073/>
 11. Mesa-Villanueva M, Patiño P J Receptores de tipo toll: activadores clave de la respuesta inmunológica. Inmunología 2006;25:115-130. [Citado 15 de abril 2020]; Disponible en: <https://www.inmunologia.org/Upload/Articles/6/9/694.pdf>.
 12. Herrera Barrios M, Torres Rojas M, Juárez Carvajal E, Sada Díaz E. Mecanismos moleculares de la respuesta inmune en la tuberculosis pulmonar humana. Rev. Inst. Nal. Enf. Resp. Mex 2005; 18(4): 327-336. [Citado 17 de abril 2020]; Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018775852005000400012&lng=es.
 13. Freidag BL, Melton GB, Collins F, Klinman DM, Cheever A, Stobie L et al. CpG oligodeoxynucleotides and interleukin-12 improve the efficacy of Mycobacterium bovis BCG vaccination in mice challenged with M. tuberculosis. Infect Immun. 2000; 68(5):2948-2953 [Citado 15 de abril 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10768993>
 14. Trinchieri G. Interleukin-12: una citocina proinflamatoria con funciones inmunorreguladoras que unen la resistencia innata y la inmunidad adaptativa específica de antígeno. Annu Rev Immunol 1995; 13:251-276. [Citado 6 de abril 2020]; Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.iy.13.040195.001343>
 15. Bhatt K, Salgame P. Host innate immune response to Mycobacterium tuberculosis. J Clin Immunol. 2007;27(4):347-62. [Citado 17 de abril 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17364232>
 16. Torres M, Herrera T, Villareal H, Rich EA, Sada E. Perfiles de citocinas para linfocitos de sangre periférica de pacientes con tuberculosis pulmonar activa y contactos domésticos sanos en respuesta al antígeno de 30 kilodalton de Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun 1998; 66: 176-180.
 17. Flynn JL, Chan J: Inmunología de la tuberculosis. Annu Rev Immunol. 2001; 19: 93-129. [Citado 16 de abril 2020]; Disponible en: https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.immunol.19.1.93?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rft_dat=cr_pub%3Dpubmed.
 18. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. J.Leukoc Biol 2004;75(2):163-189 [Citado 21 de abril 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14525967>.
 19. Blok B, Arts Rob JW, Crevel R, Benn C, Netea Mihai G. Inmunidad innata entrenada como mecanismo subyacente para los efectos inespecíficos a largo plazo de las vacunas. [Citado 21 de abril 2020] Disponible en: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1189/jlb.5R10315-096R>.
 20. Arts RJW, Blok B, Aaby P, Joosten Leo A B, Jong D, Van der Meer JWM, et al. Long-term in vitro and in vivo effects of γ -irradiated BCG on innate and adaptive immunity. J. Leukoc. Biol 2015; 98 (6): 995-1001. [Citado 21 de abril 2020] Disponible en: <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1189/jlb.4MA0215-059R>
 21. Pinsky C, Hirshaut Y, Oettgen H. Treatment of Malignant Melanoma by Intra-tumoral Injection of BCG. En: Conference on the use of BCG in therapy of cancer. Proc Am Assoc Cancer Res 13:21, Maryland. Editorial Staff, 1973: 225-228. Ebook. [Citado 17 de abril 2020] Disponible en: <https://books.google.com/books?hl=es&lr=&id=p75rAAAAMAAJ&oi=fnd&pg=PA225&ots=7CcURgwpL9&sig=MhDnLZOFjLbUUlrKnqLUBRsIzFQ#v=onepage&q&f=false>.
 22. Manzanilla-García HA, Maldonado-Ávila M, Aguilar-Barradas J, Lira-Dale A. Inmunoterapia con el bacilo de Calmette-Guérin en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga. Rev. Mex. Urol 2009; 69 (6): 307-313. [Citado 21 de abril 2020] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-mexicana-urologia-302-articulo-inmunoterapia-con-el-bacilo-calmette-guerin-X2007408509482177>
 23. Sánchez-Ramón S, Conejero L, Mihai G. N, Sancho D, Palomares O, Subiza JL. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Antinfectious Formulations. Frente. Immunol. [Citado 18 de abril 2020] disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02936/full>
 24. Fuge O, Vasdev N, Allchorne P, Green James SA. Inmunoterapia para el cáncer de vejiga. Res Rep Urol 2015; 7:65-79. [Citado 21 de abril 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427258/>.
 25. Lamm DL, Torti FM. Bladder cancer. Ca—A cancer Journal for Clinicians; 46 (2): 95-112. [Citado 21 de abril 2020] Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/canjclin.46.2.93>
 26. Berg Rance E, Cordes C., Forman J. Contribution of CD8+ T cells to innate immunity: IFN- γ secretion induced by IL-12 and IL-18. Eur J Immunol. 2002;32(10):2807-16 [Citado 20 de abril 2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12355433>.

27. Francesca M, Marco F, Baccarelli A, Selmi C. The epigenetics of autoimmunity. *Cellular & Molecular Immunology* 2011;8:226 – 236. [Citado 21 de abril 2020] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cmi201078>
28. Cheng SC, Quintin J, Cramer RA, Shepardson KM, Saeed S. mTOR- and HIF-1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science* Sept 2014. 345, (6204), 1250684 DOI: 10.1126 / science.1250684. [Citado 21 de abril 2020] Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/345/6204/1250684>
29. Arts RJW, Carvalho A, La Rocca C, Palma C, Rodrigues F, Silvestre R et al. Immunometabolic Pathways in BCG-Induced Trained Immunity. *Cell Reports. Cell Rep.* 2016 ;17(10):2562-2571. doi: 10.1016/j.celrep.2016.11. [Citado: 18 de abril 2020].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27926861>.
30. Baerent Fisker A , Ravn H , Rodrigues A, Drivsholm OM, Bale C, Aaby P. Co-administration of live measles and yellow fever vaccines and inactivated pentavalent vaccines is associated with increased mortality compared with measles and yellow fever vaccines only. An observational study from Guinea-Bissau. *Vaccine.* 2014;32(5):598-605. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.11.074. Epub 2013 Dec 8 [Citado: 27 de abril 2020].Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24325827>
31. Cespedes PF, Jury-King E, Espinoza JA, Rivera CA, Canedo-Marroquín G; Well SM et al. A single, low dose of a cGMP recombinant BCG vaccine elicits protective T cell immunity against the human respiratory syncytial virus infection and prevents lung pathology in mice. *Vaccine* 2017; 35 (5): 757-766 [Citado el 20 de abril de 2020]; Disponible en: https://core.rima.org/Articulo.aspx?ID_ARTICULO=13015552&oid=
32. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. *Scientific Brief*, 12 April 2020 [Citado: 4 de mayo 2020].disponible en: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-(bcg)-vaccination-and-covid-19).

AVANCES EN EL DESARROLLO DE VACUNAS CONTRA COVID-19

Jacqueline de Izaguirre (1), José Levy Mizrahi (2)

RESUMEN

Las vacunas son la estrategia más efectiva para prevenir enfermedades infecciosas; el esfuerzo global de investigación y desarrollo de las mismas en respuesta a la pandemia de COVID-19 no tiene precedentes en términos de escala y velocidad. Dado el imperativo para la velocidad, hay una indicación de que la vacuna podría estar disponible bajo uso de emergencia a principios de 2021. Esto representaría un cambio fundamental de la vía tradicional de desarrollo de vacunas, que toma en promedio más de 10 años, incluso en comparación con el plazo acelerado de 5 años para el desarrollo de la primera vacuna contra el Ébola, y necesitará nuevos paradigmas de desarrollo de vacunas que involucren fases de desarrollo paralelas y adaptativas, procesos reguladores innovadores y escalar la capacidad de fabricación.

Dado que las vacunas son cruciales para la prevención de enfermedades epidémicas relacionadas con el coronavirus en el futuro, es tranquilizador que ya se estén implementando una serie de estrategias innovadoras. Cuatro candidatos a la vacuna de ADN del coronavirus MERS comenzaron los ensayos clínicos de fase 1 en septiembre de 2019, y Moderna Inc. lanzó su primer lote de ARNm-1273 en febrero de 2020, que es una vacuna de ARNm contra el SARS-CoV-2 arrancando la fase 1 en los Estados Unidos el 16 de Marzo de 2020.

Palabras Clave: Coronavirus, Covid19, Sars-Cov2, Pandemia, Vacuna

ADVANCES IN THE DEVELOPMENT OF VACCINES AGAINST COVID-19 SUMMARY

SUMMARY

Vaccines are the most effective strategy to prevent infectious diseases, their global research and development effort in response to the COVID-19 pandemic is unprecedented in terms of scale and speed. Given the imperative for speed, there is an indication that a vaccine might be available under emergency use in early 2021. This would represent a fundamental change from the traditional pathway of vaccine development, which takes on average more than 10 years, even compared to the accelerated 5-year timeline for the development of the first Ebola vaccine. It would be necessary to implement new vaccine development paradigms that involve parallel and adaptive phases, innovative regulatory processes, and scaling manufacturing capacity.

Since vaccines are crucial for preventing coronavirus-related epidemic diseases, it is reassuring that a number of innovative strategies are already being implemented. Four candidates for the MERS coronavirus DNA vaccine began phase 1 clinical trials in September 2019, and Moderna Inc. released its first batch of mRNA-1273 in February 2020, which is an mRNA vaccine against SARS-CoV -2 starting phase 1 in the United States on March 16, 2020.

Key words: Coronavirus, COVID-19, Pandemic, Vaccine

La disponibilidad de vacunas en respuesta a nuevas infecciones emergentes se ve obstaculizada por el tiempo que lleva diseñar, fabricar y evaluar vacunas para uso clínico. Históricamente, el proceso de desarrollo de una vacuna hasta la obtención de la licencia puede tomar años; sin embargo, los médicos y los funcionarios de salud pública a menudo se enfrentan a brotes de enfermedades virales, a veces de naturaleza pandémica que requerirían vacunas para su control adecuado. En el pasado reciente han surgido nuevas enfermedades

virales de fuentes zoonóticas o transmitidas por vectores, como el coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente, Chikungunya y Zika, y aunque estas enfermedades a menudo se detectan en países ricos en recursos, generalmente comienzan en países de ingresos bajos y medianos. Por lo tanto, parte del cronograma para una vacuna implica la vigilancia y detección de nuevos patógenos en áreas remotas y la transferencia de muestras a laboratorios capaces de desarrollar vacunas.

Afortunadamente, durante la última década, ha habido avances tecnológicos sustanciales para concebir, desarrollar, fabricar y administrar vacunas. La secuenciación genética rápida permite la identificación temprana de nuevos patógenos y la identidad de los genes que codifican las proteínas estructurales que puedan constituir la base para el desarrollo del inmunógeno de la vacuna. Además, el aislamiento rápido de anticuerpos monoclonales humanos ha demostrado ser extremadamente útil para definir epítopes que son el objetivo de la inmunidad protectora (1,2).

-
- (1) Pediatra Infectólogo, Miembro del Comité de Inmunizaciones de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Policlínica Metropolitana
 - (2) Pediatra, Miembro del Comité de Inmunizaciones de la Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría. Centro Médico Docente La Trinidad

Autor correspondiente:
Dra. Jacqueline de Izaguirre
Teléfono: (58) 414-3256437 / Correo: jdeizaguirre30@gmail.com

La secuencia genética del SARS-CoV-2, el coronavirus que causa COVID-19, fue publicada el 11 de enero de 2020, generando una intensa actividad de investigación a nivel global para lograr una vacuna segura y eficaz contra la enfermedad. Por otro lado el impacto humanitario y económico de la pandemia de COVID-19 está impulsando el desarrollo de las

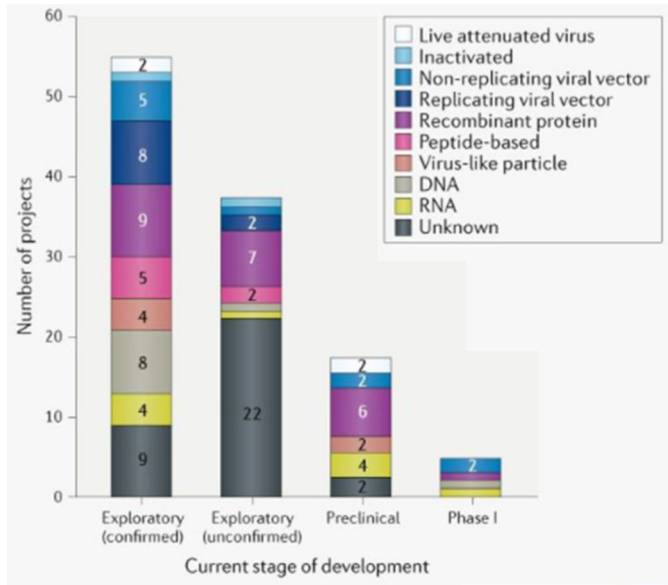


Figura 1. Vacunas candidatas contra Covid-19 distribidas segun plataforma tecnologica

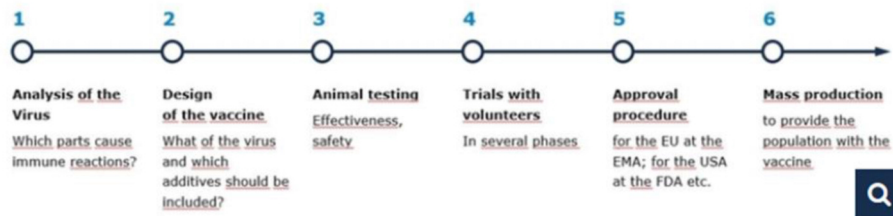


Figura 2. Etapas del desarrollo de vacunas

TABLA 1 Vacunas candidatas contra COVID-19 en Fase 1, segun tipo de plataforma utilizada

Candidate	Vaccine characteristics	Lead developer	Status
mRNA-1273	LNP-encapsulated mRNA vaccine encoding S protein	Moderna	Phase I (NCT04283461)
Ad5-nCoV	Adenovirus type 5 vector that expresses S protein	CanSino Biologicals	Phase I (NCT04313127)
INO-4800	DNA plasmid encoding S protein delivered by electroporation	Inovio Pharmaceuticals	Phase I (NCT04336410)
LV-SMENP-DC	DCs modified with lentiviral vector expressing synthetic minigene based on domains of selected viral proteins; administered with antigen-specific CTLs	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Phase I (NCT04276896)
Pathogen-specific aAPC	aAPCs modified with lentiviral vector expressing synthetic minigene based on domains of selected viral proteins	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Phase I (NCT04299724)

plataformas de tecnología de vacunas de próxima generación a través de nuevos paradigmas con el fin de acelerar el desarrollo de la vacuna, y en consecuencia la primera vacuna candidata contra COVID-19 ingresó a pruebas clínicas en humanos con una rapidez sin precedentes el 16 de marzo de 2020 (3-5).

A partir del 8 de abril de 2020, el panorama global de investigación y desarrollo de la vacuna COVID-19 incluye 115 vacunas candidatas, de las cuales 78 están confirmadas como activas y 37 no están confirmadas. De los 78 proyectos activos confirmados, 73 se encuentran actualmente en etapas exploratorias o preclínicas. Los candidatos más avanzados se han movido recientemente al desarrollo clínico, incluyendo mRNA-1273 de Moderna, Ad5-nCoV de CanSino Biologicals, INO-4800 de Inovio, LV-SMENP-DC y aAPC específico de patógeno del Instituto Médico Geno-Immune de Shenzhen. Muchos otros desarrolladores de vacunas han iniciado planes de pruebas en humanos en 2020 (2) (Figura 1).

ESTADO DEL DESARROLLO DE LA VACUNA: Cada proyecto de vacuna debe pasar por seis etapas, las cuales se muestran en la Figura 2.

PRESENTACIÓN DE LOS PASOS DE DESARROLLO INDIVIDUAL DE LAS VACUNAS: El panorama de desarrollo de vacunas para COVID-19 plantea una gama de plataformas tecnológicas actualmente en evaluación, que incluyen ácido nucleico (ADN y ARN), partículas similares a virus (VLP), péptidos, vectores virales (replicantes y no replicantes), proteínas recombinantes, virus vivos atenuados y virus inactivados. Muchas de estas plataformas no son actualmente la base de las vacunas autorizadas, pero la experiencia en campos como la oncología está alentando a los desarrolladores a aprovechar las oportunidades que ofrecen los enfoques de próxima generación para una mayor velocidad de desarrollo y fabricación (3-5,7) (Tabla 1).

TIPOS DE VACUNAS VACUNAS CONTRA VIRUS ATENUADOS

La solicitud de patente **US20060039926** describe vacunas vivas atenuadas de coronavirus o torovirus. Se demostró que la introducción de una mutación (Y6398H) en la poliproteína Orf1a / b (p59 / nsp14 / ExoN) atenúa completamente la virulencia del coronavirus de ratón

(MHV-A59). El virus MHV atenuado exhibió una replicación reducida en ratones el día cinco después de la inoculación intracerebral (3-5).

VACUNAS BASADAS EN ADN

La solicitud de patente **WO2005081716** describe composiciones y métodos para inducir / potenciar respuestas inmunes, particularmente respuestas mediadas por células T CD8 + específicas de antígeno, contra antígenos del coronavirus SARS. Una mejora de la respuesta inmune que implica respuestas inmunes de células T particularmente citotóxicas es inducida in vivo por ácidos nucleicos quiméricos que codifican un polipéptido de chaperona del retículo endoplásmico (por ejemplo, calreticulina) unido al menos a un polipéptido o péptido antigénico del SARS-CoV. Usando la entrega de armas de genes de partículas de oro recubiertas de ADN, la vacunación de ratones contra una proteína de fusión calreticulina-nucleocapsida dió como resultado potentes respuestas inmunes humorales específicas de nucleocápsides y mediadas por células T. Los animales vacunados fueron capaces de reducir significativamente el título de un vector vaccinia desafiante que expresa la proteína N del virus del SARS (3-6).

La solicitud de patente **WO2015081155** describe inmunógenos, que comprenden proteínas de consenso derivadas de la proteína de pico MERS-CoV, para su uso en vacunas basadas en ADN dirigidas a MERS-CoV. La proteína de pico de consenso indujo respuestas inmunes tanto humorales como celulares, incluyendo títulos aumentados de IgG y anticuerpos neutralizantes. La respuesta inmune celular inducida implicó un aumento de las respuestas de células T CD3 + CD4 + y CD3 + CD8 + que produjeron IFN- γ , TNF- α , IL-2, o tanto IFN- γ como TNF- α . El 3 de marzo de 2020, Inovio Pharmaceutical, Inc. anunció que había diseñado la vacuna de ADN llamada INO-4800 para ser planificada para ensayos en humanos en los Estados Unidos en abril 2020 (3,4).

VACUNAS A BASE DE PROTEÍNAS

La solicitud de patente **WO2010063685** de GlaxoSmithKline (GSK) describe una vacuna capaz de provocar una respuesta inmune protectora contra el SARS. La vacuna comprende un inmunógeno de proteína S y un adyuvante de emulsión de aceite en agua. Un inmunógeno de ectodominio diseñado (proteína S soluble), en combinación con el adyuvante de emulsión, GSK2, indujo altos niveles de respuestas de anticuerpos IgG2a o IgG2b anti-SARS-CoV y respuestas de anticuerpos neutralizantes en modelos animales. A finales de febrero de 2020, GSK anunció una colaboración con la firma china Clover Biopharmaceuticals para evaluar una vacuna candidata a coronavirus (COVID-19). (52) Esta colaboración implicará el uso de la vacuna candidata a coronavirus basada en proteínas de Clover (COVID-19 S-Trimer) con el sistema adyuvante de GSK. Al aplicar su

tecnología Trimer-Tag, Clover ha fabricado una vacuna de subunidad S-Trimer utilizando un sistema de expresión basado en cultivos celulares de mamíferos rápidos. El Trimer-Tag es una plataforma avanzada de desarrollo de fármacos, que permite la producción de nuevas proteínas de fusión covalentemente trimerizadas que pueden dirigirse mejor a las vías no controladas anteriores (3).

La solicitud de patente **US20070003577** describe composiciones inmunogénicas y vacunas asociadas con la proteína S del coronavirus SARS. Se preparó una vacuna de coronavirus TriSpike SARS a partir de una proteína S trimérica recombinante de longitud completa. Se demostró que la proteína recombinante exhibe antigenicidad nativa, demostrada por reactividad con los sueros de pacientes convalecientes con SARS; exhiben unión específica al receptor ACE2 soluble; promueven la entrada viral dependiente de anticuerpos en células Raji B humanas de otra manera refractarias; y demuestra protección contra una infección de desafío en un modelo animal.

La solicitud de patente **US20060002947** (Antigen Express, Inc., una subsidiaria de Genex) describe la preparación de péptidos híbridos compuestos de tres elementos, que incluyen (a) un péptido clave de cadena invariante (Ii) para la actividad potenciadora de la presentación del antígeno, (b) una estructura química uniendo el Ii al epítipo antigénico, y (c) un epítipo antigénico que se une a una molécula MHC de clase II. La metodología se utilizó para crear híbridos Ii-Key / MHC II SARS. Recientemente, Genex anunció que está desarrollando una vacuna COVID-19 luego de un acuerdo contractual con un consorcio chino compuesto por China Technology Exchange, Beijing Zhonghua Investment Fund Management, Biology Institute of Shandong Academy of Sciences y Sinotek-Advocates International Industry Development. La compañía utilizará su tecnología de activación del sistema inmune Ii-Key para producir un péptido viral COVID-19 para ensayos clínicos en humanos (3-5).

VACUNAS DE PARTÍCULAS SIMILARES A VIRUS

En 2015 la solicitud de patente **WO2015042373** de Novavax reveló una composición inmunogénica compuesta de VLP de nanopartículas MERS-CoV que contienen al menos un trímero de una proteína S, producida por sobreexpresión de baculovirus en células Sf9. Esta preparación de VLP indujo una respuesta de anticuerpos neutralizantes en ratones y ganado transgénico, cuando se administró junto con su adyuvante patentado Matrix M (RN 1235341-17-9). Además, se inyectaron preparaciones de suero de ganado vacuno vacunado (SAB-300 o SAB-301) en ratones BALB / c transducidos con Ad5-hDPP4 antes de la prueba con MERS-CoV. Tanto SAB-300 como SAB-301 pudieron proteger a estos ratones de la infección por MERS-CoV con una sola inyección profiláctica. Novavax anunció el 26 de febrero de 2020 que estaba comenzando a realizar pruebas con animales en posibles candidatos a la vacuna COVID-19 debido a sus

experiencias previas trabajando con otros coronavirus, incluidos MERS y SARS. Sus vacunas candidatas a COVID-19 dirigidas a la proteína S del SARS-CoV-2 se desarrollaron utilizando su tecnología de vacuna de nanopartículas recombinantes junto con su adyuvante patentado Matrix-M (3).

VACUNAS BASADAS EN ARNM

Las ventajas potenciales de un enfoque de ARNm para las vacunas profilácticas incluyen la capacidad de imitar la infección natural para estimular una respuesta inmune más potente, así como la capacidad de combinar múltiples ARNm en una sola vacuna. La solicitud de patente WO2017070626 de Moderna describe vacunas de ARNm compuestas de ARNm que codifican proteínas S, S1 o S2 virales antigénicas completas de virus SARS-CoV y MERS-CoV, formuladas en nanopartículas de lípidos catiónicos. Los ratones vacunados con ARNm que codifica la proteína S de longitud completa del coronavirus generaron títulos de anticuerpos neutralizantes mucho más altos en comparación con el ARNm que codifica la subunidad S2 de la proteína S. Los conejos blancos de Nueva Zelanda inmunizados con la vacuna de ARNm de MERS-CoV que codifica la proteína S de longitud completa redujeron más del 90% de la carga viral en los pulmones de los conejos e indujeron una cantidad significativa de anticuerpo neutralizante contra MERS-CoV. Moderna anunció el 24 de febrero de 2020 que lanzó el primer lote de ARNm-1273 contra el SARS-CoV-2 para su uso en humanos, utilizando los métodos y estrategias descritos en sus patentes anteriores. Se han enviado viales de ARNm-1273 al Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID), una división de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), para ser utilizados en el estudio de Fase 1 planeado en los Estados Unidos. Moderna informa que el ARNm-1273 es una vacuna de ARNm dirigida a una forma estabilizada de prefusión de la proteína S asociada con el SARS-CoV-2, que fue seleccionada por Moderna en colaboración con investigadores del Centro de Investigación de Vacunas del NIAID. La fabricación de este lote fue financiada por la Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. (CEPI) (3-5,7).

La solicitud de patente **WO2018115527** describe vacunas que comprenden ARNm que codifica al menos un antígeno de un coronavirus MERS, preferiblemente una proteína S o un fragmento de proteína S (S1), una proteína de envoltura (E), una proteína de membrana (M) o una proteína de nucleocápside (N), todos los cuales fueron efectivos para inducir una respuesta inmune específica de antígeno. Se demostró que la administración intradérmica en ratones de una mezcla de ARNm encapsulada en nanopartículas lipídicas (LNP) que codifica las proteínas MERS-CoV S da como resultado la traducción in vivo y la inducción de respuestas inmunes humorales.

Las nuevas plataformas basadas en ADN o ARNm ofrecen una gran flexibilidad en términos de manipulación de antígenos y potencial de velocidad. De hecho, Moderna comen-

zó las pruebas clínicas de su vacuna basada en ARNm mRNA-1273 solo 2 meses después de la identificación de la secuencia. Las vacunas basadas en vectores virales ofrecen un alto nivel de expresión de proteínas y estabilidad a largo plazo, e inducen fuertes respuestas inmunes; y favorablemente ya existen vacunas autorizadas basadas en proteínas recombinantes para otras enfermedades, por lo que los nuevos prospectos de este tipo de vacunas podrían aprovechar la capacidad de producción a gran escala existente.

Para algunas plataformas, los adyuvantes podrían mejorar la inmunogenicidad y hacer que dosis más bajas sean viables, permitiendo así la vacunación de más personas sin comprometer la protección. Hasta ahora, al menos 10 desarrolladores han indicado planes para desarrollar vacunas con adyuvantes contra COVID-19, y los desarrolladores de vacunas, incluidos GlaxoSmithKine, Seqirus y Dynavax, se han comprometido a poner a disposición adyuvantes con licencia (AS03, MF59 y CpG 1018, respectivamente) para usar con vacunas COVID-19 desarrolladas por otros fabricantes (2).

PERFIL DE LOS DESARROLLADORES DE VACUNAS

De los candidatos a vacunas activas confirmados, 56 (72%) están siendo llevados a cabo por desarrolladores privados / industriales, y los 22 (28%) proyectos restantes están dirigidos por organizaciones académicas, del sector público y otras organizaciones sin fines de lucro. Aunque varios grandes desarrolladores de vacunas multinacionales (como Janssen, Sanofi, Pfizer y GlaxoSmithKine) se han involucrado en el desarrollo de la vacuna COVID-19, muchos de los principales desarrolladores son pequeños y / o no tienen experiencia en la fabricación de vacunas a gran escala. Por lo tanto, será importante garantizar la coordinación de la fabricación de vacunas y la capacidad de suministro y la capacidad para satisfacer la demanda (2).

La mayor parte de la actividad de desarrollo de la vacuna COVID-19 se encuentra en América del Norte, con 36 (46%) desarrolladores de los candidatos de vacuna activa confirmada, en comparación con 14 (18%) en China, 14 (18%) en Asia (excluyendo China) y Australia, y 14 (18%) en Europa. Se ha informado esfuerzos adicionales de desarrollo de vacunas para China, y CEPI está en diálogo con el Ministerio de Ciencia y Tecnología de China para confirmar su estado (Figura 3).

Los desarrolladores principales de candidatos activos a la vacuna COVID-19 se distribuyen en 19 países, que en conjunto representan más de las tres cuartas partes de la población mundial. Sin embargo, actualmente no hay información pública sobre la actividad de desarrollo de vacunas en África o América Latina, aunque en estas regiones existen marcos regulatorios y capacidad de fabricación de vacunas. La epidemiología de COVID-19 puede diferir según la geografía, y es probable que el control efectivo de la pandemia requiera una

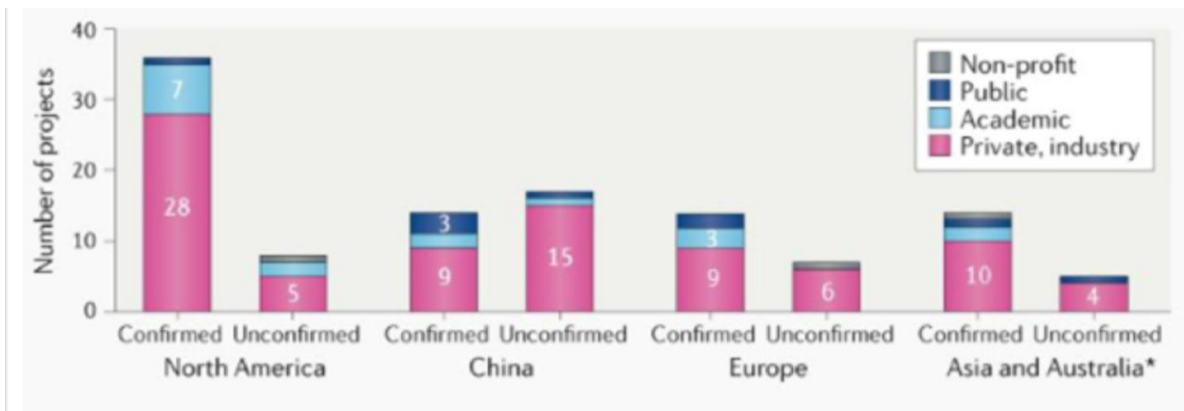


Figura 3. Estudios Clínicos de vacunas. Distribución por regiones

mayor coordinación y participación del hemisferio sur en los esfuerzos de investigación y desarrollo de vacunas.

Se necesitará una fuerte coordinación y cooperación internacional entre los desarrolladores de vacunas, los reguladores, los encargados de la formulación de políticas, los financiadores, los organismos de salud pública y los gobiernos para garantizar que los candidatos prometedores de vacunas en etapa tardía puedan fabricarse en cantidades suficientes y suministrarse de manera equitativa a todas las áreas afectadas, especialmente a regiones de bajos recursos. El CEPI ha emitido recientemente una solicitud de fondos para apoyar los esfuerzos mundiales de desarrollo de vacunas COVID-19 guiados por tres imperativos: velocidad, fabricación y despliegue a escala, y acceso global (1,2).

REFERENCIAS

- Graham B, Mascola JR, Fauci AS. Novel Vaccine Technologies: Essential Components of an Adequate Response to Emerging Viral Diseases, JAMA 2018;319(14):1431-1432. doi:10.1001/jama.2018.0345 . [Citado: 29-4-2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29566112>.
- Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. Nat Rev Drug Discov 2020 May;19(5):305-306. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5. [Citado: 29-4-2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32273591>.
- Liu C, Zhou Q, Li Y, Garner L, Watkins S, Carter L, et al. Research and Development on Therapeutic Agents and Vaccines for COVID-19 and Related Human Coronavirus Diseases, Acs Central Science March 12, 2020 . [Citado: 16-4-2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094090/>.
- Wen-Hsiang C, Ulrich S, Hotez P, Bottazzi ME. The SARS-CoV-2 Vaccine Pipeline: An Overview. Trop Med Rep 2020; 3;1-4. doi: 10.1007/s40475-020-00201-6. [Citado: 2-5-2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094941/>.
- Ahn DG, Shin HJ, Kim MH, Lee S, Kim HS, Myoung J, et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol 2020 Mar 28;30(3):313-324. doi: 10.4014/jmb.2003.03011. [Citado: 20-4-2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32238757>.
- Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. Viruses 2020;12(3). pii: E254. doi: 10.3390/v12030254. [Citado: 2-5-2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32106567>.
- Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. N Engl J Med 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMp2005630. [Citado: 2-5-2020] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32227757>.

ANÁLISIS DE RIESGO FRENTE AL COVID-19

Huniades Urbina-Medina

RESUMEN

Venezuela presenta limitaciones en la capacidad del sistema de salud para enfrentar una situación grave de casos de la pandemia de COVID-19 debido a la escasez de insumos necesarios, las fallas en los servicios básicos de agua, saneamiento e higiene en establecimientos de salud; la capacidad reducida para prevenir y controlar infecciones; la falta de recursos humanos especializados para la atención de casos complicados. Estas limitaciones son un obstáculo para prevenir la propagación de la COVID-19.

Un informe publicado por el Programa Mundial de Alimentos de Naciones Unidas, a final de febrero del 2020, confirmó lo que varias ONG afirmaban sobre el deterioro de las condiciones de vida. Estas importantes carencias que podrían tener un impacto negativo en la respuesta a un brote epidémico como el del coronavirus. El alto nivel de vulnerabilidad económica de la población no permite que se adopten a cabalidad las medidas preventivas, en especial la “cuarentena social”. La pandemia impacta a las economías de América Latina y el Caribe a través de factores externos e internos cuyo efecto conjunto conducirá a la peor contracción de la actividad económica que la región haya sufrido desde que se iniciaron los registros, en 1900. Es posible que la mejor solución sea una nueva globalización con una gobernanza proclive a la inclusión y la sostenibilidad.

Palabras clave: Pandemia, cuarentena social, actividad económica, gobernanza

RISK ANALYSIS OF THE PANDEMIC COVID-19

SUMMARY

Venezuela has limitations in the capacity of the health system to face the COVID-19 pandemic, due to the shortage of necessary inputs, the failures in basic water supply, sanitation and hygiene services in health facilities; reduced ability to prevent and control infections; the lack of specialized human resources to deal with complicated cases. These limitations are an obstacle to preventing the spread of COVID-19. A report published by the United Nations World Food Program in late February 2020 confirmed what several NGOs claimed about the deterioration of living conditions. These important deficiencies could have a negative impact on the response to an outbreak like the coronavirus. The economic vulnerability of the population does not allow preventive measures to be fully adopted, especially the “social quarantine”. The pandemic impacts the economies of Latin America and the Caribbean through external and internal factors whose joint effect will lead to the worst contraction in economic activity that the region has suffered since the records began in 1900. It is possible that the best solution is a new globalization with governance prone to inclusion and sustainability.

Key words: pandemic, social quarantine, economic activity, governance

Venezuela presenta limitaciones en la capacidad del sistema de salud para enfrentar una situación grave de casos de la pandemia de COVID-19, debido a la escasez de insumos necesarios (equipos de protección para el personal de salud, equipos biomédicos, medicamentos e insumos médicos) y capacitación reducida en el uso de los equipos; las fallas en los servicios básicos de agua, saneamiento e higiene en establecimientos de salud; la capacidad reducida para prevenir y controlar infecciones; la falta de recursos humanos especializados para la atención de casos complicados, además de los recursos humanos no especializados que brindan apoyo a

estos; así como la insuficiente operatividad de servicios críticos como emergencias, atención pre-hospitalaria y la insuficiente disponibilidad de camas y personal asistencial en las salas de cuidados intermedios e intensivos (1).

El acceso limitado a servicios adecuados de agua y saneamiento, equipos de protección personal y artículos de limpieza e higiene, tanto en los espacios públicos y servicios críticos, como en los hogares de las personas más vulnerables. Estas limitaciones son un obstáculo para prevenir la propagación de la COVID-19, aún más acentuadas por el impacto de las medidas preventivas al libre tránsito de productos de higiene entre municipios y diferentes estados (1).

Un informe publicado por el Programa Mundial de Alimentos de Naciones Unidas, a final de febrero del 2020, pero realizado por una agencia de Naciones Unidas con encuestas a una muestra de 8.400 familias venezolanas de todo el país entre los meses de julio y septiembre de 2019 confirmó lo que varias ONG afirmaban sobre el deterioro de las

Pediatra-Puericultor, Intensivista Pediátrico, Especialista en Quemaduras, Presidente SVPP .Jefe de Servicio UCIP Hospital Ortopédico Infantil, Caracas.

Autor correspondiente
 Huniades Urbina-Medina, MD, PhD
 Teléfono: (58) 412-2340316 / Correo: urbinamedina@gmail.com

condiciones de vida (1).

- Casi un tercio de la población venezolana (32,3%) padece inseguridad alimentaria y un 7,9% de la población (2,3 millones) se encuentran en una situación de inseguridad alimentaria severa, es decir, sufren “carencias extremas en el consumo de alimentos, o la pérdida extrema de medios de vida que podría conducir a carencias en el consumo de alimentos o a algo peor”.
- El 21 % de los habitantes de Venezuela están subalimentados: la condición en la cual el consumo habitual de alimentos de un individuo es insuficiente para proporcionarle la cantidad de energía alimentaria necesaria a fin de llevar una vida normal, activa y sana”.
- El 37% de los hogares encuestados habían perdido recientemente su única fuente de ingresos al haber perdido su trabajo o haber tenido que cerrar su negocio.
- El 59% de los hogares no cuentan con ingresos suficientes para comprar comida (1).

Más de la mitad de los barrios tienen más de 40.000 habitantes y muchos superan el número de 60.000 por kilómetro cuadrado, mientras que el promedio de densidad de Caracas es de 6.386,1 /km². En las áreas planificadas, sólo el 17% de suelo debería estar dedicado a la vivienda y el resto para áreas verdes, calles. En los barrios de Caracas las viviendas ocupan el 60%, haciendo casi imposible el transporte, la prestación de servicios, las calles, el aseo y el deporte.

El Observatorio Venezolano de los Servicios Públicos reveló que en un 55 por ciento de los hogares en Caracas, el agua falta entre uno y cuatro días por semana. En muchos barrios el agua, cuando llega, no lo hace directamente por tubería hasta las casas o los ranchos. El agua llega a ratos, en el mejor de los casos, tres veces al día, 10 minutos cada vez. Según la ONG Monitor Ciudad, “el 70 por ciento del tiempo, la gente no recibe agua en Caracas y tiene que almacenarla (2).

Venezuela, con una pérdida de más de un 50% de su Producto Interno Bruto (PIB) y unos niveles inimaginables de hiperinflación, lleva 5 años en situación de una grave crisis de Emergencia Humanitaria Compleja que ha provocado un significativo deterioro de la vida en el país y, en consecuencia, también de las condiciones sanitarias (1,3).

El viernes 24 de enero de 2020, en una emisión especial de la Encuesta Nacional de Hospitales, hecha a personal de 40 hospitales en los 23 estados de Venezuela, dieron estos resultados: Más de un 53% de los hospitales no contaban con las mascarillas; un 92% no contaba con un protocolo de actuación específico; ninguno tenía habilitada una zona de aislamiento para los pacientes infectados para evitar la propagación del virus (4).

Estas importantes carencias que podrían tener un impacto negativo en la respuesta a un brote epidémico como el del coronavirus. El alto nivel de vulnerabilidad económica de la población no permite que se adopten a cabalidad las medidas preventivas, en especial la ‘cuarentena social’. Esta pobla-

ción, por ejemplo, en sectores populares, tiene que salir a trabajar de manera cotidiana para acceder a bienes y servicios y para generar ingresos que les permitan cubrir las necesidades básicas como la alimentación. Sin acceso a ingresos regulares, las familias dependientes de la economía informal están agotando sus reservas, ya limitadas (4,5).

La situación de las personas que realizan labores mineras en el estado Bolívar y Amazonas, requiere de atención especial ya que es una zona endémica de malaria y dengue, donde podría facilitarse la rápida propagación de la COVID-19. También la alta movilidad de personas, particularmente hacia ciudades que tienen mejor acceso a bienes y servicios y/o en las zonas fronterizas, dado que estos movimientos incrementan el riesgo de exposición a la COVID-19 de poblaciones vulnerables, incluyendo a quienes viven en condiciones de hacinamiento y en alojamientos insalubres (1,5).

Parte de la población enfrenta dificultades para acceder a los servicios del sistema de salud, por varios factores, que incluyen la poca cobertura de las flotas de transporte; falta de combustible y falta de recursos económicos. Estas circunstancias afectan especialmente a las poblaciones más vulnerables y aisladas (incluyendo a las personas adultas mayores, niños, niñas y adolescentes en situación de riesgo, personas con discapacidad y las comunidades indígenas) (1).

En el caso que el virus se propague, habrá un impacto inmediato en el sistema de salud, como ya se ha visto en países de Asia, Europa y Norteamérica. Si bien los kits para el diagnóstico de casos de COVID-19 están en el país, las pruebas confirmatorias están concentradas geográficamente cerca de la capital. También, el incremento en el número de casos sospechosos requiere mayor capacidad para analizar los resultados y puede reducir el stock disponible. Los casos graves que requieran atención hospitalaria pondrán a prueba la capacidad del sistema de salud, en especial tomando en cuenta las interrupciones en el suministro de agua y electricidad, la escasez de medicamentos e insumos médicos, la salida de profesionales de salud y la capacidad operativa reducida de las salas de cuidados intermedios e intensivos. Un incremento exponencial de los casos podría saturar rápidamente los servicios necesarios para la atención a pacientes con COVID-19. Otra preocupación es la capacidad limitada de los servicios de morgue en hospitales e instalaciones forenses de responder a un aumento de defunciones; una disposición inadecuada de cadáveres puede resultar en una crisis sanitaria dentro de la pandemia (1).

Las medidas preventivas de cuarentena, cierre de fronteras, limitación de tránsito y suspensión de actividades laborales implementadas en el país, tiene un impacto en los medios de subsistencia de las personas y en las estrategias de supervivencia disponibles. En situación de aislamiento social, las personas más vulnerables, quienes viven al día, pueden perder oportunidades de generar ingresos, limitando su capacidad de compra y por consiguiente su seguridad alimentaria y la habilidad de cubrir otras necesidades básicas. Se puede es-

perar una reducción en las remesas, dada la parcial paralización de las economías en los países de la región donde hay un alto número de migrantes y refugiados venezolanos. En estas circunstancias, las personas afectadas recurrirán con más frecuencia a estrategias de sobrevivencia negativas, como la disminución de la ingesta alimenticia, venta de bienes y/o, endeudamiento, particularmente en los grupos más vulnerables, como las mujeres y adolescentes cabeza de hogar, que se dedican a la economía informal. A su vez esto puede contribuir a aumentar su riesgo de contagiarse de COVID-19 (1,2).

Las medidas para controlar la COVID-19 también pueden afectar a las personas en movilidad con la clausura de los vuelos al país y la cuarentena social en todo el territorio, así como la decisión de países vecinos de cerrar la frontera con Venezuela, ya que su movilidad se verá reducida y corren el riesgo de quedar varadas sin poder llegar a su destino final. El cierre de las fronteras con Colombia y Brasil también afecta a las personas que acceden a medicamentos y reciben tratamientos del otro lado de la frontera, por ejemplo, personas con VIH / SIDA y personas con enfermedades no transmisibles, aunque se esté permitiendo el paso excepcional de algunas personas a Colombia para recibir tratamiento médico. Estos cierres, limitan la posibilidad de continuar con comercio transfronterizo a pequeña escala para la subsistencia (1).

El uso de cruces irregulares en las fronteras hace imposible la vigilancia epidemiológica en los puntos de entrada al país. Las personas que cruzan a Venezuela por estos caminos también enfrentan retos en términos de asegurar los protocolos sanitarios, incluyendo mantener un periodo de aislamiento social, mientras también buscan regresar a sus lugares de origen.

EL DERECHO A LA LIBERTAD DE EXPRESIÓN Y DEL ACCESO A LA INFORMACIÓN EN TIEMPO DE PANDEMIA

En menos de un mes, desde mitad de febrero a mitad de marzo, se habían registrado ya 18 casos de violaciones a la libertad de expresión (censuras o detenciones, intimidaciones, amenazas, hostigamientos judiciales, restricciones administrativas, hostigamientos verbales, agresión). vinculadas a la difusión de noticias y opiniones sobre el virus Covid-19 en Venezuela, con un total de 22 víctimas, entre las cuales se encuentran 10 periodistas, 5 trabajadores de la salud, 3 reporteros gráficos y 3 medios de comunicación y una página web (5).

La estigmatización social en el contexto de la salud es la asociación negativa entre una persona o grupo de personas que comparten ciertas características y una enfermedad específica. En un brote, esto puede suponer que las personas sean etiquetadas, estereotipadas o discriminadas, reciban un tratamiento diferenciado o experimenten una pérdida de estatus debido a la percepción de un vínculo entre ellas y una enfermedad.

Ese tratamiento puede afectar negativamente a quienes tienen la enfermedad, así como a sus cuidadores, familiares, amigos y comunidades. Las personas que no tienen la enfer-

medad pero que comparten otras características con este grupo también pueden sufrir estigmatización (5).

El actual brote de COVID-19 ha provocado estigmatización social y comportamientos discriminatorios contra personas de determinados orígenes étnicos, así como contra cualquier persona que se considere que ha estado en contacto con el virus.

El nivel de estigmatización asociado a la COVID-19 se basa en tres factores principales: 1) es una enfermedad nueva y en gran parte desconocida; 2) a menudo se tiene miedo de lo desconocido; y 3) es fácil asociar este miedo con «el otro» (4,5).

Es comprensible que haya confusión, ansiedad y miedo entre el público general. Desafortunadamente, estos factores también están alimentando estereotipos perjudiciales.

La estigmatización puede socavar la cohesión social y provocar el aislamiento social de grupos de población, lo que podría contribuir a que las probabilidades de propagación del virus sean mayores, no menores. Esto puede dar lugar a problemas de salud más graves y a dificultades para controlar un brote de la enfermedad.

La estigmatización puede:

- Llevar a las personas a ocultar la enfermedad para evitar la discriminación.
- Disuadirlos de buscar atención médica inmediatamente.
- Disuadirlos de adoptar comportamientos saludables.

Los datos demuestran claramente que la estigmatización y el miedo en torno a las enfermedades transmisibles obstaculizan la respuesta. Lo que funciona es reforzar la confianza en unos servicios y un asesoramiento sanitarios fiables, mostrar empatía con los afectados, comprender la enfermedad y adoptar medidas eficaces y prácticas para que las personas puedan contribuir a su seguridad y a la de sus seres queridos.

Se debe hablar sobre la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19), no se debe vincular la enfermedad con lugares u orígenes étnicos, no se trata del “virus de Wuhan”, de un “virus chino” o de un “virus asiático”. El uso de una terminología criminalizadora o deshumanizadora crea la impresión de que, de alguna manera, quienes tienen la enfermedad han hecho algo malo o son menos humanos que el resto de la población, lo que alimenta la estigmatización, socava la empatía y puede incrementar la reticencia a buscar tratamiento, a someterse a pruebas de detección o análisis o a ser puesto en cuarentena (5).

Los gobiernos, los ciudadanos, los medios de comunicación, las personas influyentes clave y las comunidades tienen un importante papel que desempeñar para prevenir y detener la estigmatización que rodea a las personas de China y Asia en general. Todos deben ser conscientes y considerados al comunicarse en las redes sociales y otras plataformas de comunicación y mostrar conductas de apoyo en torno a la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19).

Una «infodemia» de desinformación y rumores se está extendiendo más rápidamente que el actual brote de enfermedad

por el nuevo coronavirus (COVID-19). Esto contribuye a los efectos negativos, como la estigmatización y la discriminación de las personas de las zonas afectadas por el brote (3,5).

Mientras la COVID-19, enfermedad de reciente data, se expande y su acción devastadora impacta en la humanidad, la Iatrofobia, es decir, la aversión al personal médico o de salud en general, se intensifica y altera el bienestar biopsicosocial. Desde finales del año pasado esa enfermedad poco conocida por el mundo de la salud crece con una velocidad sin precedentes, hasta expandirse por todo el mundo. Ha infectado a más de dos millones cuatrocientas mil personas, sin prejuicio de raza, color, estatus social, provocando más de 169.000 fallecidos. Esta realidad evidencia que la salud hoy en día hace frente a un gran desafío. LA Covid-19, declarado pandemia, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), teniendo en cuenta que una pandemia es una enfermedad causada por un agente infeccioso, simultánea en diferentes países, con una mortalidad significativa en relación con la proporción de población infectada. Evidentemente, tal situación genera pánico, miedo y también discriminación, afectando además todos los ámbitos de la vida.

En este contexto, el personal de salud que ha sido honrado por todos, con gestos que se manifiestan en acciones concretas y numerosos comentarios a través de las redes y medios de comunicación, se ve afectado y a medida que el proceso evoluciona ha empezado a ser víctima de discriminación. En muchos lugares del planeta se ha podido observar agresión verbal, física y emocional por parte de un sector de la población. El solo hecho de llevar una insignia o ser identificado como personal de la salud basta para ser considerado como infectados y activar alarma colectiva, generar angustias que puede manifestarse tanto por irrespeto y diversos señalamientos por parte de grupo de la población, así como por la expresión de rechazo. Esta situación en lugar de crear el equilibrio, fortalecer el principio del famoso binomio médico - paciente, ecuación de suma importancia, esta relación, cuyo objeto es que una comunidad, una sociedad y todo el mundo pueda disfrutar y gozar de buena salud, genera que ese vínculo se vea afectado negativamente, no hace más que quebrar y destruirlo, propiciando sentimientos de inseguridad tanto para el médico como para la población que demanda su atención.

Las denuncias de violencia y los comentarios a través de las redes de parte de los funcionarios van en aumento. Los médicos y personal de salud en sus lugares de residencia están siendo acusados de portar la enfermedad, lo que genera pánico colectivo y crea incluso distanciamiento en los hogares.

Adicionalmente, es muy preocupante la afectación de la relación familiar generada por la situación actual. Es verdad que hay que fortalecer las medidas sanitarias de prevención para combatir esta pandemia actual; sin embargo, el auto aislamiento por parte de los funcionarios de la salud no hace más que generar una situación de alerta y tensión en los hogares y localidades donde ellos hacen vida.

La aplicación de manera excesiva de las medidas de pre-

vencción en los hogares de los funcionarios de salud no hacen más que erigir esta pared que distorsiona el goce a plenitud de la afección familiar. La situación descrita merece ser manejada con mucha atención y cautela ya que puede llevar a la generación de daños irreparables en las familias de quienes están en la primera fila de combate. No es sencillo comprender un cambio brusco en la conducta afectiva. Evitar el abrazo de sus hijos después de la jornada laboral, como expresión de bienvenida, puede ser interpretado como rechazo por parte de los padres o el auto-aislamiento entre la pareja. Así que lo que constituyen esenciales medidas de prevención y preservación de la salud, puede prestarse a confusión y llevar al caos las familias, afectando la comunicación y la comprensión.

A pesar de los rechazos y los actos de discriminación, el funcionario de la salud sigue manteniendo una conducta ejemplar, haciendo los mayores esfuerzos para garantizar el bienestar y dentro de los hospitales siguen siendo un foco de atención, pero en esta oportunidad de manera positiva. En los espacios intrahospitalarios, deja de ser percibido como factor de riesgo asociado a la pandemia. En algunos países se han impuesto el establecimiento de centros de aislamiento especial en hoteles u otros lugares para aquellos que por miedo y prevención no pueden acudir a sus hogares y que, además de asegurar el resguardo de sus familias, les protege de ser blanco y objeto de rechazo, evidenciados en campañas de discriminación mediante carteles y pancartas con mensajes de claro rechazo en los cuales se califica al funcionario de la salud de ser medios de propagación de la enfermedad, creando así pánico individual y alteración de la colectividad en general.

La comunicación efectiva en el hogar durante la pandemia es clave para fortalecer los lazos familiares y evitar así ser factor contribuyente al desarrollo de la auto-limitación por parte de los médicos y el personal de salud, en general. Aún cuando se han visto muchas acciones para por parte de los gobiernos para evitar el caos social, así mismo es importante definir acciones dirigidas a limitar los daños que puedan derivarse de la Iatrofobia (6).

La pandemia impacta a las economías de América Latina y el Caribe a través de factores externos e internos cuyo efecto conjunto conducirá a la peor contracción de la actividad económica que la región haya sufrido desde que se iniciaron los registros, en 1900 (7).

La pandemia de la COVID-19 impactó América Latina y el Caribe en un momento de debilidad de su economía y de vulnerabilidad macroeconómica. A medida que la pandemia se propaga en la región, su caracterización como crisis sanitaria, económica y social es cada vez más evidente. Por su parte, la dimensión y la duración de sus efectos, si bien difíciles de cuantificar debido a la incertidumbre, comienzan a ser percibidas con claridad. Será la causa de la mayor crisis económica y social de la región en décadas, con efectos muy negativos en el empleo, el combate a la pobreza y la reducción de la desigualdad. Dimensionar la caída de la actividad económica permite comenzar a determinar la magnitud del

esfuerzo para un regreso a la normalidad. Pero ese regreso no será y no debe ser una vuelta a la situación existente antes de la pandemia. De la conjunción de las estimaciones cuantitativas de corto plazo y las previsiones sobre los principales cambios cualitativos de mediano plazo surgirá lo que será una nueva normalidad (6).

En la medida que las políticas de contención sanitaria para prevenir la propagación de la pandemia conducen a una paralización de la producción y actividad económica. Ante la inexistencia de tratamientos y vacunas para enfrentar al virus, los esfuerzos para controlar la epidemia se centran en restricciones a la circulación de individuos, lo que afecta la actividad productiva con diferente intensidad según los sectores. Las cuarentenas y el aislamiento social implicaron marcadas caídas en actividades como la aviación, el turismo, el comercio y las zonas francas (6,7).

Los países de América Latina y el Caribe han tomado rápidas e importantes medidas para responder a la etapa inicial de la crisis mediante la adopción de conjuntos amplios de políticas económicas para mitigar sus efectos sociales y económicos. Esas medidas se enfocan en incrementar la disponibilidad de recursos públicos para el sector de la salud, proteger a los hogares ,especialmente los más vulnerables, proteger la capacidad productiva y el empleo, evitar una crisis de liquidez y evitar el colapso del sistema económico (7,8).

Es posible que la mejor solución sea una nueva globalización con una gobernanza proclive a la inclusión y la sostenibilidad, pero para participar activamente en esa nueva globalización, América Latina y el Caribe deben integrarse productiva, comercial y socialmente. Para ello, la coordinación de nuestros países en materia macroeconómica y productiva es crucial para negociar las condiciones de la nueva normalidad, particularmente en una dimensión urgente en la actual crisis y en el mediano plazo: la del financiamiento para un nuevo estilo de desarrollo con igualdad y sostenibilidad ambiental (8).

REFERENCIAS

1. OMS/ OPS. Plan intersectorial de preparación y atención covid-19 Venezuela, segunda edición, 10 de abril 2020 [Citado: 27 de abril 2020]. Disponible en: eliefweb.int/report/venezuela-bolivarian-republic/venezuela-plan-intersectorial-de-preparaci-n-y-atenci-n-covid.
2. Programa Venezolano de Educación-Acción en Derechos Humanos (PROVEA). COVID-19 en Venezuela: Pandemia en Emergencia Humanitaria Compleja. Abril 1 2020. [Citado: 25 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.derechos.org/ve/actualidad/covid-19-en-venezuela-pandemia-en-emergencia-humanitaria-compleja>.
3. Observatorio Venezolano de Servicios Públicos. Observatorio Venezolano de Servicios Públicos: "Servicio de agua sigue deficiente". [Citado: 24 de abril 2020]. Disponible en: <http://www.noticierovenevision.net/noticias/nacional/observatorio-venezolano-de-servicios-publicos-servicio-de-agua-sigue-deficiente>.
4. Encuesta Nacional de Hospitales. [Citado: 27 de abril 2020]. Disponible en: <https://efectococuyo.com/tag/encuesta-nacional-de-hospitales/>.
5. UNICEF, Cruz Roja Internacional. La estigmatización social asociada a la COVID-19: una guía para prevenir y abordar la estigmatización social. [Citado: 24 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/nicaragua/informes/el-estigma-social-asociado-con-el-covid-19>.
6. Iatrofobia y COVID-19: Peligros para la sociedad y la salud global. [Citado: 26 de abril 2020]. Disponible en: <http://ve.globedia.com/iatrofobia-covid-peligros-sociedad-salud-global>.
7. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) 2020. Observatorio COVID-19 en América Latina y el Caribe, Impacto económico y social. [Citado: 24 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.cepal.org/es/temas/covid-19>.
8. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL) 2020. "América Latina y el Caribe ante la pandemia del COVID-19: efectos económicos y sociales", Informe Especial COVID-19, N° 1, 3 de abril, Santiago.