



CLÍNICAS

QUIRÚRGICAS

de la Academia Mexicana de Cirugía

VOLUMEN XXIV

**ENFERMEDAD POR EL NUEVO
CORONAVIRUS SARS-COV-2
Tomo 1**

**CLÍNICAS QUIRÚRGICAS
DE LA ACADEMIA MEXICANA
DE CIRUGÍA**

**CLÍNICAS QUIRÚRGICAS DE LA
ACADEMIA MEXICANA DE CIRUGÍA**

VOLUMEN XXIV

**ENFERMEDAD POR EL NUEVO
CORONAVIRUS SARS-COV-2**

Volumen 1

Acad. Dr. Jorge Escobedo de la Peña

Acad. Dr. César Athié Gutiérrez

Enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2
Volumen 1

Todos los derechos reservados por:
© 2022 Editorial Alfíl, S. A. de C. V.
Insurgentes Centro 51-A, Col. San Rafael
06470 México, D. F.
Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57
e-mail: alfil@editalfil.com
www.editalfil.com

ISBN 978-607-741-307-3 Obra completa
878-607-741-308-0 Volumen 1

Dirección editorial:
José Paiz Tejada

Revisión editorial:
Berenice Flores, Irene Paiz

Ilustración:
Alejandro Rentería

Diseño de portada:
Arturo Delgado

Impreso por:
Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.
Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos
03800 México, D. F.
15 de enero de 2022

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Volumen XXIV
Enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2

Comité Editorial

Acad. Dr. Felipe Cruz Vega

Acad. Dr. César Athié Gutiérrez

Acad. Dr. Eduardo Pérez Torres

Autores y colaboradores

EDITORES

Acad. Dr. Jorge Escobedo de la Peña

Médico Cirujano egresado de la Facultad de Medicina de la UNAM. Certificado en Medicina Interna por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Certificado en Infectología por el Consejo Nacional de Infectología. Maestro en Salud Pública por la Escuela de Salud Pública de México. Posdoctorado en Medicina Interna (Endocrinología) en la *Yale University School of Medicine*. Colegiado del Colegio de Medicina Interna de México. Socio de la Sociedad Mexicana de Cardiología y de la Asociación Nacional de Cardiólogos del Centro Médico Nacional “La Raza”. *Fellow* del *American College of Physicians* y de la *American Heart Association*. Miembro de la *European Society of Cardiology*. Académico de la Academia Mexicana de Cirugía y de la Academia Nacional de Medicina de México. Jefe de la Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital Regional 1 “Carlos MacGregor Sánchez Navarro” del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Capítulo 37

Acad. Dr. César Athié Gutiérrez

Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía en el año 2000. Profesor Titular de Pregrado y Posgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM de 1970 a 2019.

Director General del Hospital General de México de la Secretaría de Salud de 2014 a 2019.

AUTORES Y COLABORADORES

Acad. Dr. Arturo Abundes Velasco

Cardiólogo Intervencionista, adscrito a la Subdirección de Proyectos de Innovación y Desarrollo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Acad. Dr. Francisco Aguilar Rebolledo

Especialidad en Medicina Interna y Neurología, UNAM. Maestría en Ciencias Médicas en la *University of Oregon and Sciences of Health, Portland, Oregon, EUA*. Académico Honorario de la Academia Mexicana de Cirugía. Académico Titular de la Academia Mexicana de Pediatría. Académico Titular de la Academia Mexicana de Neurología. Presidente de la Asociación en Pro de la Plasticidad Neuronal México, A. C. Rector de la Universidad Biomédica “Rafael Guízar y Valencia, A. C.” Director Médico del Centro Integral de Medicina Avanzada “CIMA”, Xalapa. Investigador Titular de CIMA.

Capítulo 13

Dr. Eduardo A. Aguilar Torres

Médico pasante de Servicio Social de la Subdirección de Proyectos de Innovación y Desarrollo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Acad. Dr. Pablo Álvarez Maldonado

Especialista en Medicina Crítica. Alta especialidad en Endoscopia Torácica. Especialista en Bienestar y Salud Corporativos. Maestro en Dirección de Instituciones de Salud. Profesor de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac. Profesor Adjunto de Medicina Crítica por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Profesor Adjunto de Alta Especialidad en Endoscopia Torácica por la UNAM. Consejero del Consejo Mexicano de Medicina Crítica 2021-23. Fundador y Past-presidente del Capítulo de Cuidados Respiratorios del Colegio Mexicano de Medicina Crítica. Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina. Académico de Número de la Academia Mexicana de Cirugía. Sistema Nacional de Investigadores, distinción Candidato 2020-23. *Fellow del American College of Chest Physicians. Fellow del American College of Critical Care Medicine*. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Capítulo 5

Mtro. Andrés Aranda Cruzalta

Médico Cirujano por la Facultad de Medicina, UNAM. Maestro en Estudios de Arte por la Universidad Iberoamericana. Profesor del Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro Numerario de la Sociedad Mexicana de Historia y Filosofía de la Medicina. Miembro Fundador de la Asociación Mexicana de Estudios Clásicos. Miembro de la Sociedad Internacional de Historia de la Medicina, de la Asociación de Historiadores Latinoamericanistas Europeos y de la Asociación Mundial de Historia de la Psiquiatría, filial de la WPA.

Capítulo 1

Acad. Dr. Emilio Arch Tirado

Doctor en Ciencias Biológicas. Médico Veterinario y Zootecnista. Académico Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Investigador en Ciencias Médicas. *The American British Cowdray Medical Center*, IAP. Centro Neurológico CDMX.

Capítulo 2

Dra. Alexandra Arias Mendoza

Cardióloga. Jefa de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Dr. Gerardo Arteaga Cárdenas

Cardiólogo Intensivista, Adscrito al Servicio de Terapia Posquirúrgica, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Acad. Dr. Manuel Antonio Baeza Bacab

Especialista en Pediatría y en Alergia e Inmunología Clínica, UNAM. Académico, Academia Nacional de Medicina de México, Academia Mexicana de Cirugía y Academia Mexicana de Pediatría. *Honorary President, 24th. International Congress of Pediatrics, The IPA World Congress of Pediatrics*. Certificado por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría y el Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia. Miembro del *American College of Allergy, Asthma & Immunology*.

Capítulo 27

Dr. Ricardo Alexis Baeza Bastarrachea

Especialista en Pediatría, en Alergia e Inmunología Clínica y en Inmunodeficiencias Primarias, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría y el Consejo Nacional de Inmunología Clínica y Alergia. Miembro de

la *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* y del Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Inmunología Clínica y Alergia.

Capítulo 27

Dra. Lourdes J. Balcázar Hernández

Especialista en Endocrinología e Investigadora Asociada, Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades y Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Maestría en Farmacología. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel I.

Capítulo 4

Acad. Dr. Rodolfo Gregorio Barragán Hervella

Especialidad de Ortopedia, BUAP. Maestría en Ciencias de la Educación, IEU. Maestría en Procesos de Calidad Educativa, CUI. Doctorado en Dirección e Innovación de Instituciones de Salud, IEU. Certificado por el Consejo Mexicano de Ortopedia y Traumatología, A. C. Director de Educación e Investigación, UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla, IMSS. Miembro del Colegio de Ortopedia del Estado de Puebla, A. C., de la Asociación Mexicana de Ortopedia y Traumatología, A. C. y de la *AO Alumni Association*. Miembro Titular Asociado de la Academia Nacional de Educación Médica, de El Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología, A. C., *Fellow* del *American College of Surgeons*. Académico de Número de la Academia Mexicana de Cirugía. Miembro AO Trauma Latinoamérica. Expresidente de la Sociedad de Traumatología y Ortopedia de Puebla, A. C. *State Faculty* del *American College of Surgeons* en el Estado de Puebla y en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Miembro Permanente del Consejo Consultivo del Colegio de Ortopedia del Estado de Puebla, A. C.

Capítulo 24

Dra. Arcelia Carolina Barrón Campos

Licenciatura en Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Anáhuac México, Campus Norte. Diplomado en Metodología de la Investigación.

Capítulo 16

Acad. Dr. Mario Antonio Barrón Soto

Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Expresidente del Consejo Mexicano de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Expresidente de la Sociedad Mexicana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Asesor de la Sociedad Mexicana de ORL y Cirugía de Cabeza y Cuello. Profesor de Pregrado y Posgrado en Otorrinolaringología, UNAM. Miem-

bro del Comité Editorial de la revista *Anales de Otorrinolaringología Mexicana*.
Práctica privada en el Hospital Ángeles Metropolitano.

Capítulo 16

Acad. Dra. María de Lourdes Basurto Acevedo

Especialista en Endocrinología e Investigadora Titular B, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM. Profesora de cursos de pregrado y posgrado en la Escuela Superior de Medicina, IPN, y Facultad de Medicina, UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel 2. Académica de la Academia Nacional de Medicina de México. Académica de la Academia Mexicana de Cirugía.

Capítulo 4

Acad. Dr. Erich Basurto Kuba, FACS

Especialidad en Cirugía General. Académico de Número, Academia Mexicana de Cirugía. *Fellow* del *American College of Surgeons*. Especialista en Cirugía General del Servicio de Cirugía General del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Profesor Titular de la materia de Cirugía General, Facultad de Medicina, UNAM.

Capítulo 26

Dra. Ana Beatriz Batres Marroquín

Médico especialista en Medicina Interna, USAC. Médico especialista en Reumatología, UNAM. División de Enfermedades Musculoesqueléticas y Reumáticas, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Capítulo 22

Dr. Alejandro Efraín Benítez Herrera

Especialista en Medicina Interna. Maestro en Clínica Psicoanalítica. Miembro del Colegio de Salud Pública del estado de Hidalgo. Secretario de Salud del Estado de Hidalgo y Director General de los Servicios de Salud de Hidalgo.

Capítulo 34

Acad. Dra. Olga Rosa Brito Zurita

Especialista en Endocrinología y Nutriología con Maestría en Ciencias Médicas por la UNAM. Certificada por el Consejo Mexicano de Endocrinología. Investigadora de tiempo completo en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Exdirectora de Educación e Investigación en Salud de la UMAE Hospital de Especialidades N° 2 del Centro Médico Nacional del Noroeste del Instituto Mexicano del Seguro Social. Académica Titular de la Academia Nacional de Cirugía. Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Capítulo 23

Dra. Nallely Bueno Hernández

Laboratorio de Proteómica y Metabolómica de la Dirección de Investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Capítulo 34

Acad. Dr. Rafael Gerardo Buitrón García Figueroa, FACOG

Especialidad en Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Asociación Médica del Centro Médico ABC. Académico Titular, Academia Mexicana de Cirugía. *Fellow* del *American College of Obstetricians and Gynecologists*. Especialista en Ginecología y Obstetricia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Profesor Titular de la materia de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, UNAM.

Capítulo 26

Dr. Hilario Campos Durán

Investigador Adjunto al Centro Integral de Medicina Avanzada “CIMA”, Xalapa.

Capítulo 13

Acad. Dra. Luz Arcelia Campos Navarro

Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Directora Editora de la revista *Anales de Otorrinolaringología Mexicana*. Maestría en Educación. Maestría en Psicología/Gestión Organizacional, UNAM. Doctorado en Alta Dirección. Fundadora y exjefa del Servicio de Otorrinolaringología Pediátrica en el Hospital General, Centro Médico “La Raza”. Exdirectora de Educación e Investigación en Salud en el Hospital General, Centro Médico “La Raza”, IMSS. Expresidente de la Sociedad de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Centro Médico “La Raza”, A. C. Exmiembro de la Junta de Gobierno del Consejo Mexicano de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello. Profesora en Posgrado y Pregrado de Otorrinolaringología, UNAM y Universidad Anáhuac México Norte.

Capítulo 16

Acad. Dr. Guillermo Careaga Reyna

Cirujano Cardiorrácico. Maestro en Ciencias Médicas. Doctor en Ciencias Médicas. Director General de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, CMN “La Raza”, IMSS. Profesor Titular del Curso de Posgrado de Especialización en Cirugía Cardiorrácica, IMSS/UNAM. Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina de México. Expresidente del Consejo Nacional de Cirugía del Tórax.

Capítulo 9

Dr. Jorge Carrasco Rendón

Especialidad en Ginecología y Obstetricia. Miembro de la Asociación Médica del Centro Médico ABC.

Capítulo 26

Dra. Catalina Casillas Suárez

Especialidad en Neumología, UNAM. Certificada por el Consejo Nacional de Neumología, A. C. Miembro activo de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, A. C. Actual Gobernadora del Capítulo Metropolitano y Jefa de División de Neumología Adultos, Mesa 2021–2023. Miembro de la Asociación Latinoamericana de Tórax, de la Sociedad Americana de Tórax y de la Sociedad Respiratoria Europea. Profesor Titular de Pregrado y Posgrado del Curso de Neumología de la UNAM y de Pregrado de IPN y la Universidad Anáhuac. Jefa del Servicio de Neumología del Hospital General de México.

Capítulo 6

Dr. Jony Cerna Cardona

Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Gastrointestinal. Profesor Adjunto del Curso de Alta Especialidad en Endoscopia Gastrointestinal avalado por la UNAM. Médico adscrito al Servicio de Endoscopia en el HJM. Tesorero de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal. Profesor Adjunto de Pregrado en Clinopatología del Aparato Digestivo por el IPN en el HJM.

Capítulo 21

Dra. María Eugenia Chavarría Olarte

Química Farmacéutica Bióloga. Doctorado en Biología de la Reproducción. Investigadora Titular, Coordinación de Investigación en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social. Encargada de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Hospital de Gineco Obstetricia N° 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS.

Capítulo 33

Dr. Farid Alejandro Cobos Reyes

Médico Pasante de Servicio Social de la Subdirección de Proyectos de Innovación y Desarrollo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Acad. Dr. Miguel Ángel Collado Corona

Especialidad en Neurofisiología Clínica, Medicina de la Comunicación Humana y Medicina del Sueño. Académico Emérito de la Academia Mexicana de Cirugía. Departamento de Neurofisiología Clínica, *The American British Cowdray Medical Center*, IAP. Centro Neurológico, CDMX.

Capítulo 2, 12, 14

Dra. Ingrid Charlotte Contreras Guerrero

Especialidad en Medicina de Rehabilitación y Neurofisiología Clínica. Departamento de Neurofisiología Clínica, *The American British Cowdray Medical Center*, IAP. Centro Neurológico, CDMX.

Capítulos 12, 14

Dr. Francisco Javier Cruz Enríquez

Médico Pasante de Servicio Social de la Subdirección de Proyectos de Innovación y Desarrollo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Acad. Dr. Roberto de Leo Vargas

Especialidad en Neurocirugía. Académico Honorario de la Academia Mexicana de Cirugía. Director de Centro Neurológico, *The American British Cowdray Medical Center*, IAP. Centro Neurológico CDMX.

Capítulo 2

Dr. Sebastián Domínguez Arellano

Médico Pasante de Servicio Social en el Departamento de Cirugía Plástica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 25

Acad. Dra. María del Carmen Dubón Peniche

Doctora en Administración de Sistemas de Salud. Maestra en Administración de la Atención Médica y Hospitales. Diplomada en Bioética y Derecho Sanitario y en Dictaminación y Arbitraje Médico. Miembro del Claustro de Tutores del Doctorado en Ciencias de la Administración del Programa de Posgrado en Ciencias de la Administración UNAM y Posgrado de Calidad de CONACYT. Docente en la Maestría en Administración de Sistemas de Salud de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Contaduría y Administración, UNAM. Docente en el Centro Interamericano de Estudios de Seguridad Social. Miembro Titular de la Academia Mexicana de Cirugía, A. C. Miembro de la Academia Nacional Mexicana de Bioética, A. C. Actualmente a cargo del Departamento de Evaluación de Calidad de la Atención Médica del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Capítulo 39

Acad. Dra. María Elizabeth Enríquez Vega

Especialista en Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Expresidente de la Sociedad Mexicana de Angiología, Cirugía Vascul y Endovascular. Exjefe del Servicio de Angiología, UMAE CMN “La Raza”, IMSS. Hospital Ángeles Lin-

avista, CDMX. Miembro Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Maestría en Administración de Hospitales y Salud Pública, IESAP.

Capítulo 10

Acad. Dr. Antonio Espinosa de los Monteros Sánchez

Médico especialista en Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva. Jefe del Departamento de Cirugía Plástica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Académico de la Academia Mexicana de Cirugía.

Capítulo 25

Dra. Lucía T. Fernández

Médico Residente de Dermatología. Jefa de Residentes, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Capítulo 18

Dr. Francisco Javier Flores Murrieta

Profesor Titular de la Escuela Superior de Medicina y Jefe de la Unidad de Investigación en Farmacología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”. QFB egresado de la Universidad Autónoma de Sinaloa. M. en C. y Dr. en Farmacología por el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Expresidente de la Asociación Mexicana de Farmacología y de la *Western Pharmacology Society*. *Fellow* del *American College of Clinical Pharmacologists*. Mención Honorífica del Premio Nacional de la Juventud y Premio Nacional de la Academia Mexicana de Ciencias. Miembro del Comité Editorial de las revistas *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology* y *Drug Development Research*. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel III.

Capítulo 35

Dr. Jorge García Dávila

Especialista en Angiología, Cirugía Vasculare y Endovascular. Egresado de la UMAE CMN “La Raza”, IMSS. Hospital San Ángel Inn. Universidad Vena Center CDMX. *Society for Vascular Surgery*. Hospital Regional N 02, IMSS, CDMX.

Capítulo 10

Dra. Suemmy Gaytán Fernández

Especialidad de Ortopedia, UNAM. Certificada por el Consejo Mexicano de Ortopedia y Traumatología, A. C. Alta Especialidad en Ortopedia Pediátrica, UNAM. Maestra en Ciencias de la Educación, IEU. Jefa de la División de Educación en Salud, UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla, IMSS. Miembro Titular del Colegio Mexicano de Ortopedia y Traumatología. Miembro

activo de la Sociedad Mexicana de Ortopedia Pediátrica. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Ortopedia y Traumatología Infantil. Miembro Alianza de *Pediatric Orthopaedic Society of North America*, POSNA. Miembro activo del Colegio Médico de Ortopedia y Traumatología del Estado de Puebla, A. C. Miembro Titular Asociado de la Academia Nacional de Educación Médica. Miembro de la *AOTrauma Latin America*. Certificación como FACS del *American College of Surgeons*. Miembro del Comité de Rehabilitación de la CEIFCRHUS. Miembro del Comité Académico en la Especialidad de Trauma y Ortopedia de la BUAP.

Capítulo 24

Dra. Thammar Gómez Villegas

Alta especialidad en Neuro-Oftalmología, UNAM. Certificada por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Servicio de Neuro-Oftalmología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”, Ciudad de México.

Capítulo 17

Acad. Dr. Antonio González Chávez

Médico Cirujano especialista en Medicina Interna, certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C. FACP. Exprofesor de Posgrado en Medicina Interna. Profesor de Pregrado, Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac. Expresidente del Colegio de Medicina Interna de México, A. C. Expresidente de la Federación Mexicana de Diabetes. Presidente de la Asociación Mexicana para el Estudio Multidisciplinario del Síndrome Metabólico. Exjefe del Servicio de Medicina Interna, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Exsubdirector Médico del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Coordinador de la Comisión de Enfermedades Crónicas no Trasmisibles, Academia Mexicana de Cirugía. Coordinador del área de Medicina Interna del Departamento de Medicina, Academia Nacional de Medicina. Miembro del Comité Editorial de la *Gaceta Médica de México*. Maestría en Salud Pública y Administración de Hospitales. Miembro Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Miembro Numerario de la Academia Nacional de Medicina. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel I. Jefe de la Clínica para la Atención Integral del Paciente con Diabetes y Obesidad, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Capítulo 11

Dr. Héctor González Pacheco

Cardiólogo. Subjefe de Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Dr. Rodrigo Gopar Nieto

Cardiólogo. Residente de Alta Especialidad en Urgencias y Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Acad. Dr. en C. Enrique O. Graue Hernández

Alta especialidad en Córnea y Cirugía Refractiva, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Expresidente del Centro Mexicano de Córnea y Cirugía Refractiva. Miembro de la Academia Nacional de Medicina y del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II. Jefe del Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva, Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana, Ciudad de México.

Capítulo 17

Dr. Gerardo Graue Moreno

Alta especialidad en Órbita y Oculoplástica, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Servicio de Órbita y Oculoplástica, Hospital Oftalmológico “Nuestra Señora de la Luz”, Ciudad de México.

Capítulo 17

Dra. María Dolores Guerrero Putz

Médico Residente de Dermatología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León. Licenciada en Biociencias, Tecnológico de Monterrey.

Capítulo 18

Acad. Dr. José Halabe Cherem

Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México. Profesor Titular del Curso de Posgrado de la Especialidad en Medicina Interna, UNAM, Centro Médico ABC. Médico Internista certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna.

Capítulo 36

Acad. Dr. en C. Sergio E. Hernández Da Mota

Alta especialidad en Retina y Vítreo, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Expresidente de la Asociación Mexicana de Retina, A. C. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Integrante Nivel I del Sistema Nacional de Investigadores SNI-CONACYT. Jefe del Servicio de Retina, Clínica David y Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina “Dr. Ignacio Chávez”, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, México.

Capítulo 17

Dr. Alejandro Hernández de la Torre

Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán Izcalli, Medicina Veterinaria y Zootecnia, Estado de México, México.

Capítulo 3

Dr. Cristian Axel Hernández Gaytán

Departamento de Urología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 20

Acad. Dr. Alejandro Hernández Solís

Médico especialista en Neumología, UNAM. Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía, de la Academia Nacional de Medicina de México y del Sistema Nacional de Investigadores SNI 1. Coordinador de Investigación del Servicio de Neumología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México, México.

Capítulos 3, 6, 7

Acad. Dr. Francisco Hernández Torres

Médico Cirujano con Maestría en Administración de Hospitales y en Administración Pública, especialización en Planificación de Sistemas de Salud. Coordinador de Asesores de la Dirección de Prestaciones Médicas del IMSS. Director General de Calidad y Educación en Salud, Director General de Calidad e Informática, Subsecretario de Coordinación Sectorial de Salud de Morelos. Fue Coordinador General para la implantación de modelos de calidad en la Secretaría de Salud y Coordinador General del Proyecto Nacional de Formación de Directivos de los Servicios de Salud en México. Ponente en diversos foros nacionales e internacionales. Académico Titular de la Academia Mexicana de Cirugía, de la Sociedad Mexicana de Calidad de la Atención a la Salud y de la Sociedad Mexicana de Salud Pública. Expresidente de la Asociación Mexicana de Hospitales. XV Premio Nacional de Administración Pública, Premio al Mérito Civil Guerrerense “Eva Sámano de López Mateos”, XX Premio de la Fundación Glaxo y Premio Anual de Investigación y Enseñanza Superior del INSP.

Capítulo 38

Dr. Rafael Eduardo Herrera Elizalde

Anestesiólogo Cardiovascular Pediátrico adscrito al Servicio de Anestesiología Cardiovascular del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Dr. Mario Alberto Islas Aguilar

Médico Cirujano por la UASLP. Profesor Adjunto del Curso de Neurocirugía de Pregrado, Facultad de Medicina, UASLP. Servicio de Neurocirugía, Hospital de Especialidades de la Salud, SLP.

Capítulo 15

Dr. Yasshid León Mayorga

Profesor Adjunto del Curso de Posgrado de la especialidad en Medicina Interna, UNAM, Centro Médico ABC. Médico Internista certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna.

Capítulo 36

Acad. Dr. en C. Virgilio Lima Gómez

Alta especialidad en Retina y Vítreo, UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Certificado por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Jefe del Servicio de Oftalmología, Hospital Juárez de México. Ciudad de México.

Capítulo 17

Dr. Artemio López García

Investigador Adjunto al Centro Integral de Medicina Avanzada “CIMA”, Xalapa. Catedrático de la materia Neuroplasticidad y Rehabilitación Neurológica-Implicaciones clínicas en la Universidad Biomédica “Rafael Guízar y Valencia”, A. C.

Capítulo 13

Dr. Alberto López Reyes

Químico Clínico, UV. Doctorado en Biología Experimental, UAM. Laboratorio de Gerociencias, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Capítulo 22

Acad. Dr. Jorge Loría Castellanos

Médico especialista en Urgencias Médico Quirúrgicas. Magister en Toxicología. Doctor en Educación. Académico Titular, Academia Mexicana de Cirugía. Miembro de la Academia Nacional de Educación Médica, de la Sociedad Mexicana de Toxicología y de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina de Urgencias. Jefe de Área Médica, Coordinación de Proyectos Especiales en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Capítulo 31

Acad. Dr. Martín Antonio Manrique

Especialista en Medicina Interna y Endoscopia Gastrointestinal. Maestro en Administración de Instituciones de Salud por la Universidad La Salle. Académico

Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Coordinador de Comisiones de la Academia Mexicana de Cirugía. Exvocal de la AMC. Expresidente de la Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal y miembro de diversas asociaciones médicas nacionales e internacionales. Profesor de Pregrado y Posgrado de la UNAM y el IPN. Profesor Titular del Curso Universitario de Alta Especialidad en Endoscopia Gastrointestinal, avalado por la UNAM en el HJM. Exdirector General del Hospital Juárez de México. Exjefe del Servicio de Endoscopia en el HJM. Expresidente de la Sociedad Medico-Quirúrgica del HJM. Exsubdirector del Hospital de Infectología CMR IMSS.

Capítulo 21

Dra. Leticia Manuel Apolinar

Doctora en Investigación en Medicina, ESM-IPN. Investigador titular A, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores, Nivel 1.

Capítulo 4

Dr. Daniel Manzur Sandoval

Cardiólogo Intensivista adscrito al Servicio de Terapia Posquirúrgica, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Dra. Yolanda Mares Gutiérrez

Especialista en Neumología, UNAM. Certificada por el Consejo Nacional de Neumología, A. C. Expresidente de la Mesa Directiva del Consejo Nacional de Neumología, A. C. Expresidente del Jurado de Certificación del Consejo Nacional de Neumología, A. C. Exjefe del Departamento de Fisiología Pulmonar del HGMEL. Profesor Titular del Curso de Alta Especialidad en Fisiología Pulmonar. Miembro de ATS, ERS, ALAT y SMNYCT. Directora Ejecutiva de Posgrado e Investigación de la Universidad de la Salud. Académica de la Universidad de la Salud.

Capítulo 34

Acad. Dr. Carlos Martínez Murillo

Jefe de Departamento de Hematología y Profesor Titular del Curso de la especialidad, Hospital General de México “Eduardo Liceaga”, SS. Maestría en Ciencias Médicas, UNAM. Doctorado en Ciencias Químico-Biológicas, ENCB, IPN. Académico de la Academia Nacional de Medicina.

Capítulo 4

Dra. Ana Cristina Medina García

Médico especialista en Reumatología, UNAM. División de Enfermedades Musculosqueléticas y Reumáticas, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Capítulo 22

Acad. Dr. Roberto Medina Santillán

Médico Cirujano, Facultad de Medicina, UNAM. Maestro en Ciencias, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. Doctor en Ciencias, Escuela Superior de Medicina, IPN. Diploma “Lázaro Cárdenas” por el promedio más alto. Profesor Titular, Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, IPN. Expresidente de la *Western Pharmacology Society*. Premio Nacional de Farmacología Aplicada por la Asociación Mexicana de Farmacología. Miembro de la Academia Nacional de Cirugía, de la Academia Nacional de Medicina, de la Academia Nacional de Ciencias Farmacéuticas, de la Real Academia de Medicina de España y de la Real Academia de Doctores de España.

Capítulo 35

Acad. Dr. Guillermo Meléndez Mier

Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía. Especialista en Medicina Interna, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores SNI-I, del Colegio Mexicano de Medicina Interna, del *American College of Physicians*, de la *British Nutrition Society*, de la *American Nutrition Society* y de *The Obesity Society*.

Capítulo 34

Dra. Gabriela Meléndez Ramírez

Cardióloga, Ecocardiografía e Imagen Cardiovascular. Adscrita al Servicio de Resonancia Magnética del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Dra. Erandy Montes de Oca García

Médico especialista en Urgencias Médico Quirúrgicas. Maestría en Administración de Hospitales. Certificada por el Consejo Mexicano de Medicina de Urgencias. Profesor Titular de la especialidad de Urgencias para Médicos de Base, Hospital General 197, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Capítulo 31

Dr. Sarbelio Moreno Espinosa

Especialista en Pediatría y en Infectología Pediátrica. Maestría en Ciencias Médicas y candidato a Doctor en Ciencias Médicas, UNAM. *Postdoctoral Fellow in Research, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center*. Miembro de la Acade-

mía Mexicana de Pediatría. Director de Enseñanza y Desarrollo Académico, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.

Capítulo 27

Dr. Omar Muñoz Miranda

Médico Residente del Cuarto Año de Neumología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, egresado de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. Miembro activo de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax.

Capítulo 7

Acad. Dr. Mario Navarrete Arellano

Especialidad de Pediatría y Cirugía Pediátrica, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea Mexicanos (UDEFA). Certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía Pediátrica. Exjefe del Área de Pediatría del Hospital Central Militar. Miembro de la Sociedad y Colegio Mexicanos de Cirugía Pediátrica. Expresidente del Consejo Mexicano de Cirugía Pediátrica. Exjefe de los Cursos y Residencia de Especialización en Pediatría y en Cirugía Pediátrica, UDEFA. Académico, Academia Mexicana de Cirugía. Premio Aesclepio 2019 de Cirugía Pediátrica otorgado por la Fundación Académica Aesculap México y la Sociedad y el Colegio Mexicanos de Cirugía Pediátrica. Certificación en Cirugía Robótica y miembro activo de la *Society of Robotic Surgery*, EUA. Presidente Fundador y Actual del Capítulo de Cirugía Robótica Pediátrica de la Asociación Mexicana de Cirugía Robótica.

Capítulo 28

Acad. Dr. en C. Alejandro Navas Pérez

Alta especialidad en Córnea y Cirugía Refractiva, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel II. Adscrito al Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva, Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana, Ciudad de México.

Capítulo 17

Dr. Guillermo Noriega Morales

Especialidad en Medicina Interna, Neurología y Neurofisiología Clínica. Departamento de Neurofisiología Clínica, *The American British Cowdray Medical Center*, IAP. Centro Neurológico, CDMX.

Capítulo 12, 14

Acad. Prof. Dr. Med. Jorge de Jesús Ocampo Candiani

Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Universidad Autónoma de Nuevo León. Miembro Titular de la Academia Mexicana de Cirugía y la Academia Nacional de Medicina. Miembro

Numerario de la Academia Mexicana de Ciencias. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores Nivel III. Presidente del Consejo Mexicano de Dermatología. Expresidente del Colegio Iberoamericano de Dermatología.

Capítulo 18

Dra. María Angélica Ocampo Ocampo

Especialista en el Tratamiento de las Adicciones. Presidenta del Colegio de Especialistas para la Atención de las Adicciones, A. C. Jefa de División de Tabaquismo Mesa 2021-2023 de la Sociedad Mexicana de Neumología. Miembro Fundador del Comité Interinstitucional para el Control de Tabaco en México. Miembro de la Sociedad Médica del Hospital General de México. Profesora del Curso de Neumología de Posgrado de la Facultad de Medicina de la UNAM. Responsable del Programa del Servicio Social de Pregrado en el tema de Tabaco y Adicciones. Profesor del Diplomado “Cómo dejar de fumar” de Centros de Integración Juvenil. Profesora Titular del Diplomado de Clínicas de Tratamiento de Tabaco, Alcohol y otras Sustancias Adictivas, Facultad de Medicina, UNAM. Coordinadora de la Clínica contra el Tabaco y otras Sustancias Adictivas “Dr. Raúl Cicero Sabido del Hospital General de México.

Capítulo 6

Mtro. David Olvera López

Director de Calidad de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Licenciatura en Administración en la Universidad Nacional Autónoma de México. Maestría en Administración de Organizaciones en la Unidad de Posgrado de la Facultad de Contaduría y Administración de la UNAM. Doctorante en Administración Pública en el Instituto de Estudios Superiores en Administración Pública. Profesor de la Especialidad en Derecho Sanitario en la UNAM. Profesor de la Maestría en Administración de Hospitales en el IESAP.

Capítulo 38

Dr. Marco Antonio Peña Cabral

Cardiólogo Intervencionista, egresado del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Dr. Marco Antonio Peña Duque

Cardiólogo Intervencionista. Subdirector de Proyectos de Innovación y Desarrollo del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Capítulo 8

Dra. Elizabeth Pérez Cruz

Especialidad de Medicina Interna, UNAM. Subespecialista en Nutriología Clínica, UNAM. Maestría en Ciencias de la Salud, IPN. Maestría en Innovación

Educativa, UJS. Encargada de la Unidad Metabólica y Soporte Nutricional y Coordinadora de la Clínica de Obesidad, Hospital Juárez de México, Ciudad de México. Docente de Pregrado y Posgrado. Socio Titular de la Sociedad Latinoamericana de Medicina Interna, de la Asociación Latinoamericana de Diabetes y de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A. C. Miembro del Colegio Mexicano de Medicina Interna, de *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* y de *The American College of Physicians*.

Capítulo 34

Dr. Pablo Pérez Martínez

Médico especialista en Medicina Crítica, UNAM. Alta Especialidad en Toxicología Clínica, UNAM. Médico especialista en Medicina de Urgencias, IPN. Certificación por el Consejo Mexicano de Medicina Crítica y por el Consejo Mexicano de Medicina de Urgencias. Adscrito al Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Español.

Capítulo 5

Acad. Dr. Carlos Javier Pineda Villaseñor

Médico especialista en Medicina Interna, UNAM. Médico especialista en Reumatología, UNAM. Académico Titular, Academia Mexicana de Cirugía. División de Enfermedades Musculoesqueléticas y Reumáticas, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Capítulo 22

Psic. César Guillermo Popoca Sánchez

Programa del Servicio Social de Pregrado en el tema de Tabaco y Adicciones. Profesor del Diplomado de Clínicas de Tratamiento de Tabaco, Alcohol y otras Sustancias Adictivas, Facultad de Medicina, UNAM. Psicoterapeuta de la Clínica Contra el Tabaco y Otras Sustancias Adictivas “Dr. Raúl Cícero Sabido” del Hospital General de México.

Capítulo 6

Dr. Jorge Quiroz Williams

Especialidad de Ortopedia, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Ortopedia y Traumatología, A. C. Maestro en Docencia y Administración de la Educación Superior, COLPOS. Jefe de la División de Investigación, UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia de Puebla, IMSS.

Capítulo 24

Dr. Arturo Ramírez Montañana

Médico especialista en Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva. Presidente de la Asociación Mexicana de Cirugía Plástica, Estética y Reconstructiva.

Capítulo 25

Acad. Dr. Eduardo Homero Ramírez Segura

Médico Cirujano Naval, Escuela Médico Naval. Secretaría de Marina-Armada de México. Especialista en Anestesiología, Secretaría de Marina-Armada de México. Especialista en Neuroanestesiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, UNAM. Academia Mexicana de Cirugía. Médico adscrito al Grupo Neuroquirúrgico Nave Medical. Médico adscrito a la Unidad de Radioneurocirugía Gamma Knife, Fundación Clínica Médica Sur. Exdirector de la Escuela de Posgrados en Sanidad Naval, Universidad Naval. Exjefe de División de Cirugía y Quirófanos. Hospital Naval de Alta Especialidad. Secretaría de Marina-Armada de México.

Capítulo 32

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes

Especialidad en Biología de la Reproducción, *University of Pennsylvania*. Doctorado en Biología de la Reproducción. Académico Emérito y Expresidente de la Academia Mexicana de Cirugía. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina de México. Académico Titular de la Academia Mexicana de Ciencias. Académico Honorario de la Academia Nacional de Cirugía de Francia. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores durante 35 años de forma ininterrumpida. Exsecretario Ejecutivo de Fundación IMSS, A. C. Exeditor de la revista *Cirugía y Cirujanos*.

Capítulo 33

Acad. Dr. en C. Fernando Arturo Reyes Marín

Médico Cirujano por la Facultad de Medicina de la UNAM, especialidades en Medicina Interna en el Centro Médico “La Raza”, IMSS, y Nefrología en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Maestría en Ciencias Médicas y Doctorado en Investigación Clínica en el IPN. Profesor Titular de Pregrado de la Materia de Nefrología, UNAM, y Profesor Adjunto del Curso de Especialidad de Nefrología, UNAM. Jefe de Departamento de Nefrología en el Hospital Regional ISSEMYM de Tlalnepantla. Médico adscrito al Servicio de Nefrología del Hospital Juárez de México, SSA. Miembro activo de las Sociedades Internacional, Europea y Americana de Nefrología. Miembro de la Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal, de la *National Kidney Foundation* (EUA), del Colegio Mexicano de Nefrología y del Instituto Mexicano de Investigaciones Nefrológicas.

Capítulo 19

Dr. Horacio Liborio Reyes Vázquez

Especialista en Pediatría y en Medicina Interna Pediátrica, UNAM. Posgraduado en Lactancia Materna, *Wellstart University of California San Diego*. Miembro

de la Academia Mexicana de Pediatría. Presidente de la Asociación Pro Lactancia Materna. Certificado por el Consejo Mexicano de Certificación en Pediatría.

Capítulo 27

Dr. Gerardo Rivas López

Ingeniero Industrial y de Sistemas con estudios de posgrado en Calidad Total y Productividad. Supervisor de Proyectos en el Instituto Mexicano del Seguro Social, responsable del área de Temas en la Coordinación de Abastecimiento. Apoya la Coordinación Estatal de Informática y es Coordinador de Medios Internos en el Órgano de Operación Administrativa Desconcentrada del IMSS en el estado de Guerrero.

Capítulo 38

Acad. Dr. Francisco Tomás Rodríguez Covarrubias

Departamento de Urología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Capítulo 20

Acad. Dra. Martha Eugenia Rodríguez Pérez

Historiadora por la UNAM. Especialista en Historia de la Medicina. *Fellow* en *The Wellcome Institute for the History of Medicine*, Londres, Inglaterra. Jefa del Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina, Facultad de Medicina, UNAM. Miembro del Sistema Nacional de Investigadores. Expresidente de la Sociedad Mexicana de Historia y Filosofía de la Medicina. Academia Nacional de Medicina de México, Academia Mexicana de Cirugía, Academia Mexicana de Ciencias, Academia Nacional Mexicana de Bioética y Sociedad Internacional de Historia de la Medicina.

Capítulo 1

Dra. María Fernanda Rodríguez Uribe

Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax. Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Ciudad de México, México.

Capítulo 3

Dr. Ernesto Roldán Valadez

Dirección de Investigación del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Capítulo 34

Dra. Rosa María Romero Castro

Alta especialidad en Retina y Vítreo, UNAM. Certificada por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Servicio de Oftalmología, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

Capítulo 17

Dra. Bibiana Patricia Ruiz Sánchez

Médico General. Maestría en Ciencias en Inmunología, IPN. Doctorado en Ciencias en Inmunología, IPN. Profesora de Asignatura en la Facultad de Medicina, UNAM, y la Facultad de Medicina Westhill. Miembro de la Sociedad Mexicana de Inmunología, SMI. Miembro de la *American Association of Immunologists*. Candidata a Investigador Nacional del Sistema Nacional de Investigadores, CONACyT.

Capítulo 3

Acad. Dra. Eva Ruvalcaba Limón

Subespecialidad en Ginecología Oncológica por el Instituto Nacional de Cancerología de México. *Fellowship* en *M. D. Anderson Cancer Center*. Maestría en Ciencias Médicas por la UNAM. Profesor Asociado del Curso de Posgrado de Alta Especialidad en Medicina de la UNAM Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Mamarios con sede en FUCAM. Presidente del Comité de Investigación y Vocal del Comité de Bioseguridad de FUCAM, A. C. Vocal de la Sociedad Mexicana de Oncología. Sinodal del Consejo Mexicano de Oncología. Exsecretaria de la Asociación Mexicana de Mastología. Miembro del Colegio Mexicano de Ginecología y Obstetricia, del Colegio Mexicano de Ginecólogos Oncólogos, del *American College of Obstetrics and Gynecologists*, de la *American Society of Breast Surgeons* y de la *International Gynecologic Cancer Society*.

Capítulo 30

Dr. Martín de Jesús Sánchez Zúñiga

Médico Cirujano especialista en Medicina Interna. Médico subespecialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Diplomado en Administración y Dirección Financiera de Hospitales. Diplomado en Gerencia de Servicios de Salud. Diplomado en Finanzas. Diplomado en Capital Humano, Instituto Mexicano del Seguro Social. Jefe de la Unidad de Urgencias Médicas. Subdirección Médica del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera”, CDMX. Jefe de Servicios de la Unidad de Cuidados Intensivos, Traumatología y Ortopedia, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”. Jefatura de Servicio, Unidad de Agudos y Choque, Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”. Certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Crítica, A. C. y por el Consejo Mexicano de Medicina Interna, A. C.

Capítulo 11

Mtro. Hugo Sandoval

Licenciado en CP y AP, UNAM. Maestría en Economía, UNAM. Unidad de Investigación Socio-médica, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Capítulo 22

Acad. Dr. en C. Arturo Santos García

Alta especialidad en Retina y Vítreo, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Oftalmología. Miembro de la Academia Nacional de Medicina. Entrenamiento clínico y quirúrgico en la especialidad de Retina Médica y Quirúrgica en el Instituto Oftalmológico Wilmer de la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. Integrante Nivel II del Sistema Nacional de Investigadores SNI-CONACYT. Director General del Centro de Retina Médica y Quirúrgica, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara, Zapopan, Jalisco.

Capítulo 17

Dr. Dominic Shelby Cervantes

Médico especialista en Cirugía Neurológica, UNAM. Certificado por el Consejo Mexicano de Cirugía Neurológica, A. C. Socio activo de la Sociedad Mexicana de Cirugía Neurológica. Médico adscrito especialista en Cirugía Neurológica en el Hospital de Especialidades Médicas de la Salud y Hospital Lomas de San Luis Internacional. Profesor Adjunto del Curso de Pregrado de Neurocirugía, Facultad de Medicina, UASLP.

Capítulo 15

Dr. Rodolfo Sosa Barragán

Médico especialista en Urgencias Médico Quirúrgicas. Especialista en Enfermo en Estado Crítico. Alta Especialidad en Medicina Hiperbárica. Comisionado a la Coordinación de Proyectos Especiales en Salud, Instituto Mexicano del Seguro Social

Capítulo 31

Dra. Carina Soto Fajardo

Médico especialista en Medicina Interna, UNAM. Médico especialista en Reumatología, UNAM. División de Enfermedades Musculosqueléticas y Reumáticas, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

Capítulo 22

Acad. Dr. Jaime Gerardo Torres Corzo

Especialidad en Neurocirugía y Neurocirugía Pediátrica. Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí,

SLP. Profesor Investigador de Neurocirugía, Facultad de Medicina, UASLP. Consejero, Consejo Mexicano de Cirugía Neurológica, A. C. Socio Emérito, Sociedad Mexicana de Cirugía Neurológica, Asociación Mexicana de Cirujanos de Columna A. C. Académico, Academia Mexicana de Cirugía, Academia Nacional de Medicina de México. Coordinador Médico de las Áreas de Cirugía y Neurociencias. Hospital Lomas de San Luis Internacional y Hospital de Especialidades Médicas de la Salud. Miembro de la *American Association of Neurological Surgeons*, del *Congress of Neurological Surgeons*, de la Federación Latinoamericana de Neurocirugía, de la *World Federation of Neurosurgical Societies* y de la *International Federation of Neuroendoscopy*. Presidente del Patronato de Enfermedades Neurológicas, A. C.

Capítulo 15

Dra. María Berenice Torres Rojas

Especialista en Neumología, UNAM. Egresada del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Certificada por el Consejo Mexicano de Neumología. Médico Residente de la Alta Especialidad de Fisiología Cardiopulmonar, UNAM.

Capítulo 7

Dra. Margarita Torres Tamayo

Especialista en Pediatría Médica por la UNAM, con subespecialidad en Endocrinología. Certificada por el Consejo Mexicano de Pediatría y por el Consejo Mexicano de Endocrinología. Jefa del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. SNI Nivel 1. Vicepresidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Presidente del Consejo Mexicano de Endocrinología. Miembro de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica, de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica, de la *Endocrine Society* y de la *American Association of Clinical Endocrinologists*. Expresidente de la Sociedad Mexicana de Endocrinología Pediátrica y de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica.

Capítulo 23

Acad. Dr. Enrique Vargas Salado

Especialidad de Medicina Geriátrica por la Universidad de Liverpool, UK. Maestría y Doctorado por la Universidad de Manchester, UK. Académico Emérito, Academia Mexicana de Cirugía. Miembro de la Academia Latinoamericana de Medicina del Adulto Mayor y del Colegio Mexicano de Medicina del Adulto Mayor. Profesor Investigador Titular A. Departamento de Medicina y Nutrición, Universidad de Guanajuato (jubilado).

Capítulo 29

Dra. María Isabel Wong Baeza

Doctorado en Ciencias con especialidad en Inmunología, Instituto Politécnico Nacional. Miembro de la Sociedad Mexicana de Inmunología, A. C., de *The American Association of Immunologists* y del Sistema Nacional de Investigadores SNI 2.

Capítulo 3

Contenido

VOLUMEN 1

Prólogo	XXXV
<i>Jorge Escobedo de la Peña, César Athié Gutiérrez</i>	
1. Las epidemias en México. Una perspectiva histórica	1
<i>Martha Eugenia Rodríguez Pérez, Andrés Aranda Cruzalta</i>	
2. El origen de la pandemia y los animales domésticos	25
<i>Emilio Arch Tirado, Miguel Ángel Collado Corona, Roberto de Leo Vargas</i>	
3. COVID-19: la infección por SARS-CoV-2	31
<i>Alejandro Hernández Solís, María Fernanda Rodríguez Uribe, Alejandro Hernández de la Torriente, Bibiana Patricia Ruiz Sánchez, María Isabel Wong Baeza</i>	
4. Diabetes mellitus, obesidad y COVID-19: el conflicto de tres pandemias en México	53
<i>María de Lourdes Basurto Acevedo, Leticia Manuel Apolinar, Lourdes J. Balcázar Hernández, Carlos Martínez Murillo</i>	
5. Daño pulmonar e insuficiencia respiratoria grave por COVID-19	73
<i>Pablo Pérez Martínez, Pablo Álvarez Maldonado</i>	

6. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma en pacientes con COVID-19	87
<i>Alejandro Hernández Solís, Catalina Casillas Suárez, María Angélica Ocampo Ocampo, César Guillermo Popoca Sánchez</i>	
7. Diagnóstico por imagen de enfermedad respiratoria aguda por SARS-CoV-2	103
<i>Alejandro Hernández Solís, Omar Muñoz Miranda, María Berenice Torres Rojas</i>	
8. Abordaje y desenlace de los síndromes coronarios agudos durante la pandemia	127
<i>Arturo Abundes Velasco, Eduardo A. Aguilar Torres, Alexandra Arias Mendoza, Gerardo Arteaga Cárdenas, Farid Alejandro Cobos Reyes, Francisco Javier Cruz Enríquez, Héctor González Pacheco, Rodrigo Gopar Nieto, Rafael Eduardo Herrera Elizalde, Daniel Manzur Sandoval, Gabriela Meléndez Ramírez, Marco Antonio Peña Cabral, Marco Antonio Peña Duque</i>	
9. Cirugía cardiotorácica y COVID-19	153
<i>Guillermo Careaga Reyna</i>	
10. Trombosis arterial y venosa en SARS-CoV-2	165
<i>María Elizabeth Enríquez Vega, Jorge García Dávila</i>	
11. Anticoagulación y COVID-19	177
<i>Antonio González Chávez, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga</i>	
12. Abordaje neurofisiológico en casos de alteraciones neurológicas y COVID-19	185
<i>Miguel Ángel Collado Corona, Ingrid Charlotte Contreras Guerrero, Guillermo Noriega Morales</i>	
13. Manifestaciones neurológicas de los coronavirus y el COVID-19	195
<i>Francisco Aguilar Rebolledo, Artemio López García, Hilario Campos Durán</i>	
14. Neuroinflamación y enfermedad microvascular en el COVID-19	217
<i>Miguel Ángel Collado Corona, Guillermo Noriega Morales, Ingrid Charlotte Contreras Guerrero</i>	
15. COVID-19 en la práctica neuroquirúrgica	233
<i>Jaime Gerardo Torres Corzo, Dominic Shelby Cervantes, Mario Alberto Islas Aguilar</i>	

16. Manifestaciones clínicas en otorrinolaringología	255
<i>Luz Arcelia Campos Navarro, Mario Antonio Barrón Soto, Arcelia Carolina Barrón Campos</i>	
17. Manifestaciones oculares por COVID-19	269
<i>Sergio E. Hernández da Mota, Enrique O. Graue Hernández, Alejandro Navas Pérez, Virgilio Lima Gómez, Arturo Santos García, Rosa María Romero Castro, Thammar Gómez Villegas, Gerardo Graue Moreno</i>	
18. Manifestaciones dermatológicas por COVID-19	283
<i>Jorge de Jesús Ocampo Candiani, Lucía T. Fernández, María Dolores Guerrero Putz</i>	
19. El COVID-19 y los riñones	291
<i>Fernando Arturo Reyes Marín</i>	
20. Urología y la pandemia por COVID-19	303
<i>Francisco Tomás Rodríguez Covarrubias, Cristian Axel Hernández Gaytán</i>	

VOLUMEN 2

21. Gastroenterología y COVID-19	317
<i>Martín Antonio Manrique, Jony Cerna Cardona</i>	
22. Las enfermedades reumáticas en la epidemia por COVID-19	333
<i>Carlos Javier Pineda Villaseñor, Ana Beatriz Batres Marroquín, Ana Cristina Medina García, Carina Soto Fajardo, Alberto López Reyes, Hugo Sandoval</i>	
23. Enfermedad tiroidea y COVID-19	349
<i>Olga Rosa Brito Zurita, Margarita Torres Tamayo</i>	
24. Patología traumática y ortopédica en la pandemia por COVID-19	369
<i>Rodolfo Gregorio Barragán Hervella, Jorge Quiroz Williams, Suemmy Gaytán Fernández</i>	
25. La pandemia por COVID-19 y la cirugía plástica, estética y reconstructiva	385
<i>Antonio Espinosa de los Monteros Sánchez, Arturo Ramírez Montañana, Sebastián Domínguez Arellano</i>	
26. Embarazo y COVID-19. Vacunación de la mujer embarazada	395
<i>Rafael Gerardo Buitrón García Figueroa, Jorge Carrasco Rendón, Erich Basurto Kuba</i>	

27. COVID-19 en niños y adolescentes: características distintivas	413
<i>Manuel Antonio Baeza Bacab, Ricardo Alexis Baeza Bastarrachea, Sarbelio Moreno Espinosa, Horacio Liborio Reyes Vázquez</i>	
28. Cirugía pediátrica en la pandemia por COVID-19	443
<i>Mario Navarrete Arellano</i>	
29. Síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en adultos mayores	459
<i>Enrique Vargas Salado</i>	
30. Cáncer y COVID-19	475
<i>Eva Ruvalcaba Limón</i>	
31. Manejo en urgencias del paciente con COVID-19	495
<i>Jorge Loría Castellanos, Erandy Montes de Oca García, Rodolfo Sosa Barragán</i>	
32. Riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 ante el manejo de la vía aérea	507
<i>Eduardo Homero Ramírez Segura</i>	
33. Valor diagnóstico y pronóstico de los biomarcadores en pacientes con COVID-19	515
<i>Alejandro Reyes Fuentes, María Eugenia Chavarría Olarte</i>	
34. Experiencia farmacológica ante la pandemia de COVID-19	545
<i>Guillermo Meléndez Mier, Elizabeth Pérez Cruz, Yolanda Mares Gutiérrez, Alejandro Efraín Benítez Herrera, Nallely Bueno Hernández, Ernesto Roldán Valadez</i>	
35. Tratamientos farmacológicos de COVID-19	565
<i>Roberto Medina Santillán, Francisco Javier Flores Murrieta</i>	
36. Corticosteroides en COVID-19	585
<i>José Halabe Cherem, Yasshid León Mayorga</i>	
37. Vacunas contra COVID-19	591
<i>Jorge Escobedo de la Peña</i>	
38. Cadenas de producción y cadenas de distribución de insumos médicos en la pandemia	605
<i>Francisco Hernández Torres, David Olvera López, Gerardo Rivas López</i>	
39. Seguimiento de contactos y libertades individuales	617
<i>María del Carmen Dubón Peniche</i>	
Índice alfabético	631

Prólogo

*Acad. Dr. Jorge Escobedo de la Peña,
Acad. Dr. César Athié Gutiérrez*

La pandemia de COVID-19 cimbró a todas las naciones del orbe, a la población en general y a los profesionales de la salud en particular, y puso en crisis a las instituciones de salud, a los gobiernos y a toda la industria productiva a nivel mundial, incluyendo, pero no limitada a, la industria alimentaria, la de medicamentos, el transporte internacional, el turismo y las actividades recreativas y de esparcimiento. La afectación a los profesionales de la salud fue en varios sentidos, tanto por el incremento en el riesgo de enfermarse como por la incertidumbre generada por el desconocimiento de la propia enfermedad, de las medidas de prevención, de los factores relacionados con desenlaces fatales, de la falta de medicamentos eficaces para el manejo de los pacientes y del cuestionamiento sobre la seguridad adquirida para contender con los problemas de salud vigentes hasta antes de la pandemia.

A consecuencia de la pandemia ha habido un aprendizaje a varios niveles, tanto de la población para aprender a protegerse y evitar el contagio como de las instituciones de salud para contender con el incremento creciente en la demanda de atención, de los gobiernos para implementar medidas para proteger a sus pobladores y de los profesionales de la salud para atender con mejor eficiencia, calidad y seguridad a los sujetos enfermos.

Desde iniciada la pandemia la Universidad Johns Hopkins en EUA desarrolló una plataforma (<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>) para presentar en forma diaria el número de casos y defunciones por COVID-19 a nivel mundial y su distribución geográfica, y más recientemente las dosis de vacuna contra la enfermedad administradas. La visualización en gráficas de información relacionada con

la pandemia, como la secuencia temporal de los casos, la imagen geográfica de los casos y defunciones, entre otras, ha sido de particular importancia. La Organización Mundial de la Salud, por su parte, publicó su página propia, con información que ha ayudado a entender y seguir mejor el curso de la epidemia, incluyendo información técnica importante, en la dirección <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

En México la Secretaría de Salud tiene su página correspondiente, con información de la ocurrencia de la enfermedad a nivel nacional (<https://datos.covid-19.conacyt.mx>), con la ventaja de poner a disposición de los estudiosos de la materia la base de datos de los casos en el país, los cuales han servido para varias publicaciones sobre la ocurrencia y distribución de la enfermedad en México (<https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>). Otras instituciones han destacado información de utilidad para contender con esta enfermedad, como los Institutos Nacionales de Salud de EUA, que han propuesto guías para el manejo de la enfermedad (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>), o los Centros para el Control de Enfermedades y la Prevención en Atlanta, que han dedicado una página exclusiva para información sobre esta entidad (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>) o a través de sus publicaciones científicas periódicas habituales, como el *MMWR* (https://www.cdc.gov/mmwr/Novel_Coronavirus_Reports.html).

Las revistas científicas han contribuido también a la difusión de investigación disponible libremente sobre la ocurrencia, distribución, pronóstico, manejo y prevención de la enfermedad, como es el caso de Elsevier (<https://www.elsevier.com/novel-coronavirus-covid-19>), *Lancet* (<https://www.thelancet.com>), el *Journal of the American Medical Association* (<https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>), el *New England Journal of Medicine* (<https://www.nejm.org/coronavirus>) y el *British Medical Journal* (<https://www.bmj.com/coronavirus>).

Es interesante señalar que a la fecha hay más de 6 300 ensayos clínicos en curso a nivel mundial para encontrar formas mejores de enfrentar este padecimiento (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=&cntry=&state=&city=&dist=>), varias vacunas están actualmente en estudio o en uso a nivel poblacional y hay disponible una base de datos de las vacunas aplicadas a nivel global (<https://github.com/owid/covid-19-data/tree/master/public/data/vaccinations>), y a la fecha conocemos las variantes alpha (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1), delta y kappa (B.1.617.2 y B-1.617.1), cuya distribución, virulencia y efectividad de la vacuna están actualmente en estudio, pero representan sin lugar a dudas retos adicionales en el combate de la enfermedad. Ante esta situación, en la Comisión de Salud Pública y Epidemiología de la Academia Mexicana de Cirugía se propuso la publicación de un libro que reuniera la experiencia adquirida por los Académicos durante la pandemia.

La Academia Mexicana de Cirugía cuenta con 64 secciones que cubren todos los campos de la medicina, incluyendo áreas como administración de la salud, bioética, derecho sanitario, historia y filosofía de la medicina y, por supuesto, salud pública. Por ello la experiencia de los Académicos en cada uno de estos campos es importante compartirla.

En este libro se incluyen capítulos relacionados con los potenciales orígenes de la enfermedad, la historia de estas epidemias en México y en el mundo, las manifestaciones clínicas de la enfermedad en los diferentes sistemas del ser humano, la respuesta institucional y consideraciones éticas y del derecho sobre cómo enfrentar la enfermedad, y las situaciones sociales generadas por ella. Se discuten también las diferentes opciones terapéuticas que se han probado para el manejo médico y su eficacia y efectividad. Se aborda también el desarrollo sorprendente que ha tenido la elaboración de vacunas, no sólo por la velocidad con la que han estado disponibles, sino por su eficacia, seguridad, inmunogenicidad y efectividad.

Sin duda alguna un libro como el que aquí presentamos significa un reto al escribir sobre un padecimiento que cambia con una velocidad asombrosa, no sólo en el agente causal y las manifestaciones clínicas, sino en los mecanismos de prevención y manejo de la enfermedad que se van desarrollando. Las ventajas que ofrecen actualmente las plataformas electrónicas nos permitirán sin duda ir actualizando los contenidos de este libro con el fin de que el lector tenga información actualizada en la medida de lo posible.

Las epidemias en México. Una perspectiva histórica

Martha Eugenia Rodríguez Pérez, Andrés Aranda Cruzalta

Las enfermedades transmisibles siempre han estado presentes en la historia de la humanidad, ocasionando altas cifras de morbilidad y mortalidad, y efectos perjudiciales para el bienestar social, lo que representa altos costos para los servicios de salud. En la historia de México, región en la que se centra el presente estudio, algunas de las epidemias han sido recurrentes; el cocoliztli, la viruela, el sarampión, la sífilis, el tifo, las pestes, la influenza o el SIDA han causado grandes estragos en la población.

Los programas de control que han implementado las autoridades sanitarias contemplan a grandes rasgos medidas ambientales y medidas terapéuticas, además de que siempre han existido los actos de fe hacia la divinidad. Dichas medidas consideran, de acuerdo con la época histórica de que se trate, supercherías, ayuda espiritual, medicación de recursos naturales, saneamiento del medio, cuarentenas, acordonamientos, asistencia médica de acuerdo con los modelos médicos vigentes en un momento determinado y la protección por agentes inmunobiológicos, siendo la vacuna contra la viruela la primera que se aplicó a nivel mundial y la última la que se aplica para un virus tipo SARS-CoV-2. Asimismo, el uso de antibióticos ha desempeñado un papel muy importante en el combate de las enfermedades transmisibles y epidémicas.

En esa lucha para restablecer la salud han sido importantes el sentido común, el empirismo, la observación y la aplicación del método científico por parte del personal de salud. Por ejemplo, en el México virreinal no se conocía la causa de la viruela, que fue la enfermedad más devastadora, pero las múltiples ocasiones en que atacó a la sociedad permitieron que los observadores conocieran su com-

portamiento, se familiarizaran con la enfermedad y supieran de alguna manera cómo interactuaba con el ser humano.

Al hacer un estudio diacrónico de algunas de las epidemias que ha padecido la población mexicana en sus diferentes etapas se advierte una noción de causalidad de la enfermedad, el concepto de contagio, lo que ha llevado a adoptar medidas acertadas para disminuir la infección, como las cuarentenas, a pesar de que alteran la vida cotidiana, los vínculos personales y la vida económica. Muchas de las medidas implementadas a lo largo de la historia son de actualidad y continúan vigentes como las herramientas clave de la epidemiología, pese a los diferentes modelos médicos, a las diversas circunstancias y a la intensa incertidumbre que se genera. Fueron y son medidas básicas el aislamiento de los pacientes como el medio más eficaz, la correcta disposición de los materiales contaminados y el cese de comunicación entre las ciudades infectadas. A través de la selección de algunas epidemias que se analizan en el marco del devenir mexicano se advierten los esfuerzos por contener los contagios y recuperar la salud.

MEDICINA PREHISPÁNICA

Antes de la llegada de los españoles la población indígena del Valle de México tenía buenas condiciones de salud; sin embargo, las fuentes refieren la existencia de enfermedades y epidemias que se generaban por causas divinas, mágicas o naturales. Las enfermedades más frecuentes fueron las gastrointestinales, las de las vías respiratorias, la locura, las fiebres, la artritis, el reumatismo, la gota y las hemorroides, entre otras.

En el panteón náhuatl los dioses podían provocar algún mal como castigo a una mala conducta o bien evitarlo; por ejemplo, Tezcatlipoca, la deidad de la noche y la destrucción, castigaba mandando enfermedades epidémicas a la colectividad; para superarlas era necesario realizar rituales y oraciones a dicha deidad. Tláloc, dios de la lluvia, originaba hinchazones, edemas, hidropesía, muerte por ahogamiento o por un rayo, que no necesariamente eran hechos negativos, ya que sus víctimas irían al Tlalocan o paraíso. Ehécatl, dios del viento, provocaba gota, tullimiento o entumecimiento de cualquier parte del cuerpo, entre otros males. Xipe Tótec se asociaba con las enfermedades de la piel, ampollas, llagas, apostemas y sarna. Francisco Flores¹ señala que, a partir de la conquista, Xipe Tótec fue el dios de las viruelas. Xochipilli y Macuilxóchitl, deidades de las flores, provocaban las hemorroides y la “podredumbre” de los genitales cuando se tenía actividad sexual durante los días de fiesta. Por otra parte, los restos humanos prehispánicos revelan la existencia de enfermedades reumáticas.

Una de las grandes calamidades del México central fue el hambre, causada por fenómenos naturales, entre ellos las sequías, y otras veces por la abundancia de

lluvias y heladas. En 1450 empezó “la gran hambre”, que duró cinco años y también afectó a la región de Michoacán.²

Se ha registrado que el abandono de Tula y el establecimiento de los toltecas en otro sitio se debió a una gran pestilencia en el año 7 tochtli (conejo), en la que “de las mil partes toltecas se murieron novecientas...”² Asimismo, los aztecas, al salir de Chicomóztoc y Aztlán para establecerse en Tenochtitlán, también hacen mención de las epidemias, entre muchos otros hechos, que narran enfermedades y epidemias para los que se podría dedicar un estudio particular.

En suma, ante enfermedades y epidemias era necesario identificar al causante del mal, recurrir a oraciones y conjuros y, según la etiología del mal, echar mano de las plantas medicinales. Acerca de la variedad y el conocimiento del herbario antiguo baste consultar el *Códice de la Cruz-Badiano*, un recetario indígena escrito por el médico indígena Martín de la Cruz en 1552.

PERIODO VIRREINAL

En el siglo XVI, a raíz del encuentro de las culturas europea y americana, la población nativa del Valle de México se enfrentó a un panorama desolador desde el momento en que cambió su organización social; descendió el número de habitantes debido a la alteración del ambiente, las sequías, las crisis agrícolas que también originaban desempleo, el trabajo al que fueron sometidos los indígenas y la importación de enfermedades hasta entonces desconocidas, entre ellas la viruela (1520-1523), el sarampión (1531-1532), el tifo (1533) y la varicela (1538), que no cesaron a lo largo del periodo virreinal. Es posible conocer el descenso de la población gracias al registro del número de tributarios que llevó a cabo la monarquía española. De todas estas enfermedades, la que causó más estragos fue la viruela, que llegó a la Nueva España a través de uno de los esclavos negros del militar Pánfilo de Narváez y arrasó con la población indígena, de ahí que fray Juan de Torquemada afirmara que la Nueva España tuvo “...millones de gentes, y Pueblos muchísimos; y aunque de presente son los mismos pueblos, es muchísimo menos el número de la Gente; porque de cien partes no ai la una...”³

Por su parte, el cronista Gonzalo Gómez de Cervantes expresó sobre el encuentro de las dos culturas que “en el tiempo de su infidelidad vivían más de cien años (...) y no tenían más enfermedades de descompostura de cuerpo y dolor de cabeza u otras livianas y de poco rigor (...) y después que los españoles venimos, hay tabardetes, sarampión, dolor de costado, erisipela y otras pestilencias rigurosas”,⁴ reconociendo los españoles que los recursos terapéuticos indígenas eran buenos y adecuados para su naturaleza; sin embargo, ante males como la viruela, no había mucho qué hacer.

Por tanto, bien puede afirmarse que el virus variólico cambió el rumbo de la historia, pues apareció cuando los aztecas habían expulsado de Tenochtitlán a los españoles. La enfermedad se tornó epidémica en 1520, de manera que, para el año siguiente, con la caída de Tenochtitlán, se había impuesto una nueva patología biosocial, desconocida para los habitantes indígenas. En todo ello, los medios de transporte, el barco y el caballo desempeñaron un papel importante, permitiendo la rápida extensión de la enfermedad y su contagio.⁵

Al entrar el siglo XVII la situación epidemiológica continuó causando múltiples perturbaciones. Las fuentes sobre las epidemias de esta centuria no son abundantes, pero con base en la cronología elaborada por Malvido,⁶ los registros señalan constantes sequías, cosechas pobres y lluvias tardías, aunque Cabrera y Quintero⁷ escribe que, entre otras inundaciones, el 21 de septiembre de 1629 “amaneció México naufragando y casi hundida en las aguas de su inundación”, moviéndose en barcas y canoas, desastre que duró hasta 1631. Sin duda alguna, las sequías y la prolongada inundación dieron por resultado la escasez de productos agrícolas de primera necesidad (maíz y trigo), hambre, desnutrición, pobreza, desempleo, hacinamiento y mucho más, que en conjunto dejaban un panorama desolador con una serie de enfermedades endémicas (diarreas, disenterías, tifoideas) y otras que con frecuencia adquirían un carácter epidémico, como el cocoliztli (1601, 1604, 1612, 1615, 1629, 1634 y 1641), la viruela —que se presentó básicamente hacia la segunda mitad del siglo— (1615, 1653, 1663, 1678 y 1687) y el sarampión (1604, 1615-1616, 1639, 1659 y 1692), entre otros males.

Administración de los servicios de salud

Conforme avanzó el Virreinato se fue organizando la administración de los servicios de salud pública, que recayó en el Ayuntamiento, el Tribunal del Protomedicato, el virrey, la Audiencia y la Iglesia; en el siglo XVIII también participó una instancia particular: las Juntas de Sanidad. El Ayuntamiento se encargaba de limpiar la ciudad, retirar los desperdicios que azolvaban los canales que atravesaban la capital y barrer la vía pública, entre otras tareas, sosteniendo que las epidemias se estarían presentando mientras persistiera la insalubridad. El Tribunal del Protomedicato, establecido en el Virreinato de la Nueva España en 1646 con el fin de velar por el buen funcionamiento de la medicina, dictaba medidas durante las epidemias, entre ellas publicaba convocatorias para que se investigaran las causas de las enfermedades reinantes y controlaba el buen funcionamiento de los hospitales y las farmacias. De igual manera, el Protomedicato llevaba a cabo las estadísticas de morbilidad y mortalidad durante las epidemias. El virrey supervisaba a las instancias citadas, como se observa con el segundo conde de Revillagigedo (1789-1794), quien afirmaba acerca de las epidemias de las administracio-

nes anteriores que “si en el gobierno de la Nueva España siempre se hubiera dado la atención necesaria al asunto de la salubridad pública, no habrían ocurrido las frecuentes epidemias a las que con razón se atribuye, en gran parte, la falta de población característica de las provincias del reino”.⁸ La Real Audiencia de México emitía opiniones sobre la situación epidemiológica en momentos de crisis. Por ejemplo, el oidor Baltazar Ladrón de Guevara opinaba que en tiempos de epidemias debían supervisar que no se empeñaran ni vendieran las prendas de las persona enfermas o fallecidas por tisis, fiebres y lepra; y que correspondía a la Junta de Policía corroborar que se quemara la ropa de los que morían por enfermedades contagiosas.⁹ La Iglesia, como institución, desempeñó un papel importante durante las epidemias; atendió hospitales y brindó asistencia médica y espiritual ante la enfermedad, el dolor y el final de la vida; administró los cementerios y las inhumaciones, y dictó sermones de carácter preventivo durante los servicios religiosos.

Origen de las enfermedades

Acerca del origen de las epidemias, en el México del siglo XVIII existió la idea de causalidad respecto a las enfermedades; se pensó que éstas se transmitían a través del contacto personal, por medio del aire viciado, donde se encontraban los miasmas, y por medio del agua. Es decir, estaba presente el factor contagioso, pero inmerso en una etapa premicrobiana, en la que no identificaban un microorganismo con un padecimiento, de ahí que fuera imposible combatir la etiología real de la enfermedad.

Los miasmas se definían como efluvios malignos generados por los cuerpos enfermos, las materias corruptas, las exhalaciones de las aguas estancadas, los cadáveres mal enterrados y los mataderos insalubres. El doctor Manuel Moreno, rector del Real Colegio de Cirugía de Cádiz y a partir de 1770 primer catedrático de anatomía y operaciones del Real Colegio de Cirugía de la ciudad de México, estaba convencido de que los miasmas viciaban el aire y, como consecuencia, se generaban una serie de enfermedades, entre ellas las fiebres, las pulmonías y la viruela.¹⁰

Unos años más tarde el naturalista Alexander von Humboldt también sostuvo que algunos malestares se generaban por los miasmas, que se producían por la putrefacción de tantas partes orgánicas en un suelo tan calentado por el sol, refiriéndose a Yucatán, así como por otras causas químicas poco investigadas.¹¹ Asimismo, en *El Periódico de la Academia de Medicina de México*, publicado en 1843, se lee que los miasmas eran gases contagiosos que al ser inhalados por el organismo provocaban enfermedades, porque rompían la proporción de las fuerzas internas. Por su parte, el periódico *La Reforma Médica* (1875) explicaba que

los miasmas eran los responsables de la producción, la transmisión y la reincidencia de las enfermedades; es decir, eran las causas intangibles de ellas.

SIGLO XVIII

Desde el inicio del siglo XVIII se tiene registro de los malestares y los brotes epidémicos; en 1705 hubo sequías y hambre; en 1711 se presentaron el tabardillo, la viruela, el garrotillo y el dolor de costado. En las fiebres de 1714 fallecieron 14 000 indios.⁷

Una epidemia presente en el Virreinato fue la de matlazáhuatl, identificada con el tifo exantemático, con brotes fuertes entre 1576 y 1581; más tarde apareció en agosto de 1736, con origen en el pueblo de Tacuba, y pronto se extendió a la ciudad de México y las regiones vecinas. Los síntomas clínicos fueron escalofríos, fiebres, dolores de estómago y de cabeza, y hemorragia nasal. Dada la alta mortalidad, de 30 000 a 40 000 individuos en la capital novohispana, que saturó sus cementerios, se recurrió a diversos métodos, entre ellos las supercherías, las terapias hipocráticas que usaban fomentos de vinagre, el nitro y el alcanfor, acompañados de jarabes. Por su parte, la Iglesia señaló que la peste se debía a un castigo divino, por lo que se recurrió a plegarias, novenarios y fundamentalmente a la Virgen de Guadalupe en busca de salud; de hecho, su imagen sería el escudo contra la enfermedad.⁷ Asimismo, se recurrió a varios santos para contrarrestar las enfermedades y las epidemias. Por ejemplo, se rezó a San Marcial, Santa Rosalía y San Francisco Javier para combatir la viruela y el sarampión; a San Vicente para las fracturas y a Santa Dorotea para las luxaciones.

Entre 1761 y 1762 surgieron dos epidemias, de viruela y de tifo, la cual fue la peor. El científico José Antonio Alzate afirmó que el tifo originó “gran destrucción y despobló el reino”. Sólo en el Hospital Real de Indios se atendió a un total de 9 000 pacientes, de los cuales sobrevivieron 2 000.¹² Alzate explicaba la alta mortalidad, debido a que se solía recurrir a dos tratamientos en particular, el exceso de sangrías y la administración de purgantes. Asimismo, con el objeto de dilucidar la etiología de la epidemia de 1762, se llevó a cabo una inspección anatómica en el Hospital Real de Naturales, donde los médicos José Valle, José García de la Vega y Domingo Russi informaron al virrey marqués de Cruillas que “...se le encontró la superficie externa del hígado inflamado, y su parte convexa esfacelada; la vejiga de la hiel no del todo vacía, conteniendo porción de este humor de un color lívido nigricante, por cuyo motivo se observó, poco tinturadas las superficies externa e interna de este cadáver. Esta observación física nos ha hecho recaer en el concepto de que el retroceso biliar a lo universal de los líquidos en éste que febricitó no se hizo con tanto exceso como en otros y que la cualidad

de las fiebres no ha trascendido a más estrago, dando tiempo para socorrerlas con la indicación médica”.¹³ La actuación de la Iglesia consistió en organizar un novenario a la Virgen de Loreto, quien había dado fin a una epidemia de sarampión en 1727.¹² Conforme avanzó el siglo las epidemias de matlazáhuatl se repitieron.

En el siglo XVIII la enfermedad que causó más estragos fue la viruela, presentándose en forma epidémica en 1707, 1762, 1763, 1779 y 1797, pero el peor brote fue el de 1779. El explorador Alexander von Humboldt señaló que las viruelas de 1779 “fueron terribles; en este último año arrebataron a la capital de México más de nueve mil personas; todas las noches andaban por las calles los carros para recoger los cadáveres... una gran parte de la juventud mexicana pereció en este año fatal”. Por su parte, el médico Francisco Flores aseguró que en el transcurso de dos meses fallecieron 8 800 personas, “habiendo sido el total de los apestados, en los ciento cincuenta cuarteles en que entonces se subdividió la ciudad, de cuarenta y cuatro mil doscientos ochenta y seis”. Por ende, entre los números manejados por Humboldt y por Flores falleció 20% de la población.

Las víctimas de la viruela fueron asistidas en varios hospitales, entre ellos el de San Juan de Dios, el de Nuestra Señora de Belén y el creado a propósito de la epidemia, el Hospital de San Andrés, que se especializaría en atender sólo a los pacientes contagiosos, como lo planteó su fundador, el arzobispo Alonso Núñez de Haro y Peralta.

En octubre de 1779 el Ayuntamiento dividió la ciudad en ocho cuarteles, contando cada uno con un equipo de trabajo interdisciplinario, donde cada participante tenía una tarea particular; así, un comisario debía buscar de casa en casa a las personas que padecieran viruela y hacerles ver que lo correcto era que fueran al hospital, con el primer fin de mantenerlos aislados y evitar que la enfermedad se propagara cada día más.

Además del aislamiento de las personas enfermas, las autoridades sanitarias recurrieron a otras medidas para contener la enfermedad, entre ellas las cuarentenas, la prohibición de empeñar o vender la ropa de los que hubieran muerto por viruela, la reubicación de las funerarias, las garitas afuera y el control de las inhumaciones, que debían tener la suficiente profundidad y en sitios alejados de las zonas urbanas.

Ante la crisis epidemiológica correspondió a los hombres de ciencia analizar la situación y proponer al gobierno diversas soluciones. Así lo hicieron el científico José Antonio Alzate y el médico y catedrático José Ignacio Bartolache. Este último envió al virrey Martín de Mayorga una serie de propuestas encaminadas a combatir la epidemia, consistentes en limpiar la ciudad y, por ende, eliminar los miasmas producidos por la materia orgánica en descomposición que todo habitante respiraba. En concreto, propuso instalar faroles en las calles, colocar hogueras con plantas aromáticas en las garitas de la ciudad para purificar el aire, limpiar

las calles y ventilar los templos donde se sepultaran cadáveres. Contemplando el aspecto emocional de los pacientes, Bartolache sugirió que a la hora de los alimentos y en el momento de administrarles los medicamentos se tocara el órgano para que se escuchara música en todo el hospital.

Por otra parte, a pesar de que a Bartolache “no le acomodaba visitar personas enfermas”, elaboró un folleto dirigido a los “pobres”, en lenguaje sencillo, denominado Instrucción que puede servir para que se cure a los enfermos de las viruelas epidémicas que ahora se padecen en México desde fines del estío en el año corriente de 1779, con el fin de dirigirse directamente a los que padecían la enfermedad.¹⁴ A través de la publicación, el autor explicaba tres puntos de importancia, “qué cosa son las viruelas”, “cómo se curan bien” y “cómo se curan mal”.

Bartolache, a pesar de ser hombre de ciencia del siglo XVIII, era partícipe de la teoría humoral vigente desde la antigüedad clásica, de ahí que explicara que la viruela no era un mal sino como “un remedio y diligencia, que oficiosamente hace la naturaleza para purgar y evacuar cierta cantidad de mal humor que sacamos del seno de nuestras madres”.¹⁴ La noción de contagio siempre estuvo presente en el periodo virreinal, señalando que la propagación de enfermedades contemplaba la influencia de otros factores, como el medio ambiente y los miasmas, así como la constitución del individuo.

Como primer punto, Bartolache aclaró la existencia de dos tipos de viruelas; las buenas o “locas”, que eran gordas, salteadas y escasas, y las viruelas malas, tupidas, “menudas, confusas y embrolladas”, cuyas pústulas aparecían fundamentalmente en la cara, para lo que no había remedio. Asimismo, el médico novohispano explicó que la viruela brotaba en tres tiempos: el de contagio o inflamación, el de la salida o “eflorescencia” y el de la supuración o madurez, momento a partir del cual comenzaría el periodo de convalecencia.

Para combatir la viruela y “curarla bien”, Bartolache aconsejaba medicamentos simples y en poca cantidad. Por ejemplo, en caso de náuseas, sugería tomar agua con sal y provocar el vómito con una pluma. También era necesario realizar un enema de agua de malvas con miel prieta y finalmente beber agua caliente a sorbos. Asimismo, recomendaba consumir atole y ayudar a la supuración de las lesiones untando aceite común. Sobre estos primeros remedios, nuestro autor decía “No será mucho, que se corte la enfermedad con sólo esto; pero cuando no, es a lo menos una buena preparación, para pasarlo bien después”. Insistió mucho en una buena dieta y en el aseo personal. Por otra parte, cuando Bartolache hablaba sobre “la mala curación de las viruelas”, se refería a “amontonar medicamentos y variar todos los días”, como solían hacerlo las mujeres. El exceso de sangrías también lo consideraba perjudicial, además de que comentaba que muchas personas enfermas creían que no se les hacía caso “si no se les cura de un modo exquisito y costoso”.¹⁴ Dicho folleto fue aprobado por el Tribunal del Protomedicato, liderado entonces por el médico y abogado José Ignacio García Jove,

ya que estaba escrito con método y formado con claridad, por lo que fue un instrumento útil para combatir la epidemia de viruela de 1779 e incluso la de 1797, año en que se reeditó, a pesar de que el autor había fallecido en 1790.

Otro brote importante de viruela se dio en 1797, aunque fue de menor intensidad que el de 1779. Para combatir el mal se crearon juntas sanitarias o grupos de caridad, donde participaban integrantes de la Iglesia, como el arzobispo Alonso Núñez de Haro y Peralta; del Ayuntamiento, como el superintendente don Cosme de Mier y Tres Palacios y dos regidores; médicos y civiles. El propósito de estas juntas consistía en apoyar a las personas enfermas con alimentos y medicinas, recolectar donativos entre las familias acaudaladas, instalar lazaretos y dictar medidas curativas y preventivas.¹⁵

El 28 de febrero de 1797 el virrey marqués de Branciforte pronunció un edicto integrado por 13 incisos con medidas preventivas,¹⁶ entre las que se señala que en toda ciudad debía haber una casa para recibir a los enfermos de viruela, distante de la zona urbana. Los médicos y párrocos tenían la obligación de avisar a las autoridades acerca de las personas enfermas que detectaran. La ciudad se dividiría en manzanas para un buen control sobre los virulentos. En el momento en que se tuviera noticia de un contagio se prohibiría la comunicación entre el paraje infectado y el sano. Subrayaba la importancia de la cuarentena. En las entradas y las salidas de zonas infestadas debía haber hogueras con troncos y arbustos para purificar el aire. Las cartas provenientes de lugares contagiados se sahumarían con azufre antes de envalijarlas. Los carteros vestirían ropa de lienzo, de la que se despojarían antes de entrar a los pueblos. Se recomendaba la inoculación, siempre y cuando no hubieran funcionado las medidas anteriores. Correspondía al Protomedicato explicar en qué consistía este método. En cada manzana debían formarse sociedades de caridad para recolectar limosnas y socorrer a los necesitados. Los que fallecieran contagiados debían ser sepultados lejos de las zonas urbanas. El apartado 11 se refería a las rogativas a Dios, a los santos y a la madre santísima. Otro punto trataba los temas financieros en relación con cómo obtener recursos para afrontar la epidemia. Finalmente, el virrey invitaba al público a añadir sugerencias para detener la epidemia.

Otro punto importante durante la epidemia de 1797 fue la práctica de la inoculación de una manera más organizada que durante la epidemia de 1779, cuando empezó a difundirse este método. Dado que la inoculación consistía en introducir secreción de las costras de la viruela en las personas sanas para producir una forma “suave” de la enfermedad, la desconfianza que se desató entre la población fue grande, especialmente entre los grupos más vulnerables que habitaban los barrios indígenas; de hecho, el mismo virrey Branciforte proponía este método como última alternativa. La opinión del Protomedicato, encabezado por el Dr. José Ignacio García Jove, señalaba que el método no era tan riesgoso, razón por la que establecieron casas de inoculación en diversos puntos de la ciudad de Mé-

xico. En conclusión, se puede afirmar que la epidemia de 1797 fue menos intensa que la de 1779, debido a la aplicación de un programa de inoculación bien organizado, además de que facilitó el descubrimiento de la vacunación.

Como se ha comentado, las epidemias de viruela fueron de las que más afectaron a la población novohispana; sin embargo, al final del siglo XVIII se dio un hecho que controló la enfermedad, el descubrimiento de la vacuna por Edward Jenner, un médico rural inglés que observó durante dos años que los ordeñadores que se contagiaban con el virus de la viruela bovina eran inmunes a la viruela. Finalmente, Jenner inoculó pus proveniente de la vaca a un niño de ocho años de edad, James Phipps, y mes y medio después le inoculó pus variólico, y no contrajo la enfermedad. Pronto Jenner procedió a imprimir sus resultados en la obra *An inquiry into the causes and effects of variolae vaccinae, a disease known by the name of Cowpox*, texto que de inmediato fue traducido a varios idiomas, además de darle la vuelta al mundo.

En España, Carlos IV recibió la noticia con gusto y adquirió como reto la distribución de la vacuna a gran escala. Los factores para tomar en cuenta consistían en hacerlo lo antes posible, de forma equitativa, y conservar el pus vacunal. Así procedió a aplicarla no sólo en España, sino también en sus dominios de ultramar. Correspondió al médico de cámara del rey, Francisco Xavier de Balmis, encabezar la Real Expedición Filantrópica de la Vacuna que partió del puerto de La Coruña el 30 de noviembre de 1803 con un equipo de médicos, cirujanos, una enfermera y los niños expósitos que serían portadores del pus vacunal. En la Nueva España se aplicaron las primeras vacunas el 25 de abril de 1804. A partir de entonces se organizaron programas de trabajo y casas de vacunación, coordinadas por el doctor Miguel Muñoz en la ciudad de México.

EL MÉXICO MODERNO, SIGLOS XIX A XXI

Entre las categorías con que los historiadores han periodizado la historia de México, en el lapso en que este país se lanzó hacia la modernidad, las guerras constituyeron una constante durante 100 años; el siglo XIX comenzó con la Guerra de Independencia y el siglo XX lo hizo con la Revolución; en el ínterin se produjeron la intervención estadounidense, la Guerra de Reforma y la intervención francesa, por nombrar sólo las de mayor envergadura. Todas ellas, en mayor o menor grado, se acompañaron de déficit económicos, hambrunas y desplazamientos de tropas y población civil, circunstancias propicias para el desarrollo de diversas enfermedades, muchas de las cuales se volvieron epidémicas.

Si las guerras definieron la historia de México a lo largo del siglo XIX y principios del XX, el periodo restante de su historia se caracteriza por diversas oleadas

modernizadoras de intensidad variable y los intercambios comerciales, lícitos y probablemente también ilícitos (narcotráfico), aunados con frecuencia a la devastación desmedida de diversos ecosistemas, se convirtieron en los factores que a lo largo del último siglo se asociaron a la aparición de distintas epidemias.

Varias dificultades surgieron al tratar de abordar históricamente las epidemias, pero fue sobre todo importante tener presente a aquellas que están asociadas a la manera de registrarlas, así como también las relativas a la nomenclatura empleada; pese a ello, al dar cuenta de las epidemias que caracterizaron los periodos de la historia de México, en las siguientes líneas se pondrán en evidencia las relaciones que surgieron entre las fuerzas sociales y la enfermedad, permitiendo también, mostrar cómo los cambios de un lado de dicha ecuación modificaron el patrón que caracteriza al otro término.

LA INDEPENDENCIA

Entre 1810 y 1821 los criollos lucharon por independizarse de España; una vez alcanzado el objetivo se abocaron a formar el nuevo Estado ante la ingente cantidad de problemas por resolver, y amén de que en el mundo las exigencias sanitarias no eran comparables a las de los estados contemporáneos, la salud no fue una prioridad en su plan, de tal manera que en materia sanitaria se continuó con la tradición de las Ordenanzas o Bandos de Policía y Buen Gobierno, mientras que el Protomedicato siguió regulando la medicina y a quienes la ejercían hasta 1831, que fue sustituido por la Facultad Médica del Distrito Federal, organismo que funcionó hasta 1841, cuando fue sustituido por el Consejo Superior de Salubridad.¹⁷

La población se vio diezmada por la guerra; así, si para 1810 algunos conteos arrojaron la cantidad de 8 400 000 habitantes, sin sumar el millón y medio de habitantes de Guatemala, para 1820 la población ascendió a 6 175 621 habitantes. Una vez concluida la guerra la población tendió a mantenerse estable, de tal forma que para 1830 el número de habitantes alcanzaba los 6 389 486.¹⁸

Los cambios introducidos por el régimen borbónico desde finales del siglo XVIII, con la finalidad de afianzar el poder, que poco a poco iba perdiendo frente a los criollos, se percibieron aún terminada la guerra; por ejemplo, en el Bando de Policía y Buen Gobierno, expedido el 7 de febrero de 1825, mismo que se distinguía por su sentido humanitario, característico de la Ilustración, se resaltaba el concepto de bienestar público y se le otorgaba relevancia a las leyes y a la educación higiénica; por esos mismos años, una vez concluida la Guerra de Independencia, el gobierno puso mayor interés en dictar leyes sanitarias, entrando en franca oposición con la iglesia en lo que se refería a la regulación de hospitales

y cementerios, por lo que quedaron las órdenes hospitalarias suprimidas en 1820 y los hospitales pasaron desde entonces a depender del Ayuntamiento.¹⁷

A pesar de dichos cambios y de que el número de nacimientos se mantuvo estable, la población, como se ha dicho, se vio diezmada a consecuencia de la guerra, la hambruna, las enfermedades y las epidemias. Aun después de la guerra las medidas tomadas no fueron suficientes y las crisis sanitarias no se hicieron esperar; en ello jugaron un papel importante las hambrunas, de las cuales se tiene conocimiento de al menos dos, una alrededor de 1799 y la otra en 1820, que predisponían, como se sabe, a la presencia de las epidemias. Humboldt, por su parte, afirmó que entre 1800 y 1803 se habían presentado 300 000 muertes que él atribuyó al hambre y la miseria.¹⁸

En estas condiciones muchas enfermedades endémicas se dispararon y alcanzaron la condición de epidemia; así ocurrió con la viruela, enfermedad de la que se tiene registro de un brote en 1814, que comenzó en Veracruz y de ahí se extendió a Perote y luego a la ciudad de México, Tlaxcala e Hidalgo. Se sabe que para entonces el virrey Calleja tomó medidas de detección y aislamiento de las personas enfermas, promovió las fumigaciones e impulsó la vacunación mediante la publicación de una cartilla que contenía la instrucción de lo que debía hacerse para su aplicación; la experiencia del gobierno en esa materia era bastante aceptable, pues se había enfrentado a brotes recientes, como el de 1797, en el que todavía se empleó la inoculación de pus procedente de las personas enfermas en remisión, pero sobre todo con la información que se tenía a partir de 1804 a través de la expedición de la viruela, comandada por el Dr. Francisco Xavier Balmis.¹⁸

En la siguiente década se repitieron brotes a lo largo de todo el territorio; por ejemplo, José Miguel Gordo, en Guadalajara en 1826, afirmó la presencia de viruela a lo largo de todo el país y sostuvo que había sido traída por los buques estadounidenses, y que para esa fecha se intensificó en Yucatán, Tabasco y Veracruz. Dos años más tarde la viruela cobraría numerosas víctimas en lo que es el actual estado de Hidalgo; entre 1828 y 1884 se sucedieron 11 brotes más que afectaron todo el país, aunque algunos lugares, como Oaxaca, alcanzaron 21 brotes, Chiapas 9, el Estado de México tuvo 17 y Guerrero reportó 11.¹⁸

En los albores del siglo, entre 1803 y 1804, la pandemia de sarampión alcanzó al país y luego, en 1823, se presentó otra epidemia que se extendió por Guadalajara, la ciudad de México, Puebla y San Luis Potosí, con un impacto importante; a diferencia de la anterior, las autoridades sí publicaron varios manuales e instructivos para su contención, entre los que se cuentan *Método fácil y sencillo para conocer, distinguir y curar el sarampión*, aparecido en Guadalajara; mientras tanto, en México Juan de Balenchana, Francisco Montes de Oca y Joaquín Piña escribían la *Breve exposición de la epidemia que está reinando en México y sus alrededores*. Por su parte, Miguel Muñoz, encargado a la sazón de preservar y difundir la vacuna antivariolosa, contribuyó con un método curativo y un opúsculo,

en el que caracterizaba el cuadro clínico que estaban presentando las personas enfermas.¹⁸

Por otro lado, la fiebre amarilla o vómito prieto, que es como se la conocía en México, siendo un problema endémico de las costas, particularmente de las del Golfo de México, adquirió un carácter epidémico durante la Guerra de Independencia, y en 1810 en Veracruz aumentaron los casos en relación con los que se habían observado en años anteriores, de tal manera que el Hospital de San Sebastián reportó un total de 541 pacientes internados y una mortalidad de 60%. Al año siguiente se reportó un brote en la ciudad de Puebla, el cual resultó extraño, dada la altitud en la que se ubica dicha ciudad, hecho que era conocido en la época, pues la enfermedad había quedado circunscrita geográficamente por Humboldt en los siguientes términos:

Los blancos y los mestizos que habitaban la mesa interior del reino de México, cuya temperatura media era de 16 o 17 °C, y algunas veces descendía aun más abajo del punto de congelación, y bajaban del Encero al Plan del Río y de allí a la Antigua y al Puerto de Veracruz enfermaban de vómito con más facilidad que los europeos o los habitantes de EUA que llegaban por mar. Estos últimos, como iban pasando por grados a latitudes australes, poco a poco iban preparándose a los grandes calores que experimentarían al llegar a tierra. Los españoles mexicanos, por el contrario, cambiaban repentinamente de clima, cuando en un espacio de pocas horas pasaban de la región templada a la zona tórrida. La mortandad era especialmente elevada en dos clases de habitantes, cuyos hábitos y modo de vivir eran muy diferentes: los arrieros, que estaban expuestos a fatigas extraordinarias cuando bajaban con sus acémilas por caminos tortuosos, semejantes a los del San Gothardo, y los soldados reclutas, destinados a completar la guarnición de Veracruz.¹⁹

Precisamente por el desplazamiento de tropas del Batallón de Castilla desde el puerto de Veracruz es como se explica el brote ocurrido en 1812 en la ciudad de Xalapa, el cual cobró la vida de 300 soldados de los 1 300 que conformaban dicho batallón. Por otra parte, para 1820 Manuel Hurtado Mendoza identificó el vómito negro endémico de Veracruz, La Habana y Cartagena de Indias, con la fiebre amarilla, propia de Cádiz, las Antillas y EUA, y un año más tarde se presentó un brote severo en Altamira, Tamaulipas, que mató a 1 500 personas en esa ciudad antes de que se propagara a Tampico. Las indagaciones permitieron determinar que la enfermedad había llegado con la tripulación de un barco procedente de La Habana. En 1826 hubo una epidemia más originada en Tuxpan, Veracruz, misma que se fue extendiendo hacia el sureste hasta alcanzar la ciudad de Mérida.¹⁸

Capítulo aparte merece una epidemia de fiebres acaecida en 1813, las que fueron calificadas por muchos autores de “misteriosas”, pues para algunos se trató de tifo y para otros más implicó la manifestación de diversos padecimientos. Se

haya tratado de tifo o no, su magnitud y la extrañeza del cuadro con el que se presentaba conmocionó al país, al grado de que dicha epidemia ha sido señalada como una de las causas que más afectaron al gobierno español en ese periodo, motivando el recrudecimiento de los enfrentamientos entre el poder virreinal y los independentistas.

Para abril de 1813 el virrey Calleja anunciaba la presencia de dicha epidemia, que entre los meses de junio y julio asoló la ciudad de México, causando la muerte de 17 267 personas, lo que equivalía a cerca de 10% de la población de la ciudad; para el mes de enero del año siguiente el número se había incrementado, alcanzando los 20 385 fallecidos.

A pesar de estas cifras, los médicos del Protomedicato, reunidos con otros notables galenos, llegaron al acuerdo de que dichas fiebres eran simples, comunes y sin señales de malignidad, es decir, que no eran contagiosas; en oposición a tales ideas, Luis Montaña insistía en que aun no siendo contagiosas un número importante de gente del pueblo enfermaba y moría, particularmente los pobres, lo que atinadamente Montaña atribuía a la mala nutrición y al hacinamiento al que estaba sometido ese sector de la población.

Otros autores, como Bustamante, atribuyen estas fiebres al paludismo y explican su propagación como una consecuencia de las migraciones de individuos procedentes de Michoacán hacia la capital y del sitio de Cuautla, Morelos y Guerrero.

En favor de su hipótesis, este autor sostuvo que las fumigaciones con ácido nítrico ordenadas por el virrey fueron de gran efectividad y que la enfermedad cesó al llegar el invierno, lo que se explicaría por la acción del frío sobre los mosquitos transmisores; sin embargo, la mayoría de los autores caracterizan dichas fiebres como petequiales, lo que lleva a pensar que efectivamente se trató de tifo. Las fumigaciones para desinfectar el aire fueron la principal medida general a la que se recurrió para mitigar la epidemia, fueran éstas realizadas mediante la quema de pólvora en hogueras o bien siguiendo las últimas novedades de ultramar, instaurando las fumigaciones con ácido nítrico instituidas por el virrey en 1813.¹⁸

Otra enfermedad que tuvo carácter epidémico en aquellos años fue la conocida entonces como catarro pestilencial, que bien pudiera haberse tratado de gripe. Fueron dos las más importantes, la primera ocurrió en 1806 con un inicio violento, que produjo una gran mortandad, descendió en los meses de calor y se volvió a elevar durante el invierno; la segunda acaeció en 1826 y siguió el mismo patrón de comportamiento estacional, afectando preferentemente a los adultos jóvenes; se extendió a todo el país y alcanzó las costas de la península de Yucatán.

Estas epidemias, junto a las hambrunas y la guerra, marcaron el difícil inicio de vida independiente para México; a lo anterior hay que agregar el déficit económico presente desde los últimos años de vida colonial y que la guerra en nada ayudó a solventar.

EPIDEMIAS DURANTE EL PERIODO JUARISTA

Aun cuando el Consejo Superior de Salubridad había quedado constituido en 1841, su capacidad para incidir en las decisiones sanitarias era más bien limitada, pues sus atribuciones se reducían a la ciudad de México. A lo largo de esa década los problemas del país seguían siendo muchos y estaban lejos de resolverse; varios de ellos, como los derivados de la intervención estadounidense, afectaban en distintas maneras la salud de la población y la miseria que gran parte de ella vivía, aunada a diversos conflictos locales, como la lucha de castas en Yucatán y las revueltas sociales en diversos estados del norte del país, que eran factores que en nada ayudaban a mejorar el estado de salud de los mexicanos.

Las difíciles decisiones tomadas por el presidente Benito Juárez poco repercutieron, en lo inmediato, en mejorar las condiciones de salud poblacional, pues si bien en 1856 se procedió a desamortizar los bienes de la Iglesia, dejando los hospitales y los orfanatos bajo el control gubernamental, los recursos económicos del gobierno eran escasos y lo serían aún más por las presiones de las grandes potencias internacionales, incluida la Iglesia. Por otro lado, no hay que perder de vista que la Constitución de 1857 no contemplaba ningún apartado relacionado con la salud y que fue hasta 1861 cuando Juárez decretó la creación del Consejo Nacional de Beneficencia Pública, con lo que se efectuó el giro más importante de su gobierno en materia de salud, sustituyendo *de facto* la caridad eclesiástica por la beneficencia gubernamental.

Antes de este panorama sociopolítico poco cambiaron las cosas en materia de epidemias; la fiebre amarilla repuntó en 1843 y también durante la ocupación estadounidense del puerto de Veracruz; se estima que llegó a afectar a la tercera parte del ejército ocupante entre 1847 y 1848. Otras enfermedades, como la viruela, no sólo siguieron presentes, sino que en muchos momentos se agudizaron; así, de acuerdo con el doctor Domingo Orvañanos, entre 1828 y 1889 hubo un total de 43 brotes de viruela en toda la nación, y el tifo también se exacerbó durante la guerra con EUA y los años subsecuentes, al menos hasta 1859. La gripe o influenza fue otra de las epidemias que se vieron favorecidas por la intervención estadounidense. Además, entre los años 1848 y 1851 volvió a ocurrir una epidemia generalizada de cólera, enfermedad que había tenido un brote muy importante en 1833 y que tendría en 1853 un brote regional dentro de la península de Yucatán; el paludismo se mantuvo endémico, al tiempo que se descubrían nuevas epidemias, como la de uncinariasis entre los mineros de Guanajuato, demostrada en 1854 por el doctor Lobato.²⁰

Una de las medidas más importantes que realizó el gobierno de Juárez para contender con este panorama endémico y epidémico fue la organización de las Juntas de Sanidad en 1856, que fueron instaladas en los estados en los que estas enfermedades causaban más estragos: lamentablemente, las condiciones por las

que atravesaba el gobierno de Juárez hicieron imposible que dicha medida se extendiera a toda la nación, e incluso ahí donde debieron funcionar muchas veces no lo hicieron.

Tras la suspensión de los pagos de la deuda externa, decretada por el gobierno de Juárez, se produjo la ocupación del puerto de Veracruz por parte de los ejércitos de Francia, Inglaterra y España; conforme avanzaron, dichas fuerzas se vieron diezmadas por los efectos de la fiebre amarilla y el paludismo, a pesar de lo cual alcanzaron las ciudades de Córdoba, Orizaba y Tehuacán; ante ello Juárez derogó el decreto de suspensión, con lo que se retiraron las fuerzas inglesas y españolas; sin embargo, los franceses, en acuerdo con los sectores conservadores, siguieron avanzando, con la finalidad de imponer un gobierno monárquico. Así fue como llegaron a Puebla, donde fueron derrotados el 5 de mayo de 1862 por la fuerza comandada por el general Ignacio Zaragoza, por lo que se vieron en la necesidad de replegarse nuevamente hacia la ciudad de Córdoba, Veracruz; ahí permanecieron hasta que recibieron refuerzos y nuevamente volvieron avanzar, logrando esta vez llegar hasta la capital del país, el 7 de junio de 1863, obligando al gobierno de Juárez a retirarse a San Luis Potosí. Un año después, el 12 de junio de 1864, Maximiliano de Habsburgo hizo su entrada solemne a la ciudad de México, con el título de emperador de México.

Paradójicamente, las primeras acciones del emperador no hicieron sino reafirmar las emprendidas por Juárez; confirmó la secularización de los cementerios, decretó una Junta protectora de las clases menesterosas, restableció el Consejo de Beneficencia, fundó una Casa de Caridad y reabrió la Casa de Maternidad. En julio de ese año el doctor José Ma. Andrade presentó un informe sobre los establecimientos de beneficencia y corrección en la capital del país, en el que reseñó las condiciones de 10 instituciones que eran sostenidas por la beneficencia pública, las que disponían de un ingreso mensual de 14 000 pesos, pero que erogaban 19 000 para poder atender a un total de 3 427 personas. También ese año, pero en noviembre, se expidió el reglamento de sanidad para el control de las enfermedades venéreas, especialmente dirigido hacia las prostitutas enfermas, sector al que le fue destinado el hospital de San Juan de Dios.²⁰

Durante el periodo de la Guerra de Reforma se repitieron muchas de las condiciones que estuvieron presentes en otros momentos de la historia de México; la mala nutrición siguió siendo un problema para amplios sectores de la población mexicana y las enfermedades endémicas encontraron nuevas vías para extender su radio de acción; se registraron nuevos brotes de tifo. En Querétaro, entre los meses de abril y mayo de 1867, durante el sitio de esta ciudad la enfermedad atacó fuertemente al ejército imperialista, la epidemia se extendió conforme las fuerzas republicanas llegaron a la capital del país.

Como producto de la ocupación aparecieron también nuevas enfermedades infecciosas. El doctor Lobato sostuvo que hasta el año de 1865 la difteria era desco-

nocida en Guanajuato y que comenzó a estar presente a partir de la llegada de las fuerzas de ocupación francesa; tal opinión fue reforzada por las emitidas con respecto a la capital por los doctores Lucio, Jiménez, Andrade y Gayón.

Una vez fusilado Maximiliano y restablecida la república en la capital del país, el presidente Juárez expidió un decreto en el que autorizaba a los ayuntamientos a cobrar 3% sobre las importaciones, impuesto que se destinaría a fomentar la instrucción pública, la beneficencia y la salubridad. En 1870 se presentó un brote de sarampión en la ciudad de México y dos años más tarde, habiendo sido reelegido como presidente, Juárez falleció el 18 de julio de 1872; las agitaciones que caracterizaron su gobierno no permitieron que sus acciones en materia de salud fueran suficientes para contrarrestar los problemas de la república naciente.²⁰

EPIDEMIAS EN EL PORFIRIATO

La dictadura de Porfirio Díaz llevó consigo la tan anhelada paz y la estabilización del orden social, lo que permitió que México se incorporara al desarrollo capitalista propio del siglo XIX, quedando los proyectos de modernización al servicio de los capitales extranjeros y restringiéndose a la capital del país y a aquellas zonas que eran proveedoras de materias primas, particularmente las costas del Golfo de México y del Pacífico, y la región norte del país, en las que se impusieron medidas de saneamiento, dada su importancia estratégica en el desarrollo económico.²¹

Fue en este periodo en el que se concretó el paso del sanitarismo a la salud pública propiamente hablando; para ello, en 1882 se elaboró un dictamen que reportó que varios estados del país carecían de juntas de sanidad, que donde las había no siempre funcionaban regularmente y que se encontraban desarticuladas unas con otras.

Para corregir los distintos problemas identificados en dicho dictamen se proponía la creación de un organismo de salud pública que contara con facultades ejecutivas, que concentrara las estadísticas de morbilidad del país, que se encargara de la policía sanitaria marítima y que con la participación de todos los estados organizara la legislación sanitaria de la República; aunque tal organismo no se puso en práctica, las ideas contenidas en el dictamen se constituyeron, *de facto*, en el plan que guió las medidas de salud pública tomadas por el gobierno de Porfirio Díaz, particularmente entre los años 1885 a 1914, en que el Consejo Superior de Salubridad estuvo dirigido por el doctor Eduardo Liceaga.²¹

A pesar de tan importantes cambios, la población mexicana siguió expuesta a sufrir los embates de epidemias graves de viruela, tos ferina, escarlatina, peste, cólera e influenza. Las endemias siguieron causando fuertes estragos, siendo las

más importantes el paludismo, la fiebre amarilla, el tifo exantemático, la tuberculosis, las diarreas y las enteritis de etiología diversa, así como afecciones del aparato broncorrespiratorio, agravadas todas ellas por el hambre, que en grandes sectores de la población se mantuvo endémica; los esfuerzos sanitarios estuvieron dirigidos a contener principalmente los problemas en aquellas zonas de intercambio comercial, en especial con EUA, por lo que muchas veces se invirtió más en aminorar los estragos de enfermedades como la fiebre amarilla, que otras, que aun siendo de mayor relevancia epidemiológica no afectaban tanto las rutas comerciales.²¹

La viruela se presentó en forma epidémica en 1889 y afectó a la totalidad del territorio; se calcula que causó unas 40 000 muertes y que provocó importantes pérdidas económicas, debido a las medidas impuestas por México para controlarla y también por aquellas impuestas contra él en sus fronteras. Para combatirla inicialmente se recurrió al reparto de la vacuna de manera gratuita, al menos para quienes no podían pagarla, llegando inclusive a gratificar a las madres de quienes se vacunaban, y se recurrió al convencimiento mediante distintas campañas propagandísticas, para lo cual se empleó la prensa escrita y se asignaron parroquias y escuelas como centros de vacunación; cuando estas medidas resultaron insuficientes entonces se recurrió a medidas coercitivas, que incluían multas e incluso la prisión; sin embargo, en muchos lugares estas medidas resultaron insuficientes, como fue el caso del estado de Oaxaca.²¹

Entre 1902 y 1903 se presentó una epidemia de peste que atacó principalmente el territorio de Baja California y el puerto de Mazatlán, que a la sazón era el más importante de Sinaloa. El origen de dicha epidemia se ubicó en Asia y, respecto a su llegada a México, se manejaron dos hipótesis, una que sostenía que había venido de San Francisco, California, y otra que la atribuyó a la llegada del puerto de Mazatlán de un buque con mercancías, tripulado por varios miembros de origen chino, cuyas características étnicas y hábitos sociales los convirtieron en el blanco favorito de la prensa y la sociedad decimonónica para responsabilizarlos de la epidemia.²²

Una vez que se comprobó bacteriológicamente la existencia de peste en la costa de Mazatlán, las autoridades sanitarias implementaron medidas enérgicas para controlar la epidemia, aplicando las vacunas Haffkine y Besredka, por voluntad o por fuerza, a la población en general y aplicando las medidas contenidas en el Código Sanitario y en el Reglamento de Sanidad Marítima. Frente a tales medidas se dieron casos en los que los pobladores ocultaron a las personas enfermas, aun arriesgándose a ir a prisión, o bien rebelándose frente a las fuerzas del ejército que los tenía acordonados, impidiéndoles la salida de los pueblos y las ciudades, y que tenía por encargo incendiar sus casas cuando era necesario; sin embargo, dichas rebeliones fueron sofocadas y tras extenuantes meses se logró finalmente contener la epidemia.^{21,22}

EPIDEMIAS EN LA REVOLUCIÓN MEXICANA

Los años de la dictadura porfirista habían traído consigo una creciente acumulación de capital hacia el interior del país, así como la modernización de diversos sectores, incluido el gremio médico, cuya participación en las actividades económicas del país era ya una realidad; sin embargo, la distribución de la riqueza acumulada era muy desigual, lo que mantenía a amplios sectores de la población al margen de los procesos modernizadores. Al comenzar el siglo XX el panorama epidemiológico no era nada halagüeño, surgieron nuevas enfermedades y se agravaron otras de viejo cuño.

Después de la epidemia de tifo de 1902, que cobró alrededor de 10 000 vidas durante los dos años que duró, se presentaron otros brotes, como el que atacó en 1910 a la ciudad de Monterrey. En los años siguientes, en plena lucha revolucionaria, se reportaron brotes en ciudades como Tabasco, la ciudad de México y Real del Monte, Hidalgo, no siempre contabilizados, pues las labores de registro quedaron en un segundo plano frente a la lucha armada. Durante ese año el Hospital General reportó un total de 600 personas enfermas e ingresadas por esa causa. Para 1915 se propagó otra ola que, como es lógico, afectó de manera más importante a la población más pobre de los estados de Nuevo León, Hidalgo, Guanajuato y Puebla. Los registros aquí sí permitieron contabilizar un total de 4 000 defunciones. También se sabe que ese mismo año se llevó a cabo una concentración de soldados afectados por la enfermedad; en el caso del lazareto de San Joaquín, en Tacuba, se habla de 400 soldados atendidos; un año después se hacía lo mismo con 165 soldados del general Murguía en la estación del tren nacional en Monterrey. De estos últimos sólo se reportó la muerte de cinco.²³

En el segundo semestre de ese mismo año el tifo alcanzó el Valle de México y se extendió hasta el año siguiente; si bien la enfermedad era endémica, los registros muestran la magnitud de la epidemia en dicha zona. Así, entre 1912 y 1914 la morbilidad por dicha causa en la ciudad de México osciló en alrededor de los 1 547 casos anuales, en comparación con los 7 197 casos anuales que promedian los años de 1915 a 1917, años en los que la mortalidad alcanzó los 1 183 casos entre los meses de agosto a diciembre de 1915. Para 1916 todavía se mantuvo una tasa alta, que fue de 1 830 casos y que descendió hasta 1917 a 462 casos, siendo los barrios no urbanizados, insalubres y con grandes aglomeraciones de población los más afectados, como Tepito, La Merced, Peralvillo y Los Portales, los que contrastaban con los barrios modernos que contaban con drenaje, agua potable, pavimentación y luz eléctrica, como las colonias Juárez, Roma, Condesa y Cuauhtémoc.²⁴

La Revolución Mexicana, iniciada el 20 de noviembre contra la dictadura de Porfirio Díaz, quien dejó el poder en mayo de 1911, siguiéndole en su mandato los gobiernos de Francisco León de la Barra, Francisco I. Madero y el general

Victoriano Huerta, devino en una guerra de facciones a la caída de Huerta en 1914. La situación duró hasta 1915, año en que los constitucionalistas encabezados por Carranza recibieron el reconocimiento del gobierno estadounidense. Una vez concluida la guerra de facciones se hicieron grandes esfuerzos por imponer el orden nuevamente, lo que condujo a la proclamación de la Constitución de 1917. En ese periodo se empezaron a atender también las cuestiones sanitarias. El 9 de diciembre de 1915 se expidió un decreto mediante el cual quedaba establecida una policía sanitaria especial, a la vez que se prohibía la venta de bebidas alcohólicas y se regulaban las reuniones sociales, incluidos los velorios. La estrategia constaba de diversas medidas encaminadas a identificar a las personas enfermas y a aislarlas, fuera dentro o fuera de la ciudad, al tiempo que se despiojaba a los portadores sanos. Para lograr dicho cometido se integró una policía sanitaria, la cual quedó constituida por 29 inspectores médicos, 10 ingenieros sanitarios, 246 agentes, 57 peluqueros y 50 muchachos petroleros.²⁴

El movimiento armado ocasionó que las medidas sanitarias se vinieran abajo en diversas regiones del país, lo que propició que enfermedades como el paludismo regresaran a las zonas en las que era endémico y se propagara hacia sitios donde no había existido antes, como fue el caso de los altiplanos central y meridional de México.²³

Volvamos al momento en que los convencionalistas y sus tropas tomaron la ciudad de México, al año 1915, el que fuera conocido como “el año del hambre”. Por su importancia, esta epidemia merece un capítulo aparte.

En aquel momento, Antonio Díaz Soto y Gama, ideólogo del zapatismo, fue nombrado presidente de la comisión encargada de resolver el problema de la escasez de alimentos; para atajar tan difícil situación el gobierno se encargó de obtener maíz y otros alimentos básicos de distintas partes del país y distribuirlos en diversas partes de la capital, como la Escuela de Minería, la Cruz Roja y la Cruz Blanca. Por momentos fue tal la concentración de personas que el desorden no se hizo esperar y tuvieron que intervenir las fuerzas del orden para evitar saqueos; el problema se dejó sentir de manera particular en Tacubaya entre los meses de julio y agosto, cuando la ciudad fue sitiada por las fuerzas constitucionalistas, lo que profundizó la hambruna y causó un gran número de víctimas. La Cruz Roja de EUA llegó a reportar un promedio de 35 personas muertas diariamente por inanición; la cifra era, sin embargo, desmentida por la prensa local.²⁵

El doctor Everardo Landa dejó constancia de las consecuencias que dicha hambruna produjo en los pacientes afectados por la epidemia, que consistían en la aparición de edemas, que se originaban en los miembros inferiores y después se generalizaban, por lo que casi todos los pacientes presentaban grandes cantidades de líquido en el vientre; acompañaban al edema una astenia y una adinamia muy marcadas, así como una acusada palidez de los tegumentos y las conjuntivas. En las necropsias efectuadas por el doctor Ernesto Ulrich se encontraron signos

que confirmaban las manifestaciones clínicas y se reportó un gran número de pacientes en cuyo estómago era frecuente encontrar raíces, hojas y hasta cortezas de árbol.²⁵

EPIDEMIAS EN EL MÉXICO MODERNO Y CONTEMPORÁNEO

La constitución de 1917 fue en muchos sentidos bastante adelantada y fue también la primera carta magna que incluyó diversos preceptos para salvaguardar la salud de la población mexicana, lo que contrasta fuertemente con las circunstancias en medio de las cuales fue promulgada, pues en aquel año el país padecía las consecuencias de la guerra civil, la destrucción de ciudades, la afectación de las vías de comunicación —con sus consecuentes repercusiones en materia comercial—, la fuga de capitales, la disminución de la fuerza laboral y, por si fuera poco, la intensificación de las enfermedades endémicas y el acecho de las epidemias. La distancia entre los preceptos jurídicos contenidos en dicha carta y la realidad social se antoja demasiado grande.

A los estragos causados por la hambruna de 1915 se vino a sumar en el otoño de 1918 la aparición de la pandemia de gripe española, muerte púrpura o peste roja, como se le llamó preferentemente en la prensa mexicana, misma que hoy se sabe, gracias a los trabajos de los doctores Hultin y Taubenberger sobre tejidos congelados de soldados que murieron en 1918, que se trató de influenza causada por el virus A H1N1. El análisis de las estadísticas de la época plantea diversos problemas, entre los que se cuentan los derivados de las nomenclaturas empleadas; sin embargo, ciertas estimaciones reportan unos 60 000 contagios en México el mes de octubre de 1918. La prensa de la época declaraba entre 1 500 y 2 000 muertes diarias y una letalidad mayor en el grupo de entre 20 y 40 años de edad, la que se estima que oscilaba alrededor de 20%.²⁶

Conforme los problemas derivados de la contienda armada fueron siendo resueltos, algunas de las condiciones de salud a las que aspiraba el constituyente de 1917 fueron alcanzadas en el plano social; si bien durante algunos años persistieron enfermedades de antaño endémicas, como la fiebre amarilla, la viruela, el tifo exantemático y el paludismo, las medidas implementadas en los años subsiguientes, como la introducción del DDT para controlar a los agentes transmisores, permitieron su control, cuando no su erradicación, como ocurrió con las campañas de vacunación contra la viruela, que permitieron que México fuera el primer país en declarar su completa erradicación en 1952.²⁷

La desratización de embarcaciones y trenes permitió también controlar la peste bubónica, cuya última gran epidemia data de 1920, cuando atacó el puerto de

Veracruz. La introducción de las vacunas antipoliomielitis permitió disminuir los estragos de dicha enfermedad a tal grado que los registros indican que 71% de los casos registrados entre 1940 y 1990 ocurrieron antes de que se instituyeran las campañas de vacunación.²⁷

Sin embargo, no todo han sido buenas noticias, pues en las últimas décadas del siglo XX y en las primeras del XXI se ha visto aparecer nuevas enfermedades y retornar algunas que habían sido mitigadas. Así, en 1983 se identificaban en México los primeros casos de una nueva enfermedad, que por entonces se asoció a los hombres homosexuales, una situación que el tiempo desmentiría. En los primeros años el crecimiento de pacientes con SIDA, si bien fue rápido, no parecía ser de gran magnitud, pues rondaba la decena de casos, casi todos contagiados fuera de las fronteras del país; sin embargo, poco a poco se empezaron a detectar casos de transmisión autóctona, con una prevalencia cercana a 25%. Tanto el entonces Secretario de Salud, el doctor Guillermo Soberón, como el Dr. Jaime Sepúlveda, a la sazón Director General de Epidemiología, pusieron todo su empeño en dejar claro que no se trataba de un asunto moral sino de salud pública.

En la primera década se diagnosticaron un total de 24 407 pacientes y para 1986 se creó el CONASIDA; desde entonces hasta ahora se han llevado a cabo distintas medidas que han permitido no sólo contener la epidemia, sino también incidir sobre su ocurrencia, mejorando en muchos sentidos el trato hacia los pacientes.^{27,28}

Después de poco más de 100 años de que se hubiera reportado el último brote de cólera en el país en 1882, en Juchitán, Oaxaca, se notificó en el mes de junio de 1991 la presencia de un caso en la población rural de San Miguel Totolmaloya, Estado de México. El primer país afectado del continente americano había sido Perú y en aquel año la epidemia en México se extendió a 17 estados, confirmándose 2 690 casos y 34 defunciones; entre ese año y 1995 se extendió por todo el país y afectó de manera preponderante a los estados del sureste; fue hasta el comienzo del nuevo milenio que las tasas de morbilidad comenzaron a descender; sin embargo, se han identificado brotes en años recientes en la región de Huejutla, Hidalgo.²⁹

No deja de llamar la atención el hecho tan conocido de que el primer caso detectado, y que por fuerza tuvo que provenir de Sudamérica, hiciera su aparición en una población relativamente aislada del Estado de México. Para explicar tal situación se recurrió a dos hipótesis: una sostiene que la infección había permanecido latente en ciertas regiones y que su diagnóstico pasó inadvertido, y otra atribuye la llegada del nuevo agente etiológico a través de un portador que hubiera ingresado clandestinamente a la región, específicamente al realizar actividades de narcotráfico.³⁰

Finalmente, hay que considerar que en lo que va del siglo XXI el mundo ha sufrido dos pandemias, además de varias epidemias importantes, incluidas la

pandemia por influenza, ocurrida en 2009 e iniciada en México, y la actual pandemia por COVID-19, originada en Wuhan, China.

CONSIDERACIONES FINALES

Al revisar la evolución histórica de las epidemias en México es posible notar las interrelaciones que se generan entre las disposiciones jurídicas, las realidades sociales y medioambientales, y los cambios en materia de comercio exterior, todos ellos factores propicios para la diseminación de nuevas y viejas enfermedades; asimismo, también es posible hacerse una idea de que los cambios en estas realidades afectan de una u otra forma los patrones epidemiológicos, desde el nivel regional hasta el ámbito global.

REFERENCIAS

1. **Flores F:** *Historia de la medicina en México*. Edición facsimilar de 1886. México, IMSS, 1982;I:36.
2. **Hernández RR:** Epidemias y calamidades en el México prehispánico. En: Florescano E, Malvido E: *Ensayos sobre la historia de las epidemias en México*. México, IMSS, 1982;I: 139-153.
3. **Torquemada J:** *Monarquía indiana*. México, Porrúa, 1975;I:307.
4. **Gómez de Cervantes G:** *La vida económica y social de Nueva España al finalizar el siglo XVI*. México, Antigua Librería Robredo, 1944:137-138.
5. **Malvido E:** Las epidemias: una nueva patología. En: Aguirre BG, Moreno AR: *Medicina novohispana, siglo XVI. Historia general de la medicina en México*. México, ANM, UNAM, 1990;II:110-118.
6. **Malvido E:** Cronología de epidemias y crisis agrícolas en la época colonial. En: Florescano E, Malvido E: *Ensayos sobre historia de las epidemias en México*. México, IMSS, 1982;I: 171-176.
7. **Cabrera y Quintero C:** *Escudo de armas de México. Escrito por el presbítero Cayetano Cabrera y Quintero para conmemorar el final de la funesta epidemia de matlazahuatl que asoló a la Nueva España entre 1736 y 1738*. Edición facsimilar. México, IMSS, 1981:129.
8. **Revillagigedo C:** *Instrucción reservada, instrucciones y memorias de los virreyes novohispanos*. México, Porrúa, 1991:237.
9. **Rodríguez ME:** El concepto de contagio en el México virreinal. En: Morales AM: *Territorios ilimitados: el imaginario y sus metáforas*. México, UAM Azcapotzalco, UAEM, 2003: 163-170.
10. Proyecto de reglamento de la escuela. Al Real Tribunal del Protomedicato de Bernardo de Gálvez, 20 de junio de 1786. En: Velasco CR: *La cirugía mexicana en el siglo XVIII*. México, AHSSA, 1946:109.
11. **Humboldt A:** *Tablas geográfico políticas del reino de Nueva España (1803)*. México, Instituto de Investigaciones Bibliográficas, UNAM, 1993:9.
12. **Cooper DB:** *Las epidemias en la ciudad de México, 1761-1813*. México, IMSS, 1980:71.

13. Informe sobre una inspección anatómica. En: Velasco CR: *La cirugía mexicana en el siglo XVIII*. México, Archivo Histórico de la SSA, 1946:415.
14. **Bartolache JI**: *Instrucción que puede servir para que se cure a los enfermos de las viruelas epidémicas, que ahora se padecen en México, desde fines del estío, en el año corriente de 1779*. México, Imprenta Matritense de D. Felipe de Zúñiga y Ontiveros, 1779.
15. *Reglamento de la Junta Superior de Sanidad*. México, 1 de septiembre de 1813, 6 fs.
16. Archivo General de la Nación: *Ramo Epidemias*. Vol. 16. Exp. 7. 28 de febrero de 1797.
17. **Rodríguez de Romo AC, Rodríguez Pérez ME**: Historia de la salud pública en México: siglos XIX y XX. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* 1998;5(2):293-310. <https://doi.org/10.1590/S0104-59701998000200002>.
18. **Viesca TC**: Epidemias y enfermedades en tiempos de la Independencia. *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2010;48(1):47-54. <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2010/im101i.pdf>.
19. **Novo S**: Breve historia y antología sobre la fiebre amarilla, México, La Prensa Médica Mexicana, 1964:52.
20. **Erosa BA**: El gobierno de Juárez y la salud pública de México. *Salud Púb Méx* 1977;19(3):375-381. <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/1185/1170>.
21. **Carrillo AM**: Economía, política y salud pública en el México porfiriano (1876-1910). *História, Ciências, Saúde-Manguinhos* 2002;9(Sup):67-87. <https://doi.org/10.1590/S0104-59702002000400004>
22. **Sánchez RG**: El modelo histórico-epidémico: El caso de la peste bubónica en Mazatlán, 1902-1903. En: Cházaro GL (ed.): *Medicina, ciencia y sociedad en México, siglo XIX*. México, El Colegio de Michoacán, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, 2002: 137-158.
23. **Sanfilippo BJ**: Algunas enfermedades y epidemias en torno a la Revolución Mexicana. *Rev Med Inst Mex Seg Soc* 2010;48(2):163-166. http://revistamedica.imss.gov.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1832/2360.
24. **Rodríguez ME**: El tifo en la Ciudad de México en 1915. *Gac Méd Méx* 2016;152(2):253-258. <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2016/gm162q.pdf>.
25. **Viesca TC**: Las enfermedades del hambre: México, 1915. *Gac Méd Méx* 2016; 152(2):259-263. <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2016/gm162r.pdf>.
26. **Márquez ML, Molina del Villar A**: El otoño de 1918: las repercusiones de la pandemia de gripe en la ciudad de México. *Desacatos* 2010;32:121-144. <https://desacatos.ciesas.edu.mx/index.php/Desacatos/article/view/386/264>.
27. **Fernández Cantón SB**: A cien años de la Constitución de 1917, las grandes epidemias ocurridas en México. *Rev CONAMED* 2017;22(Sup):16-20. <https://www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2017/cons171d.pdf>.
28. Centro de Investigación en Enfermedades Infecciosas; Fundación México Vivo: *30 años del VIH-SIDA: perspectivas desde México*. México, FMV, 2011.
29. **Kumate J**: *Infectología clínica*. México, Méndez, 1994:186.
30. **Olarte J**: El germen del cólera. *Ciencias* 1991;24:43-50. <https://www.revistacienciasu-nam.com/images/stories/Articles/24/CNS02407.pdf>.

El origen de la pandemia y los animales domésticos

*Emilio Arch Tirado, Miguel Ángel Collado Corona,
Roberto de Leo Vargas*

A lo largo de la historia se ha informado la existencia de enfermedades que hoy sabemos que fueron originadas por animales o por vectores, las cuales han matado a millones de seres humanos a lo largo de la historia; por ejemplo, la peste bubónica, también conocida como peste negra, fue generada por *Yersinia pestis*, con una tasa de mortalidad de 30 a 80%, y se sabe que la rata común (*Rattus rattus* y *Rattus norvegicus*) actúa como reservorio natural y es transmitida al ser humano a través de las pulgas. Una de las zoonosis más temidas por sus efectos en el sistema nervioso central es la rabia, la cual se transmite por mordeduras de perros, gatos y mamíferos silvestres. El virus de la inmunodeficiencia humana, que hoy se transmite solamente entre los seres humanos, se cree que tuvo su reservorio original en los primates. Acerca del virus del Ébola, del cual no se conoce el origen del virus, las pruebas actuales indican que los murciélagos frugívoros (de la familia *Pteropodidae*) pueden ser huéspedes. El miedo al contagio de estas enfermedades ha generado el rechazo o inclusive el maltrato y la aniquilación de animales domésticos, ferales y de hábitat natural.

El objetivo del presente capítulo es describir y discutir el papel que desempeñan los animales en el origen de las pandemias a partir de las zoonosis, en especial la del SARS-CoV-2. Existen muchos tabús entre los seres humanos acerca de ser contagiados por sus propias mascotas, animales de producción, animales ferales o de vida salvaje, por lo que en muchas ocasiones toman la decisión de llevar a cabo sacrificios masivos de animales sin ética o métodos humanitarios de eutanasia, como se mencionó previamente; por ejemplo, Dinamarca anunció el 5 de noviembre de 2020 que sacrificaría a 17 millones de visones tras detectarse una

versión mutada del COVID-19 que podría propagarse a los seres humanos, según los científicos del país europeo. La primera ministra, Mette Frederiksen, dijo que el virus mutado representa un “riesgo para la eficacia” de una futura vacuna contra la infección por COVID-19. El Instituto Estatal de Sueros de Dinamarca, que se ocupa de enfermedades infecciosas, reveló en un informe que ha descubierto cepas de coronavirus relacionadas con esa mutación en 214 personas desde junio de 2020.¹

Empecemos por definir que una zoonosis es una enfermedad infecciosa que ha sido transmitida de los animales a los seres humanos por diferentes vías, a partir del contacto directo o por el mal manejo de los animales de granja, de zoológico, de la vida silvestre o incluso de laboratorio, en su mayoría por falta de equipo de protección o por la ausencia de apego a los manuales de procedimientos en cuestión; los contagios también pueden ser por alimentos, agua o determinadas condiciones del medio ambiente, de modo que los patógenos zoonóticos pueden ser bacterias, virus, parásitos o agentes no convencionales. Representan un importante problema de salud pública en todo el mundo debido a nuestra estrecha relación con los animales en el medio agrícola, la vida cotidiana (animales de compañía) y el entorno natural.²

Se sabe que actualmente existen alrededor de 400 zoonosis de tipo viral en el mundo, en adición de numerosas zoonosis bacterianas. De las enfermedades emergentes, aproximadamente 75% son de origen zoonótico. En las zoonosis la convivencia diaria con los animales de compañía o de granja puede variar de acuerdo con la familia, debido al estatus económico, las creencias o el entorno social; de esta manera, el flujo de la diseminación puede ser multifactorial.³

Cabe mencionar que en el caso de las enfermedades virales, cuando el animal transmite el virus al ser humano y el humano muta el virus y lo transmite a otro ser humano, en ese momento la transmisión ocurre únicamente entre los seres humanos, tal como fue el caso de la complejidad del virus H1N1 de la influenza porcina derivado de sus formas primarias de contagio, principalmente entre personas que tienen contacto directo con estos animales y después solamente entre los seres humanos, tal como sucedió en la República Mexicana durante el brote por el subtipo del virus de H1N1, nombrado posteriormente por la Organización Mundial de Salud el 30 de abril de 2009 como virus A H1N1 de influenza humana. De esta manera, a partir de esta clasificación se pretendía frenar el sacrificio indiscriminado de ganado porcino en países como México, debido a que este subtipo ya se contagiaba únicamente entre los seres humanos.

El SARS-CoV-2 tuvo su origen en Wuhan, China, ya que a partir del 30 de diciembre de 2019 se identificaron los primeros casos de neumonía de causa desconocida reportados a la Comisión Nacional de Salud de China; todos ellos presentaban como antecedente epidemiológico la asistencia al mercado de mariscos y animales de Wuhan, fuera como trabajadores o como visitantes. El 11 de marzo

de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró a la infección por COVID-19 como pandemia.

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 posee una estrecha relación con un coronavirus presente en el murciélago,⁴ *Rhinolophus affinis Horsfield*, cuyo hábitat es en la provincia de Yunnan, China, lugar donde se inició el SARS-CoV-2. Al realizar un análisis exhaustivo de las relaciones mamífero-hospedero-virus se demostró que los murciélagos albergan una proporción significativamente mayor de virus zoonóticos que otras órdenes de mamíferos; por otra parte, el pangolín *Manis javanica Desmarest* es el principal sospechoso de ser el hospedero intermediario del SARS-CoV-2 entre el murciélago y los seres humanos. Respecto a los animales domésticos, se ha descubierto que los hurones y los gatos son susceptibles a la infección, y también se ha reportado que este virus tiene una mala replicación en los perros. Los cerdos, los pollos y los patos parecen ser no susceptibles al SARS-CoV-2, pues a la fecha no hay evidencias que sugieran que los animales domésticos infectados tengan un papel en la propagación del COVID-19 a los seres humanos.⁴

Hay que mencionar el papel que tiene el ser humano en la transmisión de enfermedades a los animales, proceso conocido como antropozoonosis. En muchas ocasiones se desconoce el origen de las enfermedades infecciosas en los animales domésticos y pocos cuestionan si el reservorio inicial fue un ser humano, por lo que se debe concientizar que posiblemente al detectar casos de COVID-19 en animales domésticos el origen del contagio sea responsabilidad de los dueños de las mascotas, ya que no existe la generación espontánea y toda enfermedad infectocontagiosa tiene un origen.

En el caso específico del COVID-19 en animales domésticos, definitivamente el origen del contagio es del dueño de las mascotas o el ser humano que tiene contacto con los animales, ya que en muchas ocasiones los animales domésticos no tienen contacto con miembros de su misma especie; en caso de que se presentara esta situación, el riesgo de que el animal en cuestión mute el virus y lo convirtiera en específico de su especie pondría en riesgo a los miembros de su especie y no al ser humano, como es la creencia popular, reiterando que en este supuesto el origen fue el ser humano. De esta manera, se debe cuestionar si la solución a este posible brote es el sacrificio indiscriminado de animales, como sucedió en Dinamarca con el sacrificio de visones por COVID-19 o en México con el sacrificio de ganado porcino, debido al origen del A H1N1, inicialmente influenza porcina, como se mencionó.

Se ha documentado el aislamiento de SARS-CoV-2 a partir de muestras de secreciones del tracto respiratorio y las heces de animales. La vía de transmisión del SARS-CoV-2 entre los animales es limitada. Con base en el conocimiento de otros virus respiratorios, se cree que el SARS-CoV-2 es transmitido a los animales y entre los animales se contagia por contacto directo.⁵⁻⁷

La Organización Panamericana de la Salud notificó el 21 de julio de 2020 la infección de animales de forma natural o experimental; de esta manera, los animales utilizados de forma experimental incluyeron cerdos, gallinas, patos, guajolotes, visones (visón americano *Neovison*), murciélagos fructívoros egipcios (*Rousettus aegyptiacus*), hámsters sirios dorados y macacos (*Macaca fascicularis* y *Macaca mulatta*). Los que contrajeron infecciones naturales fueron los perros, con una susceptibilidad baja, sin signos clínicos y sin evidencias de transmisión, y los gatos, con una alta susceptibilidad, con signos clínicos de asintomáticos a muy leves en algunos casos y evidencia de transmisión entre gatos únicamente.⁸

El *Animal and Plant Health Inspection Service* de EUA comunicó que al día 15 de febrero de 2021 habían detectado las siguientes especies con COVID-19: 7 tigres, 3 leopardos de nieve, 16 visones, 3 leones, 3 gorilas, 41 perros y 58 gatos.⁹ De esta manera, ninguna especie está exenta de ser contagiada con el virus, pero se debe analizar de forma objetiva la cadena epidemiológica y el potencial contagio de estas especies entre ellas y entre otras especies, incluyendo al ser humano.

REFLEXIONES

En la actualidad los animales domésticos —principalmente los perros y los gatos— se han convertido en compañeros inseparables e incluso han llegado al antropomorfismo, dándoles el status de hijos e impidiendo en muchas ocasiones que lleguen a tener contacto con otros miembros de su especie, de ahí que resulta imposible que los animales de compañía transmitan el COVID-19 a los seres humanos.

Tal como se mencionó en el texto, si una mascota doméstica es diagnosticada con COVID-19, definitivamente el origen estuvo en sus dueños o en los sujetos que manipulan a los animales, como los médicos veterinarios, los paseadores, los cuidadores o los encargados de su aseo, en otras palabras, se trató de una antropozoonosis.

La deforestación y la invasión de espacio para la urbanización desproveen de su hábitat a las especies endémicas de las diferentes regiones, con lo que aumenta el riesgo de convivencia entre las especies domésticas y animales de la vida salvaje, lo cual representa un factor de riesgo en la generación de nuevas enfermedades emergentes zoonóticas.

Los dueños de mascotas, los médicos veterinarios, los productores de ganado de consumo humano, los profesionales del zoológico, los biólogos de campo y los responsables del manejo de animales de laboratorio deben apearse a los manuales de procedimientos referentes al cuidado y el manejo de animales, así como

el uso del equipo de bioprotección, sin olvidar las precauciones sanitarias que se deben tener en el control de alimentos de origen animal para consumo humano.

Hay que estar conscientes de que la pandemia por COVID-19 no es la primera ni será la última de origen zoonótico, por lo que las autoridades de salud de los diferentes países deben estar preparadas e invertir en proyectos de investigación para la identificación y el control de enfermedades de origen animal.

Es necesario generar proyectos de investigación referentes al impacto de las antropozoonosis en la salud animal, ya que por desgracia, tal y como se mencionó en este capítulo, las mascotas que puedan ser detectadas con COVID-19 corren el riesgo de ser sacrificadas o abandonadas sin saber que ellas no son portadoras del virus para el ser humano, pues de él lo adquirieron, existiendo el riesgo potencial de la salud de la especie en cuestión si el virus muta y se empieza a transmitir entre ellas.

REFERENCIAS

1. *BC News Mundo*. <https://www.bbc.com/mundo>.
2. *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/es>.
3. **Arch Tirado E, Rosado Muñoz J:** Ciencias de la complejidad y caos como herramientas en el análisis de la proliferación de vectores y zoonosis. *Cir Cir* 2009;77:341-350. <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2009/cc094n.pdf>.
4. **Iannacone J, Tejada M, Alvariano L et al.:** Enlaces zoonóticos del coronavirus SARS-COV-2. *Cátedra Villarreal* 2020;8(1). <http://dx.doi.org/10.24039/cv202081765>.
5. *Resumen de los informes de infecciones por SARS-CoV-2 adquiridas naturalmente en animales domésticos y animales de granja o cautivos*. Asociación Americana de Medicina Veterinaria. <https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/covid-19/dept-h-summary-reports-naturally-acquired-sars-cov-2-infections-domestic-animals-and-farmed-or>; <https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/covid-19/sars-cov-2-animals-including-pets>.
6. *Nuevo coronavirus SARS-CoV-2: los murciélagos fructíferos y hurones son susceptibles, los cerdos y las gallinas no*. Instituto de investigación de Sanidad Animal-Friedrich-Loeffler. <https://www.fli.de/en/press/press-releases/press-singleview/novel-coronavirus-sars-cov-2-fruit-bats-and-ferrets-are-susceptible-pigs-and-chickens-are-not/>.
7. **Shi J, Wen Z, Zhong G et al.:** Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science* 2020;368(6494):1016-1020. <https://doi.org/10.1126/science.abb7015>.
8. Organización Panamericana de la Salud: *Nota informativa. Infecciones por SARS-CoV-2 en animales*. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/07/1103787/download.pdf>.
9. Animal and Plant Health Inspection Service: *U. S. Department of Agriculture*. https://www.aphis.usda.gov/aphis/ourfocus/animalhealth/sa_one_health/sars-cov-2-animals-us.

COVID-19: la infección por SARS-CoV-2

*Alejandro Hernández Solís, María Fernanda Rodríguez Uribe,
Alejandro Hernández de la Torriente, Bibiana Patricia Ruiz Sánchez,
María Isabel Wong Baeza*

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el término “pandemia” hace referencia a la propagación mundial de una nueva enfermedad, que puede ser producida por un nuevo virus gripal, al cual gran parte de la población no es inmune.^{1,2}

En diciembre de 2019, a causa de lo que hoy conocemos como SARS-CoV-2, se inició la quinta pandemia que se ha registrado hasta el momento y que fue precedida por la causada por el virus de la influenza H1N1 en 2009, la gripe de Hong Kong (H3N2) en 1968, la gripe asiática de 1957 (H2N2) y la gripe española, considerado el evento más mortal del siglo XX.

Los primeros informes de casos de la enfermedad COVID-19 se realizaron en Wuhan, provincia de Hubei, China; 41 pacientes que presentaron neumonía atípica grave inicialmente fueron vinculados a un mercado local de mariscos y animales exóticos, situación informada por el Ministerio de Salud de ese país a la OMS el 31 de diciembre de 2019.³

Como consecuencia, el 1 de enero de 2020 dicho organismo estableció el Equipo de Apoyo a la Gestión de Incidentes en los tres niveles ya establecidos: la sede, las sedes regionales y los países, declarando así un estado de emergencia; el 4 de enero dio a conocer a través de las redes sociales la existencia de los casos ya mencionados de neumonía, aún sin reportes de fallecimientos en Wuhan. Una semana después, el 12 de enero de 2020, China publicó oficialmente la secuencia genética del virus causante de la nueva enfermedad. El día 13 se confirmó el primer caso

registrado fuera del país, localizado en Tailandia. Para el 14 de enero se reportó que la transmisión entre seres humanos era limitada y un posible brote más amplio; sin embargo, el 22 se emitió una declaración en la que se confirmó la transmisión entre seres humanos en Wuhan. En este periodo de tiempo, específicamente el 16 de enero, las autoridades japonesas confirmaron el primer caso en ese país, en un ciudadano con antecedente de viaje a Wuhan, y el día 21 se confirmó la extensión a EUA.

El 30 de enero, por recomendación del Comité de Emergencias al director general de la OMS, se declaró el brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional. Para esta fecha, a nivel mundial estaban confirmados 7 818 casos, de los cuales la mayoría se caracterizaban por ser originarios de China, ya que únicamente 82 personas se relacionaban con otros 18 países sin defunciones; sin embargo, para el 2 de febrero se reportó la primera muerte externa a China y un importante aumento de la incidencia, por lo que el 11 de marzo de 2020 la OMS declaró que el escenario impuesto por la infección por COVID-19 debía ser considerada una pandemia.⁴⁻⁶

Desde la década de 1960 se dieron a conocer los primeros casos de infección por coronavirus en los seres humanos, con mayor evidencia del potencial de dicho virus en los últimos 20 años. Taxonómicamente, el virus pertenece a la familia *Coronaviridae*, del orden *Nidovirales*;⁷⁻⁹ éstos se clasifican en dos subfamilias: *Coronavirinae* y *Torovirinae*. Los *Coronavirinae* se conforman de cuatro géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*, de los cuales nos enfocamos en los *Betacoronavirus*, que anteriormente se encontraban subdivididos en los linajes A, B, C y D. Actualmente se conocen como *Embecovirus* (A), *Sarbecovirus* (B), *Merbecovirus* (C) y *Nobecovirus*, por lo que el SARS-CoV-2 pertenece al género *Betacoronavirus*, subgénero *Sarbecovirus*, y es el séptimo coronavirus que infecta a la especie humana, después de 2 α CoV (HCoV-229E y HKU-NL63) y 4 β CoV (HCoV-OC43 [linaje A], HCoV-HKU1 [linaje A]). Dichas cepas se caracterizan por causar infecciones leves y autolimitadas del tracto respiratorio superior, como el resfriado común; sin embargo, el síndrome respiratorio agudo grave por SARS-CoV [linaje B] fue causal de neumonía atípica en noviembre de 2002 en la provincia de Guangdong, en el sur de China, y el síndrome respiratorio del Medio Oriente MERS-CoV [linaje C] en 2012 fue causal de síndrome respiratorio agudo grave y resultó en una patología potencialmente mortal.¹⁰⁻¹²

El SARS-CoV-2 es una partícula esférica, a veces pleomórfica y envuelta, de aproximadamente 120 nm de diámetro, con proyecciones de picos en forma de maza que se originan en la superficie del virus, responsables de su apariencia típica similar a una corona solar, lo que le designa el nombre de coronavirus.¹³ Tiene una longitud de 29.8 a 29.9 kb, contiene un genoma de RNA monocatenario de sentido positivo con una tapa de metil-guanosina 5', cola de poli (A) y 29 903

nucleótidos, de acuerdo con el coronavirus WH-Human 1 (WHCV).¹⁴ Es sensible al calor y a los rayos ultravioleta, se puede inactivar a 56 °C durante 30 min y es posible almacenarlo durante años a una temperatura de -80 °C.

El terminal 5' constituye una parte importante del genoma y contiene marcos de lectura abiertos, que codifican proteínas responsables de la replicación viral. El terminal 3' contiene las cinco proteínas estructurales, a saber, la proteína de pico (S), la proteína de membrana (M), la proteína de la nucleocápside (N), la proteína de la envoltura (E) y la proteína hemaglutinina-esterasa.¹⁵⁻¹⁷ La proteína S media una unión y fusión entre el virus y la membrana de la célula huésped, y también entre las células infectadas y no infectadas adyacentes. Se consideran los principales inductores de la neutralización de anticuerpos en una vacuna. La proteína N es la encargada de formar complejos de RNA, que ayudan en la transcripción y el ensamblaje del virus. La proteína M define la forma de la envoltura viral y es la proteína estructural más abundante. La proteína E es la más pequeña de las principales proteínas estructurales, expresada en gran medida dentro de la célula infectada durante el ciclo de replicación viral, y la proteína hemaglutinina-esterasa es responsable de la unión al receptor y la especificidad del hospedero.^{18,19}

El origen de todos los coronavirus es animal —huéspedes naturales—, considerando a los murciélagos para HCoV-229E, SARS-CoV, HCoV-NL63 y MERS-CoV,^{20,21} los principales reservorios de α -coronavirus y β -coronavirus. Los animales domésticos pueden presentar enfermedades como huéspedes intermediarios que causan la transmisión del virus de los huéspedes naturales a los seres humanos. En el caso del SARS-CoV-2, los científicos no obtuvieron muestras de huéspedes intermedios en un grupo inicial de infecciones del mercado de mariscos y vida silvestre de Huanan, en Wuhan, además de que los primeros tres pacientes con inicio de síntomas no tenían antecedentes conocidos de exposición al mercado de Huanan. Por lo tanto, se han considerado múltiples fuentes de COVID-19. Según los estudios previos por secuenciación metagenómica para las muestras de pangolines malayos (*Manis javanica*) en Guangxi y Guangdong, China, se ha sugerido que esta especie podría ser el huésped intermediario entre los murciélagos y los seres humanos, debido a la similitud del coronavirus del pangolín con el SARS-CoV-2.^{22,23} Sin embargo, además de los orígenes zoonóticos del SARS-CoV-2 por evolución natural, todavía existen algunas disputas sobre el origen del virus, porque su proteína S parece interactuar perfectamente con el receptor humano para contribuir a la transmisión de persona a persona a través de gotitas de saliva o del contacto directo.

Una vez que ha ingresado en el organismo el ciclo de vida del SARS-CoV-2 en las células huésped comienza a partir de la unión de la proteína S y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, en el que ocurre un cambio conformacional posterior a esta unión, facilitando la fusión de la envoltura viral con la

membrana celular a través de la vía endosómica. A continuación el genoma del RNA viral se libera en el citoplasma y se traduce en poliproteínas replicasa virales pp1a y pp1ab, que pueden escindir-se en pequeños productos mediante proteinasas codificadas por virus. La polimerasa transcribe una serie de RNA mensajero subgenómico mediante transcripción discontinua. Los RNA mensajeros subgenómicos finalmente se traducen en proteínas estructurales virales. Las proteínas S, E y M ingresan en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, y la proteína N se combina con el RNA genómico de cadena positiva para formar un complejo de nucleoproteínas. Las proteínas estructurales y el complejo de nucleoproteínas se ensamblan con la envoltura viral en el compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi. Las partículas virales recién ensambladas se liberan de la célula infectada.⁹

SITUACIÓN A NIVEL MUNDIAL

En EUA el primer caso confirmado de COVID-19 se dio a conocer oficialmente el 21 de enero de 2020. Desde esa fecha y hasta finales de febrero se habían notificado 459 personas en investigación, las cuales fueron detectadas y diagnosticadas en el país, incluidos 15 casos confirmados en seis estados: Arizona, California, Illinois, Massachusetts, Washington y Wisconsin; de ellos, 12 estaban relacionados con viajes y tres ocurrieron por contacto directo; sin embargo, un caso del estado de California no tenía una fuente conocida de infección o contacto con un caso conocido de COVID-19, lo que sugería una posible diseminación en la comunidad; posteriormente se sumaron tres personas repatriadas de Wuhan, China, y 44 personas relacionadas con el Crucero Diamond Princess, que de igual manera resultaron positivas para COVID-19. El día 21 de marzo 2021 los *Centers for Disease Control and Prevention* reportaron un total de 29 613 017 casos y 542 000 muertes en ese país.²⁴

Cuatro días después, el 25 de enero se confirmó el primer caso de la enfermedad en Canadá; a partir de esta fecha y hasta finales del mes de febrero se habían notificado 15 casos más en las provincias de Ontario (siete), Columbia (siete) y Quebec (uno). Entre los casos confirmados, el sitio de transmisión en tres de ellos fue en Irán y los ocho restantes tenían antecedentes de viaje a China. El 26 de febrero de 2020 en Brasil se reportó un hombre de 61 años de edad, residente de São Paulo, que contaba con el antecedente de viajes a Lombardía, Italia. A la fecha se tienen confirmados un total de 934 000 casos y un aproximado de 22 676 muertes en Canadá, así como 12 millones de personas enfermas en Brasil, con un total de 293 000 defunciones.²⁵

A finales del mes de enero se notificaron los primeros casos de COVID-19 en Reino Unido, con transmisión de persona a persona dentro del país a finales de

febrero. Posteriormente los casos de COVID-19 aumentaron exponencialmente; hasta el mes de marzo de 2021 se registraron 4.3 millones de pruebas positivas y cerca de 126 000 muertes.²⁶

Para el primer semestre de 2020 se habían notificado casos en aproximadamente 214 países, abarcando las seis regiones de la OMS (América, Europa, Asia Sudoriental, Mediterráneo Oriental, Pacífico Occidental y África).³

Hablando de México específicamente, la confirmación de los primeros casos se realizó el 28 de febrero: uno en la Ciudad de México y otro en el estado de Sinaloa. Ambos casos tenían antecedentes de viaje a Lombardía, Italia, antes del inicio de los síntomas. Después, los estados más afectados al inicio fueron el Estado de México, Baja California, Tabasco, Sinaloa y Veracruz.²⁷

Hasta el 22 de marzo de 2021 en México se notificaron un total de 2 197 160 casos confirmados positivos, concentrándose la mayor incidencia de ellos en la Ciudad de México, con 595 000 casos, seguida del Estado de México (229 000), Guanajuato (125 000), Nuevo León (118 000), Jalisco (81 499), Puebla (76 211), Sonora (69 482), Coahuila de Zaragoza (66 070), Querétaro (62 558) y Tabasco (60 033). El número de defunciones a nivel nacional es de 198 239; los principales estados que han reportado un mayor índice de mortalidad son la CDMX, el Estado de México, Jalisco, Puebla, Guanajuato y Veracruz.

De acuerdo con múltiples estudios realizados a partir de diciembre de 2019, está establecido que existe una gran prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo entre los pacientes con COVID-19, así como un mayor índice de hospitalización. En México la hipertensión y la diabetes son las patologías asociadas con más frecuencia, a las que se suma la enfermedad renal crónica, representando un riesgo significativo de hospitalización; en menor proporción se añade la obesidad, aunque con la misma relevancia.²⁸⁻³⁰

Se ha demostrado la presencia de un estado proinflamatorio en el sistema cardiovascular en los pacientes con COVID-19, con el desarrollo de la “cascada de citocinas” y la sucesiva presentación de múltiples complicaciones, como miocarditis y síndrome coronario agudo, debido a que se une a sus células diana a través de la enzima convertidora de angiotensina 2, que además de expresarse a nivel pulmonar se pueden encontrar en el epitelio intestinal, los riñones y el endotelio vascular principalmente, situación que podría explicar la disfunción orgánica múltiple.³¹⁻³³

VIRUS SARS-COV-2

El SARS-CoV-2 pertenece al orden de los *Nidovirales*, a la familia *Coronaviridae* y a la subfamilia *Orthocoronaviridae* del género *Betacoronavirus*.³⁴ Por lo

tanto, la estructura de este virus es muy similar a la de los coronavirus ya conocidos y causantes de otras epidemias, SARS-CoV y MERS-CoV.³⁵ El SARS-CoV-2 es un virus de 29.9 kb, constituidos en una sola cadena de RNA.

CICLO DE VIDA DEL VIRUS SARS-COV-2

Igual que todos los virus, el SARS-CoV-2 es un patógeno intracelular obligado que porta en su superficie proteínas que sirven como “una llave de entrada” a las células de un hospedero; en este caso, la llave es conocida como proteína S. La proteína S está constituida por dos partes: S1 y S2. La porción S1, en especial la región de unión al receptor, es la que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2. El acople de este ligando a su receptor promueve la escisión de la proteína S por parte de las proteasas TMPRSS2 o la furina, lo cual permite la entrada del virus a través de la fusión de sus membranas.³⁶ En el interior de la célula el RNA genómico dará lugar a la replicación viral. El RNA viral puede ser leído en contrasentido, dando lugar al RNA subgenómico. A partir de este RNA inician la transcripción y la traducción de otras proteínas que integran a este virus, como la proteína N (nucleocápside), encargada del enrollamiento del RNA, y las proteínas estructurales, como la M (membrana), la E (envoltura), la S (espiga) y otras proteínas no estructurales. Las proteínas siguen la ruta habitual dentro de la célula y son modificadas en el aparato de Golgi para finalmente ser ensambladas en nuevos virones, los cuales serán liberados y tendrán capacidad para invadir nuevas células.³⁷ Por tanto, cuantos más virus infecten a las células serán producidos un mayor número de virus capaces de infectar a nuevas células y se incrementará la carga viral.

RESPUESTA INMUNITARIA CONTRA LOS VIRUS

El sistema inmunitario sirve para proteger al cuerpo en contra de infecciones, agentes extraños o sustancias nocivas. Esto lo hace a través de dos tipos de respuesta inmunitaria: la innata y la adaptativa. La innata constituye la primera línea de defensa y la adaptativa es activada en los órganos linfoides secundarios, en respuesta al reconocimiento de un antígeno. La adaptativa es inducible, es decir, depende de un contacto con un antígeno específico para activarse; es específica, a través del uso de receptores de linfocito T y de linfocito B; y genera memoria, la cual se puede transferir de un individuo a otro. Los dos tipos de respuesta inmunitaria tienen, a su vez, componentes solubles y componentes celulares que son

diversos. A continuación se exponen los actores principales en las respuestas inmunitarias ante una infección viral.³⁸

RESPUESTA INMUNITARIA INNATA CONTRA VIRUS

La mayoría de las infecciones virales de tipo respiratorio son ocasionadas por la inhalación de gotículas infectivas provenientes de una persona infectada. Las células que tengan el receptor para las proteínas de superficie del virus serán los blancos de la infección. Los virus requieren ingresar en la célula para poder replicarse y propagarse. Sin embargo, en cada una de las células del organismo estos patógenos pueden ser detectados a través de los receptores de reconocimiento de patrones (RRP). Los RRP reconocen patrones moleculares asociados a un patógeno (PMAP) o asociados al daño tisular o celular. Los PMAP son moléculas vitales para la existencia de los patógenos y están presentes en diferentes microorganismos. En el caso de los virus, uno de los principales PMAP suele ser el material genético: moléculas de cadena simple o doble de RNA o DNA. Estos componentes son detectados por RRP citoplásmicos o endosomales, como TLR3, TLR7, RIG-1 y STING.³⁹ El reconocimiento de un PMAP viral genera la activación de dos vías de señalización muy importantes en la generación de componentes solubles de la inmunidad innata: si el reconocimiento ocurre a través de RRP superficiales y endosomales, habrá activación de la vía del factor nuclear kappa B, que es responsable de la producción de citocinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés), e interleucinas (IL) 1, 12, 6 y 8.

Si el reconocimiento ocurre en el citoplasma o en los endosomas se activarán los factores de respuesta de interferón (IRF, por sus siglas en inglés), que son responsables de la secreción de interferones de tipo I.⁴⁰ A su vez, los interferones de tipo I (IFN α y β) son captados de forma autocrina y paracrina, con el fin de generar un estado antiviral dentro de la célula blanco. Los interferones de tipo I inducen la expresión de numerosas proteínas que interfieren con todas las etapas de los ciclos de replicación viral: las fusiones de membrana que se requieren para la entrada de los virus envueltos en las células, la salida de los ácidos nucleicos de las cápsidas virales, el tráfico endocítico de las partículas virales, la transcripción y la traducción de los genes virales y la salida de los nuevos virus de las células blanco, entre otras.⁴¹

Ante una lesión de los tejidos se activan otros sistemas, además del sistema inmunitario. Éstos se conocen como sistemas de contacto, y consisten en el sistema de la coagulación, el sistema de la fibrinólisis, el sistema de las cininas y el sistema del complemento.⁴² La inflamación favorece el reclutamiento de los leu-

cocitos a los sitios lesionados a través de un proceso conocido como quimiotaxis. Para que este proceso sea llevado a cabo se requieren modificaciones endoteliales, como el incremento de la permeabilidad y la expresión de selectinas e integritas, que se producen en respuesta a las citocinas proinflamatorias. Estas modificaciones son las responsables de los signos cardinales de la inflamación aguda localizada, que son el calor, el rubor, el dolor, el edema y la pérdida de la función. Sin importar el sitio en el que ocurra la lesión, se presentará una sintomatología asociada a estos signos clínicos.³⁸

Las células de la inmunidad innata llegarán a estos sitios de inflamación a ejercer su efecto. Los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos tienen un papel importante en la perpetuación de la inflamación, al activar las vías de IRF y el factor nuclear kappa B. El IFN I y otras citocinas proinflamatorias, como IL-2, IL-12, IL-15 e IL-18, tienen un papel importante en la activación de otras células con función citotóxica natural, conocidas como células asesinas naturales (NK: *natural killer*).⁴³

Las células NK son linfocitos que al reconocer células infectadas, estresadas o transformadas a través de sus receptores activadores de muerte natural las eliminan en ausencia de señales inhibitorias. También pueden eliminar virus marcados con anticuerpos, induciendo la citotoxicidad mediada por células dependientes de los anticuerpos.

El mecanismo que lleva a la apoptosis de estas células puede ser por la unión a los receptores de muerte TRAIL o Fas, o por la liberación de gránulos citotóxicos que contienen perforina y granzima.⁴⁴

En ocasiones las citocinas proinflamatorias pueden ingresar en la circulación sistémica y son responsables de algunas manifestaciones, como el aumento de la temperatura corporal, la secreción de proteínas de fase aguda, una mayor producción de células del sistema inmunitario en la médula ósea y un mayor reclutamiento de estas células al sitio lesionado. Estas manifestaciones tienen como objetivo limitar la infección y promover la maduración de las células presentadoras de antígeno, que participan en la activación de la respuesta inmunitaria adaptativa.¹¹ Las principales células presentadoras de antígeno son las células dendríticas, que tienen la capacidad de fagocitar al patógeno y de procesar sus antígenos. Las células dendríticas migran al órgano linfoide secundario más próximo y presentan el antígeno, a través de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) hacia los linfocitos T. Los antígenos provenientes del interior de una célula dendrítica infectada serán presentados en el MHC de tipo I (MHC-I); en el ser humano estas moléculas también son conocidas con el nombre de antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés), que son HLA-A, HLA-B y HLA-C.⁴⁵ Los antígenos que provienen del exterior serán presentados en moléculas de MHC-II, conocidas en el ser humano como HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR.

RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA CONTRA VIRUS

La activación de la respuesta inmunitaria adaptativa se lleva a cabo en los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos, el bazo y los tejidos linfoides asociados a mucosas (amígdalas, adenoides, placas de Peyer y apéndice). Los órganos linfoides secundarios tienen una estructura muy bien definida, que está caracterizada por la expresión de ligandos de quimiocinas que ubican a las células en regiones definidas. Esto permite que las células dendríticas provenientes de los tejidos se localicen en el mismo sitio en el que se encuentran los linfocitos T *naïve*, es decir, los linfocitos T maduros que no han tenido contacto con algún antígeno exógeno. En esta zona la célula dendrítica termina su proceso de maduración y expone en su superficie a las moléculas de MHC, que tienen unido un péptido antigénico.³⁸ Los linfocitos T reconocen a este péptido a través de su receptor. Si el péptido fue presentado en moléculas de HLA-A, HLA-B o HLA-C, los linfocitos que lo reconocen serán linfocitos T citotóxicos (Tc), cuyo marcador de superficie característico es la molécula CD8.⁴⁵ Una vez que fueron activados por una célula dendrítica los linfocitos Tc tienen la función de inducir apoptosis en las células somáticas que le presentan el mismo péptido antigénico, que usualmente proviene de un virus o de un antígeno tumoral. En cambio, si el péptido fue presentado en las moléculas HLA-DP, HLA-DQ y HLA-DR de la célula dendrítica, el linfocito que será activado será un linfocito T cooperador (Th), cuyo marcador característico es CD4. Los linfocitos Th activados tienen la capacidad de producir diversas citocinas que modulan la actividad de otras células del sistema inmunitario.

Sin embargo, para que se logre la activación de los linfocitos Th o Tc no es suficiente el reconocimiento específico del péptido antigénico a través del receptor de linfocitos T, sino que se requieren señales coestimuladoras. Las citocinas proinflamatorias favorecen la expresión de moléculas de coestimulación CD80 y CD86 en la superficie de las células presentadoras de antígeno, y el linfocito T recibe esta señal a través de la molécula CD28. Sin esta señal el linfocito T es incapaz de activarse, aun cuando reconozca al péptido antigénico a través de su receptor de linfocitos T; a esto se le llama anergia. La inflamación es benéfica y necesaria, ya que permite una buena activación de los linfocitos Th y Tc de la inmunidad adaptativa.³⁸

El linfocito T requiere una tercera señal para terminar su proceso de activación, además del reconocimiento del antígeno (señal 1) y de las señales de coestimulación (señal 2). Esta tercera señal se refiere a las citocinas que recibe de las células dendríticas, y que permiten la proliferación y la diferenciación del linfocito Th hacia un perfil específico contra el microorganismo infectante. Estos perfiles incluyen el perfil Th1 (linfocitos productores de IFN- γ y TNF- α), Th2 (productores de IL-4, IL-5 e IL-13) y Th17 (productores de IL-17 e IL-22). En el

caso de las infecciones virales, el reconocimiento del virus a través de RRP estimula la liberación de citocinas proinflamatorias, como IL-12, IL-15 e IFN tipo I, que polarizan a los linfocitos hacia un perfil Th1 productor de IFN- γ . El IFN- γ amplifica la respuesta de otras células muy importantes para la eliminación de los virus, que son los macrófagos, las células NK y los linfocitos Tc. Las células NK y los linfocitos Tc eliminan células infectadas de coronavirus a través de la inducción de un proceso de muerte celular, conocido como apoptosis.^{38,44}

Otra rama de la respuesta inmunitaria adaptativa es el componente humoral, que se refiere a los anticuerpos. Los linfocitos B son células que pueden reconocer al antígeno de manera soluble; es decir, en este caso el antígeno no se está presentando en las moléculas del MHC. En la superficie de los linfocitos B hay un anticuerpo de membrana (inmunoglobulina M [IgM] membranar), mejor conocido como receptor de célula B. El linfocito B reconoce a los antígenos a través de su receptor de los linfocitos B; si al mismo tiempo se activa en respuesta a PMAP detectados por sus RRP o por sus receptores de complemento (CR2 o CD21), libera anticuerpos de tipo IgM. La IgM soluble es un anticuerpo pentamérico (conformado por cinco moléculas) con alta avidéz (puede unir a muchas moléculas de antígeno), pero baja afinidad.⁴⁶

Para que un linfocito B pueda generar otro tipo de anticuerpos de mayor afinidad es necesario que éste se encuentre en los órganos linfoides secundarios, que procese al antígeno y presente un péptido antigénico sobre las moléculas HLA-DP, HLA-DQ o HLA-DR a un linfocito T folicular. Este linfocito otorgará al linfocito B señales de coestimulación a través de la molécula CD40L, además de citocinas que inducen su proliferación y supervivencia. Con estas señales el linfocito B puede proliferar, en lo que se conoce como reacción de centro germinal, y realiza dos procesos muy importantes: la hipermutación somática, que genera múltiples mutaciones que mejoran la afinidad del receptor de célula B por el antígeno, y el cambio de isotipo, en el que se cambian los genes de la región constante de las cadenas pesadas de los anticuerpos. El linfocito B que atraviesa estos dos procesos con éxito puede dar lugar a los linfocitos B de memoria y a las células plasmáticas productoras de anticuerpos, conocidas como células plasmáticas de vida larga. Los anticuerpos que pueden generarse al término del proceso de cambio de isotipo son la inmunoglobulina G (IgG), la inmunoglobulina A (IgA) y la inmunoglobulina E (IgE), en contra del mismo antígeno que inició la activación del linfocito B. Después de su activación y de la eliminación del microorganismo los linfocitos T y B sufren una fase de contracción, en la que 90% de ellos se eliminan por apoptosis. El 10% restante constituye las células de memoria, que tienen una participación importante en la eliminación de células infectadas (linfocitos Tc), en la producción de citocinas (linfocitos Th) o en la producción de anticuerpos (linfocitos B) de una forma más rápida en un segundo encuentro con el mismo microorganismo.⁴⁷

RESPUESTA INMUNITARIA CONTRA EL SARS-COV-2

La respuesta que se presenta en contra del virus SARS-CoV-2 no es muy diferente de la antes descrita. En la literatura se cuenta ya con múltiples estudios que demuestran la participación del sistema inmunitario frente a este patógeno. El SARS-CoV-2 es un virus de RNA de cadena simple que utiliza la proteína S, con su dominio RBD, para ingresar en las células a través del receptor para la enzima convertidora de angiotensina 2, que está ubicado en las células epiteliales alveolares de tipo II y en las células intestinales, cardíacas, renales y endoteliales.⁴⁸

Una vez que el virus penetra en la célula a través de un endosoma el virus de RNA de cadena simple se libera de la nucleocápside y queda expuesto para ser reconocido por los receptores endosomales, como TLR3 y TLR7.³⁹ La señalización a través de estos receptores endosomales favorece la translocación de los factores de transcripción, conocidos como IRF, los cuales inducen la producción de interferones de tipo I. Las células que producen en mayor cuantía este tipo de citocinas son las células dendríticas plasmocitoides. Existe una amplia gama de manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes con COVID-19, que van desde la ausencia de síntomas hasta los casos graves, que ponen en riesgo la vida del paciente. Las citocinas proinflamatorias han sido relacionadas con el amplio espectro de manifestaciones clínicas que presentan los individuos infectados.⁴⁹ Sin embargo, los estudios realizados por el equipo del Dr. Jean-Laurent Casanova mostraron la importancia de los interferones tipos I y III en la contención de esta enfermedad, pues en los análisis del genoma y del exoma de 3.5% de los pacientes con manifestaciones graves encontraron 13 mutaciones relacionadas con la vía de producción y reconocimiento de los interferones (mutaciones en IRF7, IFNAR1, TLR3, TICAM1, TBK1 e IRF3). Las células dendríticas plasmocitoides de estos pacientes eran incapaces de producir IFN tipo I y tipo III en respuesta a un estímulo *ex vivo* con SARS-CoV-2.⁵⁰ El IFN tipo III está expresado en un número limitado de células, como son los macrófagos, las células dendríticas convencionales y plasmocitoides, y las células del epitelio respiratorio. En los primeros 10 días la función de los IFN permite la inducción del estado antiviral y después condiciona a los linfocitos T foliculares que cooperan con los linfocitos B para la generación de centros germinales y la producción de anticuerpos de alta afinidad en contra del virus. Asimismo, promueven en las células T reguladoras la síntesis de IL-10, que mitiga la inflamación.³⁹ La disfunción en la producción de IFN tipos I y III también puede contribuir a la inmunopatología en los casos graves, en los que la inflamación continúa. Existen muchas razones para generar esta disfunción; el incremento de la edad ocasiona una disminución de la producción de IFN tipo I y tipo III.³⁹ En el genoma viral de SARS-CoV-2 se encuentran regiones que codifican para proteínas no estructurales, las cuales interfieren con la liberación de interferón o bloquean la señal en las células a través

de su receptor. Se sabe que 10.2% de los pacientes con neumonía grave por COVID-19 tienen autoanticuerpos *vs.* el IFN tipo I.^{51,52}

Existen diferentes manifestaciones clínicas asociadas a COVID-19, pues hay individuos asintomáticos e individuos con síntomas leves, moderados y graves.⁵³ Las personas asintomáticas tienen infección con SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, pero no presentan sintomatología. Otros individuos tienen manifestaciones leves de inflamación en las vías respiratorias altas, las cuales incluyen rinorrea hialina, tos, odinofagia, disfagia, hiposmia o anosmia, y disminución del sentido del gusto; asimismo, recuerdan a los signos cardinales de la inflamación descritos por Celso: calor, rubor, edema, dolor y pérdida de la función. Esta sintomatología es el resultado de la identificación del virus por parte del sistema inmunitario innato y de la consecuente liberación de citocinas, como IL-6, TNF- α , IL-1 β e IL-8, de la activación de los sistemas de coagulación, de fibrinólisis y de bradicininas, y de la producción de mediadores lipídicos, como prostaglandinas y leucotrienos, que dan como resultado una inflamación local.⁴² Las anafilotoxinas, derivadas del sistema de complemento, tienen sus receptores en las células innatas, como los mastocitos, los neutrófilos, los eosinófilos y los basófilos, que incrementan la inflamación. La proteína N de SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 y MERS-CoV activa a las serina proteasas, que se asocian a la lectina de unión a las manosas, por lo que inicia la activación del complemento a través de la vía de las lectinas.⁵⁴ Además, los estudios *in vitro* y *ex vivo* sugieren que los anticuerpos naturales (IgM) generados en contra de los antígenos del grupo sanguíneo ABO, primordialmente en los individuos jóvenes, podrían estar implicados en el control inicial de la infección de una manera dependiente de la activación de complemento.⁵⁵ La mayoría de los casos leves son ambulatorios, a pesar de que presentan sintomatología.

Otros individuos presentan un cuadro clínico moderado; la inflamación del tejido pulmonar condiciona dificultad respiratoria, por lo que la mayoría de estos pacientes requieren asistencia con oxígeno en flujos bajos. Esta complicación se atribuye a una mayor producción de citocinas proinflamatorias. El TNF- α y la IL-1 β son considerados pirógenos endógenos, pues estimulan el hipotálamo e incrementan la temperatura corporal; es decir, pueden inducir hipertermia o incluso fiebre. Existen una serie de signos y síntomas que acompañan a la fiebre y se conocen como síndrome febril: cefalea, taquicardia, diaforesis, polipnea, sed excesiva, astenia, mialgias y artralgias. La fiebre ayuda a controlar la replicación viral, pero además induce la expresión de moléculas coestimuladoras en la superficie de las células presentadoras de antígeno; estas moléculas son importantes durante la activación de los linfocitos T. A nivel de la médula ósea la fiebre estimula un incremento de la producción de células mieloides, por lo que causa leucocitosis, y a nivel hepático eleva la producción de proteínas, lo que disminuye el tiempo de sedimentación globular como consecuencia del aumento de las

proteínas de fase aguda.⁵⁶ Las proteínas de fase aguda se han utilizado como biomarcadores de inflamación en varias enfermedades; en el caso del COVID-19 se han empleado la proteína C reactiva, la ferritina, la deshidrogenasa láctica, la procalcitonina, el fibrinógeno y las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa y aspartato transaminasa).^{49,57,58}

En los cuadros graves se consideran los pacientes que tienen distrés respiratorio, caracterizado por hiperventilación (más de 30 rpm), porque en reposo tienen menos de 93% de saturación de oxígeno y porque su relación entre la presión parcial de oxígeno y la concentración de oxígeno es menor de 300 mmHg ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$).^{40,57} Entre 5 y 25% de los pacientes se consideran críticos, ya que requieren apoyo ventilatorio y cuidados intensivos como consecuencia del daño respiratorio, el daño renal y las complicaciones derivadas de la trombosis, como daño cardíaco, tromboembolia pulmonar o enfermedad vascular cerebral.⁴⁰ Los estados de hipercoagulabilidad están relacionados con las manifestaciones críticas de la enfermedad. Los componentes del sistema del complemento (C5a, sC5b-C9, Cd4) se encuentran presentes en el plasma de los pacientes con cuadros de moderados a graves,⁵⁵ al igual que las citocinas proinflamatorias IL-12, IL-6, IL-8 y TNF- α , las cuales están relacionadas con respuestas aberrantes que perpetúan la inflamación a nivel del tejido pulmonar, principalmente.⁵⁷

En las autopsias de pacientes con COVID-19 se encuentran capilares pulmonares con infiltración por parte de los neutrófilos y capilaritis con depósitos de fibrina y extravasación de neutrófilos a los alveolos pulmonares.^{55,59} Incluso se han encontrado enzimas provenientes de los gránulos de estas células en la sangre de pacientes con COVID-19.⁵⁵ Este mismo caso es el de los mastocitos, que son células implicadas en el inicio de la inflamación de los tejidos. En el suero de los pacientes infectados con cuadros graves de COVID-19 se han encontrado niveles incrementados de carboxipeptidasa A3 y serotonina, dos moléculas que usualmente se encuentran en los gránulos de los mastocitos.⁶⁰

Los pacientes con COVID-19 con distrés respiratorio cursan con el síndrome de activación de los macrófagos y con inmunoparálisis, lo que es similar a lo que se presenta en los individuos con sepsis. La inmunoparálisis se manifiesta con la disminución de la expresión de moléculas HLA-DR en los monocitos CD14⁺, que en este caso no podrían inducir la activación y la proliferación de los linfocitos, y contribuirían a la linfopenia.⁵⁷ La inmunoparálisis se correlaciona con niveles incrementados de ferritina, proteína C reactiva e IL-6. El cociente que se obtiene de la cantidad de neutrófilos y de linfocitos (NLR: *neutrophil/lymphocyte ratio*) permite valorar la inflamación sistémica asociada a estas moléculas, en especial a la IL-6. En los pacientes con COVID-19 grave el incremento rápido de los valores de NLR estaba relacionado con un desenlace fatal y se correlacionó con la disminución de la saturación de oxígeno y con el incremento de los valores de proteínas de fase aguda, como DHL, proteína C reactiva, procalcitonina y dí-

mero D (que también guarda relación con los estados de hipercoagulabilidad). Esto sugiere que en estos pacientes el daño endotelial activaría al sistema del complemento e induciría la producción de citocinas proinflamatorias, que a su vez serían las responsables de alterar el NLR. Además, la disfunción endotelial y el incremento de su permeabilidad estarían relacionados con los estados de hipercoagulabilidad que llevan a la falla orgánica múltiple.⁶¹

La linfopenia es una de las características más descritas en los pacientes con COVID-19 grave y puede incluir linfopenia de células NK y de linfocitos T.⁵⁷ En algunos pacientes se ha empleado el tocilizumab (un anticuerpo monoclonal anti-IL-6), cuya administración ha restablecido el número de linfocitos.⁶² Las células citotóxicas, que incluyen a los linfocitos Tc y a las células NK, son efectores muy importantes en la respuesta inmunitaria antiviral; la respuesta dada por estas células es más evidente en los individuos con infección asintomática, en los que la respuesta humoral es limitada.⁴⁶ Sin embargo, en los pacientes con COVID-19 grave el número de estas células está disminuido, además de que algunas de las células expresan NKG2A, una molécula relacionada con la inducción del fenotipo exhausto. Esto se relaciona con un menor porcentaje de células IFN- γ ⁺, IL-2⁺, TNF- α ⁺ y con una menor expresión de granzima B en su interior, lo que indica que presentan una menor función citotóxica.⁵⁸

Los linfocitos Tc de memoria que se encuentran tres meses después de una infección leve por SARS-CoV-2 pueden proliferar y producir IFN- γ al ser estimuladas durante 20 h con la proteína S, por lo que podrían limitar una reinfección.⁴⁷ Por esta razón, los esfuerzos en la producción de vacunas se han concentrado en inducir este tipo de respuestas y no exclusivamente en la producción de anticuerpos. Sin embargo, existe controversia en cuanto al desarrollo de memoria de los linfocitos T y B en estos pacientes, pues en las autopsias de individuos que fallecieron a consecuencia de la infección por SARS-CoV-2 y por disfunción se demostró que las reacciones del centro germinal eran limitadas, y que dentro de los folículos había un incremento de linfocitos T productores de TNF- α , lo cual podría afectar la generación de las células de memoria.⁶³

Algunos estudios demuestran que en los pacientes con COVID-19 ocurre la cooperación de los linfocitos T con los linfocitos B. Durante la comunicación de estos linfocitos se expresan moléculas como ICOS-ICOSL y CD40-CD40L, para permitir la expansión de los linfocitos B y la generación de reacciones del centro germinal. Se ha demostrado que los linfocitos Th de pacientes con COVID-19 sobreexpresan estas moléculas al ser estimulados *in vitro* con la proteína S, en comparación con los linfocitos Th aislados de individuos sanos. Además, este estímulo permite la expansión de linfocitos Th de memoria efectora (CD45RA-CCR7⁻). En los individuos recuperados de COVID-19 se observa que después de tres meses la mayor cantidad de linfocitos T específicos para la proteína S son los de memoria central (CD45RA-CCR7⁺).⁴⁷ Los linfocitos T foliculares de me-

moria central activados (CD69⁺) producen preferentemente IL-2 e IFN- γ , aunque también pueden generar IL-7 durante la estimulación *in vitro* durante 20 h con la proteína S.⁴⁷ Estos datos indican que ante una reinfección existirían linfocitos de memoria que permitirían la expansión de clonas de linfocito B, con la consecuente producción de anticuerpos de alta afinidad.

En cuanto a los linfocitos B, algunos autores reportan números bajos de linfocitos B y, por tanto, de la cantidad de anticuerpos, en especial de tipo IgM, en los pacientes con COVID-19 grave.⁵⁷ En otro estudio, realizado en la población mexicana, se describe que la cantidad de linfocitos B CD19⁺ es ligeramente mayor en los pacientes graves, respecto a los casos leves.³⁸ Los análisis de los diversos tipos de linfocitos B muestran un incremento de los linfocitos B de transición y una disminución de los linfocitos B de memoria en los casos graves. La cantidad de linfocitos B de memoria se correlaciona inversamente con el puntaje de NEWS (*National Early Warning Score*), que determina el grado de enfermedad y la intervención crítica, y con el puntaje de PSI/PORT (*Pneumonia Severity Index/Pneumonia-patient Outcomes Research Team*), que calcula la probabilidad de morbilidad y mortalidad de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, y que ha sido empleada para la clasificación de los pacientes con COVID-19.^{38,64} El número de linfocitos B de memoria también se correlaciona inversamente con los días de hospitalización.³⁸ La expansión de las clonas de linfocitos B específicos para la región RBD de la proteína S del SARS-CoV-2, con fenotipo de memoria (CD21⁺, CD27⁺), incrementan en número al primero y al tercer meses posinfección, y esto se relaciona con las reacciones del centro germinal, en el que los linfocitos B que expresan IgG son los más abundantes en el tercer mes posinfección, aunque también hay pocos linfocitos B de memoria que expresan IgA.⁴⁷

Un análisis de 1 850 pacientes hospitalizados en Wuhan por COVID-19 mostró que los anticuerpos IgM aumentaban a partir del quinto día posinfección; los anticuerpos IgG también estaban presentes desde la primera semana, incluso con títulos mayores que los de los anticuerpos IgM. Los títulos de IgG se incrementaban hasta la octava semana, a partir de la cual disminuían, aunque continuaban considerablemente elevados hasta el tercer mes posinfección. Cuando se evaluaron los anticuerpos específicos para las proteínas S y N y la región RBD se encontró que los valores de IgM alcanzaban su pico máximo en la segunda semana en los pacientes con síntomas leves y moderados, mientras que a los pacientes con cuadros graves y críticos les tomaba una semana más llegar a esos valores. Durante la hospitalización los valores de IgG en contra de RBD y de la proteína S llegaron a ser mayores en los pacientes con cuadros graves y críticos, y en los pacientes de mayor edad.⁶⁵

En la mayoría de los pacientes con COVID-19 se encuentran anticuerpos dirigidos contra la proteína S o contra la región RBD en las primeras dos semanas

del inicio de los síntomas.^{47,65} La región RBD es específica para cada uno de los tipos de coronavirus y, por tanto, no hay reacción cruzada ante encuentros previos con otros virus de este género.⁶⁶ La región RBD de la proteína S de SARS-CoV-2 es la vía de entrada de este virus a las células, por lo que el bloqueo de esta región impide la infección. Los anticuerpos producidos en contra de la región RBD son de tipo IgG, IgM e IgA, y están presentes en los pacientes que cursaron con sintomatología leve. Sin embargo, en los pacientes que mostraron una mejoría y fueron dados de alta con un periodo de hospitalización corto se encontraron valores limitados de anticuerpos, por lo que existe una posibilidad de reinfección en estos individuos. Tres meses después de la infección las células plasmáticas de vida larga aún pueden secretar anticuerpos de tipo IgG en contra de la región RBD de la proteína S del SARS-CoV-2. La cantidad de IgG continúa elevada, situación que no ocurre con los anticuerpos de tipo IgM e IgA.⁴⁷ Finalmente, se encontró que el título de anticuerpos se correlaciona inversamente con el NLR y con las muertes por COVID-19; es decir, los anticuerpos IgG anti-S, anti-RBD y anti-N son importantes en la resolución de la enfermedad.⁶⁵ Sin embargo, el análisis de las clonas de linfocitos B que responden a la región RBD provenientes de ocho pacientes demostró que cada uno de los pacientes tiene una forma distinta de responder a la región RBD.⁶⁶

El plasma de los individuos convalecientes se ha utilizado para mitigar otras epidemias virales, y al inicio de la pandemia causada por SARS-CoV-2 se propuso como una estrategia para el tratamiento del COVID-19. En un estudio de pacientes que presentaban síntomas prolongados de COVID-19 como consecuencia de una inmunodeficiencia de linfocitos B y que cursaban con hipogammaglobulinemia marcada la administración de plasma de individuos convalecientes (que habían resuelto la infección al menos 15 días antes y que tenían títulos altos de IgG) disminuyó la fiebre, así como los biomarcadores asociados a inflamación, en particular la proteína C reactiva, la ferritina y la IL-6.⁶⁷ En otro estudio la administración de plasma de individuos convalecientes se asoció a un incremento de los títulos de anticuerpos dirigidos contra la proteína S y la región RBD, lo cual se correlacionó con una mejoría clínica y radiológica, y con la ausencia de RNA viral en la sangre.⁶⁵

Dos anticuerpos monoclonales que neutralizan la proteína S del SARS-CoV-2, que se seleccionaron a partir de un panel de anticuerpos que provenían de ratones humanizados y de individuos recuperados de COVID-19,⁶⁸ ya recibieron la autorización de urgencia para su uso en EUA para el tratamiento de los pacientes con alto riesgo de desarrollar COVID-19 grave.⁶⁹

El estudio de la inmunopatología del COVID-19 ha sido esencial para la estratificación de los casos, la identificación de posibles tratamientos para esta enfermedad y el desarrollo de las vacunas que ya se están aplicando en varios países, a solamente un año del inicio de la pandemia causada por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. **Sataloff RT, Johns MM, Kost KM:** *Pandemic influenza preparedness and response.* World Health Organization, 2021. https://www.who.int/influenza/resources/documents/pandemic_guidance_04_2009/en/.
2. **Escudero X, Guarner J, Fraga AG et al.:** La pandemia de coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19): situación actual e implicaciones para México. *Cardiovasc Metab Sci* 2020; 31(Supl 3):s170-s177. <https://dx.doi.org/10.35366/93943>.
3. **Ramiro Mendoza MS:** *Epidemiología del SARS-CoV-2.* 2020;41(Supl 1):8-14. <http://dx.doi.org/10.18233/APM41No4S1ppS8-S142051>.
4. **Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V et al.:** Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* 2020;96:753-758. <https://pmj.bmj.com/content/96/1142/753>.
5. Organización Mundial de la Salud: *Declaración de la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV).* [https://www.who.int/news/item/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/item/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
6. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud: *Actualización epidemiológica: enfermedad por coronavirus (COVID-19).* 2021. Washington, OPS/OMS. [<https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-9-febrero-2021#:~:text=Desde%20la%20actualizaci%C3%B3n%20epidemiol%C3%B3gica%20publicada,y%20de%2014%25%20de%20defunciones%20>].
7. **King A, Lefkowitz, Elliot et al.:** *Virus taxonomy: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Elsevier, 2011. http://www.trevorwilliams.info/ictv_iridoviridae_2012.pdf.
8. **Liu Y, Kuo R, Shih S:** COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J* 2020;43(4):328-333. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.04.007>.
9. **Fielding A:** TEMA 27: *Diagnóstico clínico y tratamiento aborda la COVID-19.* 2021; McGraw-Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2910§ionid=251450848#1177224461>.
10. **Chan JFW, Lau SKP, To KKW et al.:** Respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev* 2015;28(2):465-522. <http://doi.org/10.1128/CMR.00102-14>.
11. **Zhong NS, Zheng BJ, Li YM et al.:** Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet* 2003;362:1353-1358. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14630-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14630-2).
12. **Fehr AR, Perlman S:** Chapter 1 coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23. http://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
13. **Chan JF, Kok K:** Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):221-236. <http://doi.org/10.1080/22221751.2020.1719902>.
14. **Tao Z, Tian J, Pei Y et al.:** A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>.
15. **Delmas B, Laude H, Agronomique R:** Assembly of coronavirus spike protein into trimers and its role in epitope expression. *J Virol* 1990;64(11):5367-5375. <https://doi.org/10.1128/JVI.64.11.5367-5375.1990>.

- 1128/JVI.64.11.5367-5375.1990.
16. **Beniac DR, Andonov A, Grudeski E et al.:** Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike. 2006;13(8):751-752. <http://doi.org/10.1038/nsmb1123>.
 17. **Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF et al.:** Identification of a new human coronavirus. *Nature Med* 2004;10(4):368-373. <http://doi.org/10.1038/nm1024>.
 18. **Armstrong J, Niemann H, Smeekens S et al.:** Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein, from a coronavirus. *Nature* 1984;751-752. <https://doi.org/10.1038/308751a0>
 19. **Su S, Wong G, Shi W et al.:** Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24(6):490-502. <http://doi.org/10.1016/j.tim.2016.03.003>.
 20. **Forni D, Cagliani R, Clerici M:** Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends Microbiol* 2017;25(1):35-48. <http://doi.org/10.1016/j.tim.2016.09.001>.
 21. **Huang C, Wang Y, Li X et al.:** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 22. **Zhang T, Wu Q, Zhang Z:** Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol* 2020;30(7):1346-1351. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2020.03.022>
 23. **Jiang B, Wei W, Yuan T et al.:** Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020;583:282-285. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>.
 24. Coronavirus in the U. S.: latest map and case count. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/us/coronavirus-us-cases.html>.
 25. Canada Coronavirus: Map and case count. *The New York Times*. 2021. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/world/canada/canada-coronavirus-cases.html>.
 26. United Kingdom: Map and case count. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/world/europe/united-kingdom-coronavirus-cases.html>.
 27. **Suárez V, Suárez MS, Oros SR et al.:** Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020. *Rev Clin Esp (Barc)* 2020;220(8):463-471. <http://doi.org/10.1016/j.rceng.2020.05.008>.
 28. **Yang J, Zheng Y, Gou X et al.:** Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94: 91-95. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
 29. **Henry BM, Lippi G:** Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020;52(6):1193-1194. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>.
 30. **Li JW, Han TW, Woodward M et al.:** The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63(4):518-524. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.008>.
 31. **Liu PP, Blet A, Smyth D et al.:** The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation* 2020;142(1):68-78. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>.
 32. **Zhang H, Penninger JM, Li Y et al.:** Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intens Care Med* 2020;46(4):586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
 33. **Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA:** Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020;323(15):1499-1500. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.3633>.

34. **Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM et al.:** Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens* 2020;9(3):186. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32143502>.
35. **Li X, Geng M, Peng Y et al.:** Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal* 2020;10(2):102-108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32282863>.
36. **Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM et al.:** Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol* 2020;202(2):162-192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32935331>.
37. **Jiang S, Du L:** Effect of low-pathogenic human coronavirus-specific antibodies on SARS-CoV-2. *Trends Immunol* 2020;41(10):853-854. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32863133>.
38. **Chowdhury MA, Hossain N, Kashem MA et al.:** Immune response in COVID-19: a review. *J Infect Public Health* 2020;13(11):1619-1629. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32718895>.
39. **King C, Sprent J:** Dual nature of type I interferons in SARS-CoV-2-induced inflammation. *Trends Immunol* 2021;42(4):312-322. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33622601>
40. **Sosa Hernandez VA, Torres Ruiz J, Cervantes Díaz R et al.:** Cell subsets as severity-associated signatures in COVID-19 patients. *Front Immunol* 2020;11:611004. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33343585>.
41. **Schneider WM, Chevillotte MD, Rice CM:** Interferon-stimulated genes: a complex web of host defenses. *Annu Rev Immunol* 2014;32:513-545. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555472>.
42. **Long AT, Kenne E, Jung R et al.:** Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost* 2016;14(3):427-437. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26707513>.
43. **López Collazo E, Avedaño Ortiz J, Martín Quiros A et al.:** Immune response and COVID-19: a mirror image of sepsis. *Int J Biol Sci* 2020;16(14):2479-2489. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32792851>.
44. **Market M, Angka L, Martel AB et al.:** Flattening the COVID-19 curve with natural killer cell based immunotherapies. *Front Immunol* 2020;11:1512. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32655581>.
45. **Shkurnikov M, Nersisyan S, Jankevic T et al.:** Association of HLA class I genotypes with severity of coronavirus disease-19. *Front Immunol* 2021;12:641900. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33732261>.
46. **Canete PF, Vinuesa CG:** COVID-19 makes B cells forget, but T cells remember. *Cell* 2020;183(1):13-15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32976799>.
47. **Rodda LB, Netland J, Shehata L et al.:** Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *Cell* 2021;184(1):169-183e117. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33296701>.
48. **Sarzi Puttini P, Giorgi V, Sirotti S et al.:** COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol* 2020;38(2):337-342. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32202240>.
49. **Rodríguez Morales AJ, Cardona Ospina JA, Gutiérrez Ocampo E et al.:** Latin American Network of Coronavirus Disease C-REahwlo. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020;34:101623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32179124>.
50. **Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al.:** Inborn errors of type I IFN immunity in patients with

- life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370(6515):eabd4570. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32972995>.
51. **Bastard P, Rosen LB, Zhang Q et al.**: Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370(6515):eabd4585. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32972996>.
 52. **Boyman O, Kovar M, Rubinstein MP et al.**: Selective stimulation of T cell subsets with antibody-cytokine immune complexes. *Science* 2006;311(5769):1924–1927. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16484453>.
 53. WHO Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 infection: A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis* 2020;20(8):e192–e197. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32539990>.
 54. **Gao T, Hu M, Zhang X et al.**: Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/06/18/2020.03.29.20041962.full.pdf>.
 55. **Java A, Apicelli AJ, Liszewski MK et al.**: The complement system in COVID-19: friend and foe? *JCI Insight* 2020;5(15):e140711. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32554923>.
 56. **Dick NA, Diehl JJ**: Febrile illness in the athlete. *Sports Health* 2014;6(3):225–231. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24790692>.
 57. **Qin C, Zhou L, Hu Z et al.**: Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):762–768. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32161940>.
 58. **Zheng M, Gao Y, Wang G et al.**: Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5):533–535. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203188>.
 59. **De Bont CM, Boelens WC, Pruijn GJM**: NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship. *Cell Mol Immunol* 2019;16(1):19–27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29572545>.
 60. **Soria Castro R**: Severe COVID-19 is marked by dysregulated serum levels of carboxipeptidase A3 and serotonin. *J Leukoc Biol* 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34057753/>.
 61. **Jimeno S, Ventura PS, Castellano JM et al.**: Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest* 2021;51(1):e13404. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32918295>.
 62. **Giamarellos Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N et al.**: Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe* 2020;27(6):992–1000 e1003. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32320677>.
 63. **Kaneko N, Kuo HH, Boucay J et al.**, Massachusetts Consortium on Pathogen Readiness Specimen Working G: Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19. *Cell* 2020;183(1):143–157e113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32877699>.
 64. **Fan G, Tu C, Zhou F et al.**: Comparison of severity scores for COVID-19 patients with pneumonia: a retrospective study. *Eur Respir J* 2020;56(3):2002113. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32675205>.
 65. **Li K, Huang B, Wu M et al.**: Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun* 2020;11(1):6044. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33247152>.
 66. **Ju B, Zhang Q, Ge J et al.**: Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* 2020;584(7819):115–119. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32454513>.

67. **Hueso T, Poudoux C, Pere H et al.:** Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood* 2020;136(20):2290-2295. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32959052>.
68. **Baum A, Fulton BO, Wloga E et al.:** Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 2020;369(6506):1014-1018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32540904>
69. **Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A:** The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol* 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33723416>.

Diabetes mellitus, obesidad y COVID-19: el conflicto de tres pandemias en México

*María de Lourdes Basurto Acevedo, Leticia Manuel Apolinar,
Lourdes J. Balcázar Hernández, Carlos Martínez Murillo*

La pandemia por COVID-19 está desafiando al mundo de una manera sin precedentes. Se debe asumir que algunos países han sido impactados por la infección por COVID-19 más que otros y que los distintos modos de contagios entre los diversos países hacen que sea imposible hacer una comparación perfecta.^{1,2}

En México se registraron 2 869 922 casos acumulados y 235 507 fallecidos al día de 14 de julio de 2021 por esta nueva enfermedad. México es el segundo país de América Latina con mayor número de fallecimientos por COVID-19. Se ha especulado que el grado de afectación por COVID-19 en la población mexicana se debe a la elevada prevalencia de obesidad, diabetes mellitus (DM) y otras enfermedades crónicas.²

OBESIDAD Y COVID-19

La prevalencia de sobrepeso (definido como el índice de masa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m²) y obesidad (determinada por un IMC > 30) han ido aumentando en las últimas décadas a nivel mundial y también en México. La Organización Mundial de la Salud ha informado que desde 1975 la obesidad casi se ha triplicado en todo el mundo.¹ Así, en 2016 más de 1 900 millones de adultos de 18 años de edad o más de todo el mundo presentaban sobrepeso (39%), de los cuales más de 650 millones sufrían obesidad (13%). En la población infantil se reportó que 41 millones de niños menores de cinco años de edad tenían sobrepeso u obesidad y más

de 340 millones de niños y adolescentes (de 5 a 19 años) presentaban sobrepeso u obesidad.¹

La obesidad se convirtió en una epidemia en el siglo XX y continúa en forma exponencial en el siglo XXI, amenazando con colapsar la economía de los países, debido a que es el factor de riesgo de varias enfermedades crónicas (conocidas también como enfermedades metabólicas o no transmisibles). Por lo tanto, se considera un problema de salud pública. La obesidad está relacionada principalmente con aspectos genéticos; sin embargo, en décadas recientes se ha destacado su relación con aspectos del estilo de vida, como son la inactividad física y la ingesta de alimentos de alta densidad calórica. La obesidad es un factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad prematura, y las consecuencias de la obesidad para la salud y la calidad de vida de las personas que la padecen son múltiples.^{2,3}

A nivel mundial, 7 de las 10 causas principales de defunción en 2019 fueron las enfermedades no transmisibles.^{1,2} La obesidad es un importante factor de riesgo para más de 20 enfermedades crónicas, como son la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), la hipertensión, la dislipidemia, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad cerebrovascular, la apnea del sueño y más de 10 tipos de cáncer.³⁻⁶

México está inmerso en un proceso en el cual la población experimenta un aumento de sobrepeso y obesidad que afecta en mayor medida a la población que reside en las zonas urbanas.⁷ De acuerdo con los informes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018, el país se encuentra en una etapa intermedia de la denominada transición alimentaria, en la que la obesidad impacta a los grupos vulnerables, como la población más pobre, que manifiesta un notorio aumento de la obesidad.

Según esta encuesta, el número de personas con sobrepeso y obesidad en México es cada vez mayor y aumenta conforme a la edad. En 2018 hasta 22% de los menores de cinco años de edad estaban en riesgo de padecer sobrepeso.^{8,9} Se estima que la obesidad y el sobrepeso afectan a 38 de cada 100 adolescentes y a aproximadamente 8 de cada 10 personas adultas (figura 4-1). En 2019 la obesidad fue la causa de más de 260 000 muertes: 156 000 por enfermedades cardiovasculares y 104 000 por DM.^{8,9}

Desde su aparición a finales de 2019, el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que causa la enfermedad denominada COVID-19, ha mostrado una asociación con la obesidad, de consecuencias lamentables. Los resultados iniciales que fueron confirmados por la Organización Mundial de la Salud identificaron que los factores de riesgo para manifestar gravedad por COVID-19 estaban relacionados con la obesidad, la DM, la hipertensión, la enfermedad cardiovascular y otros factores, como la enfermedad pulmonar, la inmunosupresión y la edad avanzada; todas estas condiciones predisponen al riesgo de desarrollar un cuadro grave de infección por COVID-19.¹⁰

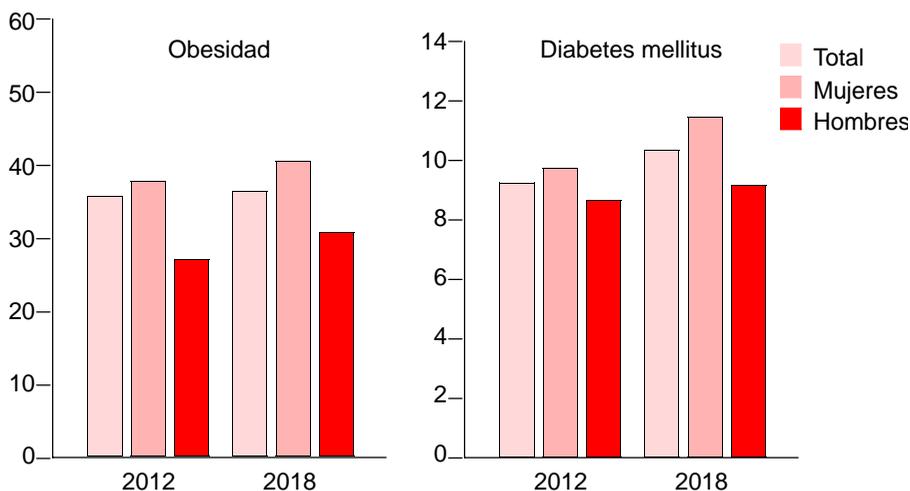


Figura 4-1. Prevalencia de obesidad y personas con diagnóstico de diabetes mellitus en la población mexicana. Datos comparativos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición entre 2012 y 2018, de acuerdo con el sexo.

La obesidad relacionada con enfermedades no transmisibles o crónicas

En general, la población con obesidad tiene mayor probabilidad de presentar una serie de enfermedades crónicas, con la consecuente disminución de la calidad de vida, tales como:

- Enfermedades cardíacas y eventos cerebrovasculares. La obesidad las hace más propensas a una elevación de la presión arterial y a niveles anormales de colesterol, principalmente colesterol de lipoproteínas de baja densidad, que son factores de riesgo para ambas entidades clínicas.^{5,6}
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Cáncer (de endometrio, de ovario, de mama, de colon, de recto, de esófago, de hígado, de vesícula, de páncreas, de riñón y de próstata).
- Problemas digestivos (hígado graso).
- Problemas ginecológicos y sexuales.
- Apnea del sueño.
- Artrosis.
- Síntomas graves de COVID-19.

La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar síntomas de gravedad, de modo que las personas con COVID-19 grave requieren con más frecuencia tratamiento en

una unidad de cuidados intensivos (UCI) y asistencia mecánica ventilatoria, al tiempo que el riesgo de mortalidad es mayor.^{11,12}

De esta manera se tiene la coalición de estas dos pandemias. La obesidad en sí misma se relaciona con varias complicaciones y afecciones, como la DM, la presión arterial alta, la dislipidemia y las enfermedades cardíacas. De igual manera, en quienes sufren diabetes mellitus y otras complicaciones de la obesidad también aumenta el riesgo de COVID-19 grave. Además, la capacidad limitada y retrasada de producir interferones de las personas con obesidad contribuye a un microambiente que favorece la aparición de nuevas cepas de virus más virulentas.¹¹ Otro riesgo es que la obesidad y sus complicaciones, que en sí mismas representan un riesgo para el COVID-19, también elevan significativamente el número de contagios.¹²

Se está experimentando una sindemia multifacética de COVID-19 relacionada con la pandemia de obesidad que se tiene en diferentes proporciones por país. Particularmente los individuos con obesidad o alguna enfermedad metabólica deben ser considerados de alto riesgo, ya que tienen una mayor predisposición a riesgo de complicaciones del COVID-19.^{11,12}

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA OBESIDAD RELACIONADOS CON EL COVID-19

La obesidad afecta algunos mecanismos, como son la inmunidad, la inflamación crónica y la hipercoagulabilidad, los cuales contribuyen a la presencia de gravedad del COVID-19. Uno de estos mecanismos es la inflamación crónica, originada por el exceso de tejido adiposo en las personas con obesidad.¹¹

De hecho, en las personas con obesidad que tienen este entorno inflamatorio se ha sugerido que el SARS-CoV-2 puede exacerbar aún más dicha inflamación, induciendo una “tormenta de citocinas” con un aumento en los niveles de moléculas inflamatorias circulantes, en comparación con otros pacientes delgados con COVID-19.^{12,13} En este sentido, se ha observado que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de almacenarse en el tejido adiposo usándolo como reservorio, para luego diseminarse a otros órganos, lo que dificulta su eliminación del organismo (figura 4-2).^{14,15}

Por otra parte, el SARS-CoV-2 penetra en las células a través de la unión de una proteína de su superficie —la proteína S— con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2); para la entrada es necesaria la escisión proteolítica de la proteína S (*spike*) por parte de la proteasa transmembranal serina 2 (TMPRSS2) de la célula huésped.¹⁶

La ACEII forma parte de una ruta bioquímica que interviene en la regulación de algunos procesos, como la inflamación o la presión sanguínea, y su función

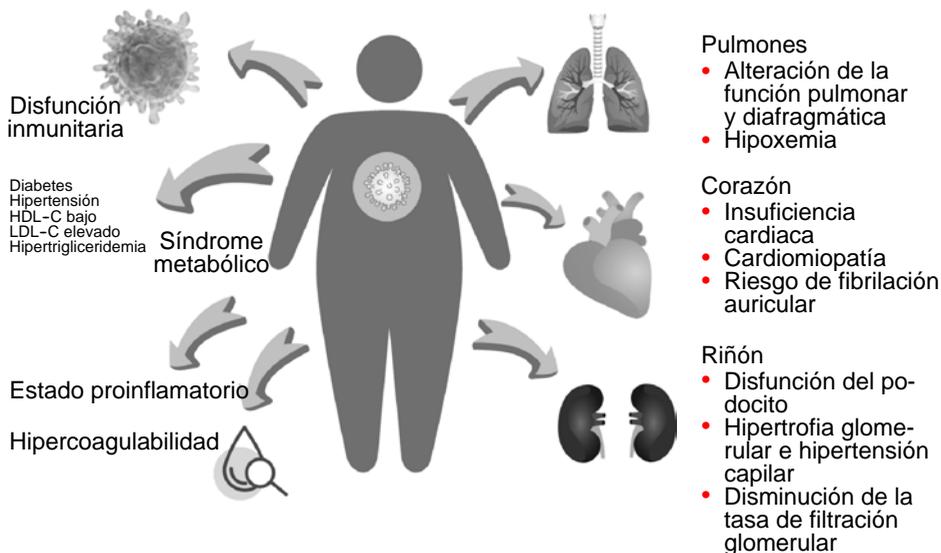


Figura 4-2. Características metabólicas y funcionales del paciente con obesidad que determinan un mal pronóstico por la infección por SARS-CoV-2. HDL-C: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

habitual es modular la actividad de la angiotensina 2. La ACE2 está presente en las células de órganos como los pulmones, el corazón, los riñones, la vejiga y los órganos del aparato digestivo.

Se debe señalar que la proteína implicada en la activación de la proteína S es la proteasa TMPRSS2, por lo que si se consideran estas dos proteínas para iniciar la entrada a la célula huésped, el rango de células susceptibles de ser infectadas es menor. Otro mecanismo alternativo ocurre en el lisosoma por parte de las proteasas catepsina B o catepsina L. Así, el análisis de expresión de diferentes tejidos indica que la ACE2 y la TMPRSS2 se expresan especialmente en ciertas células de la cavidad nasal (las células caliciformes que producen *mucus*), de los pulmones (en los neumocitos que mantienen los alveolos abiertos) y del intestino (enterocitos responsables de la absorción de nutrientes). El interferón, una molécula implicada en la activación del sistema inmunitario, estimula la expresión de ACE2 en los pulmones.¹⁶ Sin embargo, los estudios en las células humanas o las células de los pacientes indican que el SARS-CoV-2 bloquea los genes relacionados con la producción de interferón y activa los que producen las quimiocinas, que inducen el reclutamiento de macrófagos y la inflamación. Este mecanismo expresa que la respuesta del organismo al virus está desequilibrada respecto a lo que ocurre normalmente, desencadenando la “tormenta de citocinas”, una situación en la que la comunicación de la inmunidad se descontrola hasta el punto en

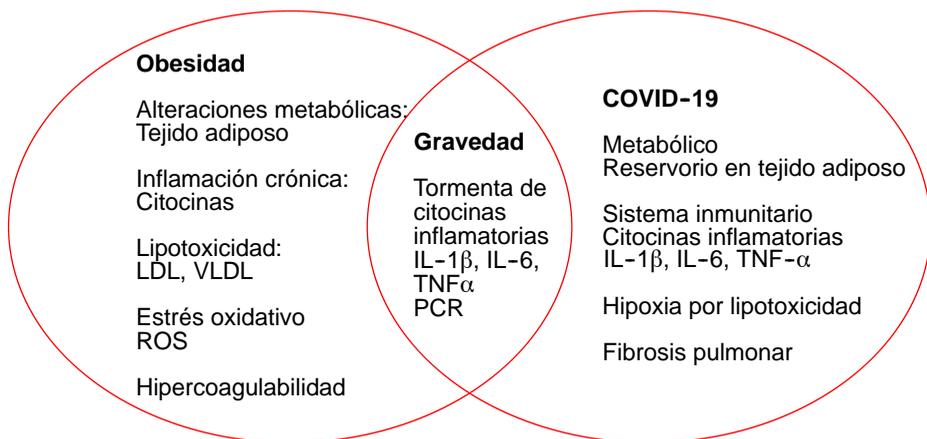


Figura 4-3. Principales mecanismos fisiopatológicos en la interacción de obesidad y enfermedad del COVID-19. LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; VLDL: colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad; ROS: especies reactivas del oxígeno; IL: interleucina; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; PCR: proteína C reactiva.

el que el cuerpo no puede inducir un mecanismo de defensa eficaz contra el virus.^{13,14} Participan las citocinas proinflamatorias clave, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleucina 1 β (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6), la citocina antiinflamatoria interleucina 10 —que puede provocar parálisis del sistema inmunitario cuando se produce en exceso— y las quimiocinas proinflamatorias CXCL10 y CCL2.¹⁷ Además, la hipoxia que se genera por la lipotoxicidad del aumento del colesterol de lipoproteínas de baja densidad y de muy baja densidad en la obesidad contribuyen a una disminución de la función pulmonar (figura 4-3).

Finalmente, de manera paralela a la tormenta de citocinas hay una forma alternativa que tienen algunos virus para infectar las células. En este caso, los anticuerpos primero se unirán al virus y luego a los receptores Fc de una IgG (FCR2A y FCgR2B) presentes en las células inmunitarias, con lo cual mediarán el ingreso del virus en estas células.^{18,19}

Además del grado en el que la variación genética en estos posibles mecanismos de progresión de la enfermedad puede variar de acuerdo con la presencia de obesidad o la raza,²⁰ otro mecanismo de interacción es que la obesidad disminuye la función pulmonar a través de una mayor resistencia en las vías respiratorias y una mayor dificultad para expandir los pulmones. Esto se puede explicar por el exceso de peso, en particular alrededor del área del abdomen, que restringe el movimiento del diafragma y dificulta la expansión de los pulmones y la entrada del aire.²¹

COMPLICACIONES DEL COVID-19 ASOCIADO A OBESIDAD

En varios estudios se ha descrito que la obesidad aumenta el riesgo de hospitalización y estancia en la UCI para los pacientes con COVID-19; tener obesidad aumenta la gravedad de la infección por coronavirus y augura un pronóstico grave.

Los datos disponibles muestran que el paciente con obesidad y COVID-19:

1. Incrementa significativamente la necesidad de hospitalización.
2. Eleva la necesidad de ventilación mecánica en relación directa con la severidad de la obesidad.
3. Agrava la infección por COVID-19 y la mortalidad por el virus.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EUA han señalado que un IMC > 40 es un factor que aumenta la vulnerabilidad frente al COVID-19.^{21,22} Además, en las personas jóvenes los datos muestran que la obesidad podría ser un factor muy importante.¹⁰ Un metaanálisis de 75 estudios de todo el mundo, en los que se analizaron aproximadamente 400 000 pacientes, llegó a la conclusión de que la obesidad puede aumentar cerca de 50% el riesgo de que un paciente muera a causa de COVID-19.^{12,23}

Otro factor de riesgo que se ha propuesto es el grupo étnico. China, por ejemplo, no tiene la alta incidencia de obesidad que hay en EUA, pero tiene tasas de prevalencia de DM2 similares a las de EUA.¹⁰ El estudio de una cohorte de 3 481 pacientes con COVID-19 notificó un incremento del riesgo de hospitalización entre los pacientes afroamericanos con obesidad (razón de momios 1.9; IC 95% de 1.6 a 2.3), en comparación con los pacientes caucásicos sin obesidad (razón de momios 1.43; IC 95% de 1.20 a 1.71).¹²

Por otra parte, la vitamina D tiene entre sus funciones la modulación de la inmunidad innata y adaptativa. La deficiencia de esta vitamina en un estado obeso-génico puede favorecer el riesgo de COVID-19 grave. Asimismo, la vitamina D se encarga de modular la expresión de ACE2, sitio en el cual se une la proteína S del coronavirus para entrar en la célula del huésped. Por ello, el aumento del tejido adiposo podría estar incrementando la ACE2, de modo que el virus tendría la oportunidad de invadir más células del huésped.^{24,25} No obstante, aún es necesario ampliar las investigaciones en este tema.

Por otra parte, la obesidad se asocia a una disminución del volumen de reserva respiratoria. En las personas con obesidad abdominal la función pulmonar se compromete aún más si se encuentran acostadas boca arriba, porque la grasa abdominal disminuye los movimientos del diafragma y dificulta la ventilación. Cuando los pacientes con obesidad necesitan ser ingresados en una UCI es un desafío mejorar sus niveles de saturación de oxígeno y ventilarlos. La aplicación

del método de pronación en los pacientes graves consiste en acostar boca abajo a los pacientes gravemente enfermos con COVID-19, ayuda a una mejor saturación de oxígeno, distribuir mejor el oxígeno y disminuye el riesgo de conectarlos a un respirador artificial. Sin embargo, este método resulta difícil para los pacientes con obesidad, debido a que el exceso de peso y la presión sobre el abdomen impiden el movimiento del diafragma.²³

En un estudio en México, de 155 017 pacientes confirmados con COVID-19 (52.2% hombres), se determinaron como indicadores de gravedad cinco posibles desenlaces: hospitalización, desarrollo de neumonía, requerimiento de intubación, ingreso en la UCI y muerte. La edad de mayor frecuencia estuvo en el rango de 40 a 59 años y las enfermedades no transmisibles de mayor prevalencia fueron hipertensión (20.5%), obesidad (19.8%) y DM (16.8%). Los indicadores de mayor gravedad del COVID-19 y las comorbilidades cardiometabólicas (57%) fueron mayores en los más jóvenes; este hallazgo es relevante, ya que adultos jóvenes en México están en riesgo de progresar a etapas de severidad de la infección cuando presentan comorbilidades cardiometabólicas. Estos informes destacan una relación entre un IMC más alto y COVID-19 grave.²⁶ De la misma forma, los hallazgos de la población mayor de 60 años edad con más de dos comorbilidades cardiometabólicas se ha asociado a complicaciones de COVID-19 y muerte.^{27,28}

DIABETES MELLITUS E INFECCIÓN POR COVID-19

La DM es una de las principales causas de morbimortalidad en el mundo. De acuerdo con el último informe de la Federación Internacional de Diabetes, 463 millones de personas en el mundo presentaban DM en 2019, con la expectativa de que este número aumente a 578 millones de personas para el año 2030 y a 700 millones para 2045. Entre los 10 países con más casos de DM México ocupa el sexto lugar a nivel mundial, con 12.8 millones de personas.²⁹ La DM es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con COVID-19 y se ha asociado a más elevadas gravedad y mortalidad.³⁰

Mecanismos de asociación entre el COVID-19 y la diabetes mellitus

En general, la DM es un factor de riesgo para el desarrollo de las enfermedades virales, incluyendo el COVID-19. Los pacientes con DM presentan un mayor riesgo de infecciones, debido a los defectos en la inmunidad innata, que afectan

la fagocitosis, la quimiotaxis de neutrófilos y la inmunidad mediada por células. Aunado a esta susceptibilidad, con frecuencia los pacientes tienen múltiples comorbilidades que conllevan a un mayor riesgo de infección, de complicaciones y de mortalidad.³¹

Mecanismos propuestos para explicar el vínculo entre el COVID-19 y la diabetes mellitus

El virus SARS-CoV-2 ingresa en la célula a través de la ACE2, que posee efectos protectores con respecto a la inflamación. Una vez dentro de la célula el SARS-CoV-2 reduce la expresión de ACE2, induciendo daño celular, un estado proinflamatorio severo e insuficiencia respiratoria.³²

La hiperglucemia aguda regula al alza la expresión de ACE2, lo que podría facilitar la entrada del virus en la célula; en contraste, la hiperglucemia crónica regula a la baja la ACE2, conduciendo a una mayor vulnerabilidad de las células al efecto inflamatorio y dañino del virus. Por otra parte, las alteraciones en la expresión de ACE2 en la célula β pancreática condicionan un daño severo y disfunción celular, reduciéndose con ello la secreción de insulina.³³ En consecuencia, la reducción en la secreción de insulina por la disfunción de la célula β condiciona un deterioro de la hiperglucemia en los pacientes con DM, la posibilidad de cetoacidosis diabética, la presencia de diabetes de nuevo inicio y un posible mayor requerimiento de insulina para el control glucémico.

Por otra parte, la ACE2 se expresa ampliamente en el hígado. La infección de los hepatocitos por el virus SARS-CoV-2 condiciona alteraciones en la producción de glucosa y el desarrollo de resistencia a la insulina, que aunado a la disfunción de la célula β agrava la hiperglucemia.³⁴

A partir de estos datos, se ha planteado un círculo vicioso en el cual el virus SARS-CoV-2 disminuye la secreción de insulina y promueve la aparición o el empeoramiento de la resistencia a la insulina, induciendo hiperglucemia, misma que a su vez puede afectar aún más la célula β , con una mayor reducción de la secreción de insulina y el empeoramiento de la hiperglucemia.³⁵

Otro de los mecanismos propuestos es el del papel de la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4). La enzima DPP-4 es una glucoproteína transmembrana tipo II que se expresa de forma ubicua. La DPP-4 desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa y la insulina, pero también favorece la inflamación en la DM2; además, se ha identificado como un receptor funcional para el coronavirus humano-*Erasmus Medical Center* (hCoV-EMC), el virus responsable del síndrome respiratorio del Medio Oriente. Hasta ahora se desconoce si estos mecanismos también aplican al virus SARS-CoV-2 y si el tratamiento de la DM con inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4) influye en el curso de la infección, pero si estos

mecanismos se confirmaran, el uso de estos fármacos podría brindar una oportunidad terapéutica para el tratamiento del COVID-19.³⁶

Por otra parte, la DM y la hiperglucemia se asocian a alteraciones de la respuesta inmunitaria innata (incluida la disfunción de neutrófilos y macrófagos) y también a disfunción de la respuesta inmunitaria adaptativa (incluidas las células T), lo cual disminuye la capacidad de respuesta del sistema inmunitario contra los patógenos.³⁷

En el contexto clínico, la diabetes mellitus y la hiperglucemia han sido consideradas como factores de predicción independientes de morbilidad y mortalidad en patologías como el síndrome de dificultad respiratoria aguda.³⁸

El papel de la DM durante la pandemia de COVID-19 ha mostrado un escenario catastrófico. Actualmente se reconoce que la DM está relacionada con mayores cifras de gravedad de la infección por COVID-19, necesidad de manejo intrahospitalario, descontrol glucémico y de eventos hipoglucémicos durante la hospitalización, estancia hospitalaria, tasa de complicaciones, requerimiento de ingreso en la UCI y necesidad de ventilación mecánica asistida, así como prolongada estancia hospitalaria y mayor mortalidad,³⁹⁻⁴² sobre todo en los pacientes con descontrol glucémico previo a la enfermedad.

La DM, la obesidad y el COVID-19 muestran una sinergia que amplifica la respuesta inflamatoria y contribuye a una enfermedad más grave. La desregulación de la respuesta inmunitaria es una característica clave del COVID-19, en la que hay un aumento de la liberación de citocinas proinflamatorias que se relaciona con una atenuación de la respuesta del IFN- γ , la cual lo hace ineficiente para eliminar el virus. En la DM y la obesidad existe un estado proinflamatorio basal y una potencial reducción de la respuesta del IFN- γ , incluso en ausencia de infecciones. La conjunción del estado proinflamatorio basal de la DM y la obesidad con las alteraciones inmunitarias evidenciadas en el COVID-19 promueven una respuesta inflamatoria exagerada, que puede conducir a una tormenta de citocinas, con los consecuentes desenlaces fatales.⁴³

La DM, la obesidad y el COVID-19 comparten diferentes alteraciones a nivel sistémico (figura 4-4), cuya aparición puede verse potenciada ante la sinergia de estas tres enfermedades.⁴³

Implicaciones terapéuticas en el paciente con diabetes mellitus durante la pandemia por COVID-19

El tratamiento de la DM durante la pandemia por COVID-19 ha representado un gran reto. La interrupción de algunos servicios de atención médica y en algunos casos del acceso a medicamentos y suministros, aunado al incumplimiento de la dieta y la actividad física durante el confinamiento por la pandemia de CO-

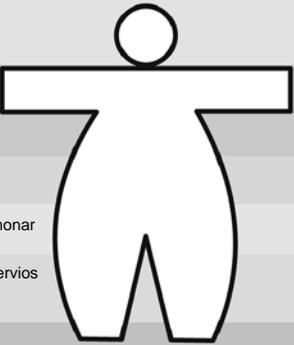
Diabetes/obesidad			COVID-19
	Resistencia a la insulina Estado proinflamatorio Disfunción endotelial Hiperglucemia Hipertensión		Resistencia a la insulina Estado proinflamatorio
Corazón	Insuficiencia cardíaca Enfermedad cardiovascular Fibrilación auricular Miocardiopatía		Insuficiencia cardíaca Miocarditis
Circulación	Estado proinflamatorio Hipercoagulabilidad		Tormenta de citocinas Hipercoagulabilidad
Pulmones	Disfunción diafragmática y pulmonar		Inflamación pulmonar SDRA
Sistema nervioso central	Daños a vasos sanguíneos y nervios Infarto		Daños a vasos sanguíneos y nervios Infarto
Riñones	Enfermedad renal crónica Proteinuria Isquemia		Lesión renal aguda Proteinuria Hematuria, isquemia

Figura 4-4. Manifestaciones clínicas y complicaciones en la diabetes mellitus, la obesidad y la infección por COVID-19. SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo.

VID-19, han condicionado en algunos pacientes un inadecuado control de la DM y sus comorbilidades. Por otra parte, la pandemia y el aislamiento social han aumentado las tasas de ansiedad y depresión, lo que puede conducir a una mala adherencia al tratamiento y al empeoramiento de las comorbilidades. Es por esto que se han propuesto diferentes estrategias para continuar el tratamiento del paciente con DM.⁴¹

Una de las estrategias es la implementación de la educación en DM en línea, con temas relacionados con el autocuidado y el control glucémico. Estas intervenciones pueden estar disponibles a través de páginas de internet, aplicaciones o mensajes de texto; sin embargo, una de sus principales limitaciones es la falta de disponibilidad para todos los pacientes, originada en ocasiones por la ausencia de recursos tecnológicos o de adaptación por parte del mismo paciente.⁴¹

Otra de las estrategias es la implementación de consultas médicas vía remota —o telemedicina—, cuyos objetivos son la vigilancia y la promoción del apego terapéutico, el logro de metas de control metabólico y de la presión arterial, así como una menor exposición al virus SARS-CoV-2.^{31,41}

La detección de los trastornos del estado de ánimo es fundamental en el seguimiento del paciente con DM durante la pandemia, ya que la ansiedad y la depresión pueden empeorar la falta de adherencia terapéutica o condicionar el descontrol de alguna de las comorbilidades.

Las personas con discapacidades se consideran más propensas a los problemas de salud mental.⁴¹

Durante el seguimiento del paciente con DM se debe enfatizar la relevancia del adecuado control metabólico como medida de prevención del COVID-19, lo cual no sólo incluye el cumplimiento estricto de las metas de control metabólico, sino también el cumplimiento de los consejos generales de prevención de COVID-19, incluyendo el lavado de manos y el distanciamiento social.³¹

Actualmente se recomienda continuar el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueadores del receptor de angiotensina II, cuando previamente se utilizaban para el manejo de la hipertensión arterial o para protección renal o cardíaca.⁴⁴

De igual forma, hay que continuar el tratamiento con estatinas, la anticoagulación, el tratamiento del hígado graso (que también se considera un factor de riesgo para COVID-19, debido a su relación con el estado proinflamatorio) y del sobrepeso y la obesidad, con énfasis en la reducción de peso y el apego adecuado al tratamiento no farmacológico y farmacológico.³¹

Consideraciones en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus y COVID-19

El tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus y COVID-19 exige algunas consideraciones especiales. Todos los pacientes con ambas situaciones requieren un control glucémico continuo y estricto tanto si el tratamiento se lleva a cabo de manera ambulatoria como intrahospitalaria. En los pacientes con COVID-19 se recomienda evaluar la glucosa para detectar una posible hiperglucemia o DM de inicio relacionada con la infección viral.³¹

Actualmente no existe un consenso acerca del tratamiento de la DM en el paciente con COVID-19. No obstante, las recomendaciones clínicas actuales plantean individualizar el tratamiento, tomando en consideración el contexto clínico del paciente y el requerimiento de tratamiento ambulatorio o intrahospitalario. Asimismo, se han planteado algunas consideraciones para el manejo con hipoglucemiantes orales, debido a la posibilidad de reacciones adversas o, por el contrario, de efectos positivos durante la infección.

FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES

El tratamiento con metformina puede tener beneficio durante la fase aguda, crónica y de recuperación de COVID-19, debido a su efecto antiinflamatorio y su posible acción contra la infección por el virus SARS-CoV-2.

Entre los mecanismos propuestos destacan:^{45,46}

1. La inducción de un cambio conformacional y funcional del receptor ACE2, ocasionada por la fosforilación de esta proteína después de la activación del complejo enzimático AMPK, lo cual disminuye o impide la unión de SARS-CoV-2.
2. La disminución de la activación anormal del sistema renina-angiotensina-aldosterona una vez que el virus está dentro de la célula, lo cual evita el efecto deletéreo proinflamatorio y profibrótico.
3. La inhibición de la señalización de mTOR, lo cual evita la replicación viral y su patogénesis.
4. Potenciación de las vías antiinflamatorias e inhibición de los mediadores inflamatorios, como TNF- α y CCL5, lo cual podría prevenir la tormenta de citocinas.

La recomendación por lo anterior es no suspender el tratamiento con metformina durante la infección por COVID-19, a menos que existan síntomas gastrointestinales graves o riesgo de acidosis láctica. Es ideal el tratamiento con metformina en el paciente ambulatorio o en hospitalización, en camas fuera del área de cuidados intensivos (no en la UCI).⁴³

Los agonistas del receptor de GLP-1 (aGLP-1R) deben ser evaluados cuidadosamente en los pacientes críticamente enfermos, debido a sus efectos anorexigénicos; sin embargo, sus acciones antiinflamatorias pueden ser armas valiosas para combatir el COVID-19. Los efectos antiinflamatorios de los aGLP-1R se han demostrado en los pacientes con DM mediante la reducción de la expresión de TNF- α , IL-1 β , JNK-1 y disminución de IL-6. En las células endoteliales los agonistas de GLP-1 son capaces de reducir la generación de especies reactivas de oxígeno, lo que podría disminuir la disfunción endotelial causada por SARS-CoV-2. La recomendación actual es mantener el tratamiento con aGLP-1R en el paciente con COVID-19 con tratamiento ambulatorio u hospitalario (no en la UCI).⁴³

Los iDPP-4 son bien tolerados, pueden utilizarse independientemente de la función renal (linagliptina) y tienen un riesgo bajo de hipoglucemia. Se ha demostrado que los iDPP-4 pueden disminuir la respuesta inflamatoria, así como intervenir en uno de los posibles mecanismos involucrados en la infección por el virus SARS-CoV-2; algunos datos sugieren que la enzima DPP-4 puede ser un posible receptor funcional de SARS-CoV-2.⁴⁷

Se recomienda el tratamiento con iDPP-4 en el paciente con COVID-19 en manejo ambulatorio y en manejo intrahospitalario (fuera y dentro de la UCI). Se ha sugerido que los iDPP-4 pueden reducir la gravedad del COVID-19; sin embargo, aún se requieren más estudios para llegar a una conclusión.⁴³

La pioglitazona es otro medicamento antidiabético que puede ser considerado en el paciente con diabetes mellitus y COVID-19, ya que posee un efecto antiin-

flamatorio al reducir la secreción de TNF- α , IL-1 β e IL-6 en dosis bajas; además, puede regular al alza la expresión de ACE2. Se recomienda el tratamiento con pioglitazona en el paciente con COVID-19 en manejo ambulatorio o intrahospitalario (no en la UCI).⁴³

Durante el tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 hay que mantener las adecuadas hidratación y vigilancia, debido al riesgo de cetoacidosis euglucémica. Actualmente se recomiendan estos inhibidores únicamente en el paciente con COVID-19 en tratamiento ambulatorio.⁴³

Finalmente, la administración de sulfonilureas en los pacientes estables con COVID-19 y una adecuada ingesta oral puede estar justificada; no obstante, se debe mantener la vigilancia, debido al potencial riesgo de hipoglucemia. Asimismo, se recomienda supervisar la función cardiaca en el paciente con la administración de sulfonilureas, debido a la relación entre estos hipoglucemiantes y los eventos cardiovasculares.^{43,48}

TERAPIA INSULÍNICA

El tratamiento con insulina debe continuar en los pacientes con esta terapia en caso de infección por el virus SARS-CoV-2, con ajustes de acuerdo con las metas y las comorbilidades. Se debe valorar el inicio del esquema de insulina, sea basal o basal-bolo, en los pacientes con hiperglucemia severa (glucosa > 180 mg/dL), con vigilancia estricta del cumplimiento de metas y monitoreo continuo, para reducir los eventos hipoglucémicos.

Actualmente no existe un consenso acerca de las metas de control glucémico en el paciente con diabetes mellitus, COVID-19 y tratamiento ambulatorio; sin embargo, se recomienda mantener las establecidas por la Asociación Americana de Diabetes, con glucemias en ayuno entre 80 y 130 mg/dL y glucemia posprandial < 180 mg/dL.⁴⁹

Tratamiento de la diabetes mellitus en los pacientes hospitalizados por COVID-19

La hiperglucemia en los pacientes hospitalizados, independientemente de su origen, se ha asociado con resultados adversos en diversas patologías, tanto médicas como quirúrgicas.⁵⁰ En el paciente con COVID-19 hospitalizado la hiperglucemia se ha relacionado también con resultados clínicos desfavorables y mayor mortalidad; no obstante, la mejoría del control metabólico ha mostrado una reducción de las complicaciones asociadas a la hiperglucemia.⁵¹

Se ha demostrado que la disminución de las concentraciones de glucosa en las primeras 24 h en los pacientes con COVID-19 e hiperglucemia, tanto con DM como sin DM, se relaciona con una menor tasa de progresión a enfermedad grave y menos mortalidad;⁵² por ello resulta indispensable el tratamiento oportuno de la hiperglucemia.

A pesar de la necesidad urgente de implementar un enfoque terapéutico efectivo para el control glucémico de los pacientes hospitalizados con COVID-19, no existen datos disponibles acerca del manejo más apropiado; sin embargo, a partir de las guías clínicas basadas en las ya existentes se han implementado recomendaciones en entornos de atención crítica y no crítica, y recomendaciones para el manejo de pacientes infectados por SARS-CoV-2.⁵¹ Así, en el paciente hospitalizado por COVID-19 se recomienda que el tratamiento para el control glucémico sea individualizado, considerando la gravedad de la enfermedad y las condiciones clínicas del paciente.

La insulina debe ser el tratamiento de elección para los pacientes críticamente enfermos con COVID-19. El régimen de insulina debe ser seguro y eficaz, teniendo como objetivo reducir la variabilidad de la glucosa, minimizar el riesgo de hipoglucemia grave y mejorar el control glucémico global.⁵³

Se recomienda que los pacientes con alimentación enteral o parenteral, con ventilación mecánica, con inestabilidad hemodinámica o en tratamiento con dosis altas de glucocorticoides sean tratados con infusión continua de insulina, para evitar las variaciones glucémicas. En los pacientes hemodinámicamente estables, sin nutrición parenteral o sin aporte de glucocorticoides en dosis altas se debe considerar el régimen de insulina subcutáneo —sea basal o basal-bolo. La frecuencia del control glucémico es el factor clave en la seguridad del tratamiento con insulina, el cual va depender del protocolo de administración elegido de acuerdo a las características clínicas del paciente (cuadro 4-1).⁵¹

La Asociación Americana de Diabetes recomienda el monitoreo continuo de glucosa en el paciente con DM hospitalizado por COVID-19 para normar los ajustes pertinentes en el tratamiento. En cuanto a las metas de control glucémico, las guías clínicas recomiendan mantener los niveles de glucosa entre 140 y 180 mg/dL para la mayoría de los pacientes críticamente enfermos; asimismo, se recomiendan objetivos más estrictos, con glucosas entre 110 y 140 mg/dL en los pacientes seleccionados, siempre y cuando se alcancen sin aumentar el riesgo de hipoglucemia significativa.⁵⁴

En el cuadro 4-1 se resumen los puntos más relevantes del tratamiento intrahospitalario de la DM y la hiperglucemia de reciente detección en el paciente con COVID-19.

En los pacientes con COVID-19 leve se puede mantener el tratamiento con hipoglucemiantes orales para el control glucémico, valorando el inicio de insulina en aquellos que no cumplan con las metas de control.⁵¹

Cuadro 4-1. Tratamiento intrahospitalario de la diabetes mellitus y la hiperglucemia en los pacientes críticos y no críticos con COVID-19

	Características clínicas	Esquema de insulina y monitoreo de glucosa	Metas de glucosa
Paciente no crítico	Con DM1 sin ingesta oral	Corrección de insulina basal Monitoreo: cada 4 a 6 horas	De 110 a 180 mg/dL De 110 a 140 mg/dL en los pacientes con bajo riesgo de hipoglucemia
	DM1 con vía oral, DM2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina, con ingesta oral	Corrección basal-bolo Monitoreo preprandial	
	DM2 más hiperglucemia en la admisión hospitalaria (> 180 mg/dL)	Corrección basal-bolo o c/6 h, dependiendo de la ingesta oral Monitoreo preprandial o c/6 h	
	Sin diabetes conocida más hiperglucemia en la admisión	Corrección basal-bolo Monitoreo preprandial o cada 6 h	
Paciente críticamente enfermo	<ul style="list-style-type: none"> Inestabilidad hemodinámica 	Infusión continua de insulina (vía intravenosa) Monitoreo cada hora	De 140 a 180 mg/dL
	<ul style="list-style-type: none"> Generalmente con nutrición parenteral Con la administración de glucocorticoides 		De 110 a 140 mg/dL en los pacientes con bajo riesgo de hipoglucemia
	<ul style="list-style-type: none"> Estabilidad hemodinámica 	Insulina subcutánea Corrección de la insulina basal o corrección basal-bolo Monitoreo cada 4 h	

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2. Modificado de la referencia 51.

PUNTOS DESTACADOS

- La DM es la comorbilidad más frecuente en los pacientes con COVID-19 y se asocia a mayores gravedad y mortalidad.
- Entre los mecanismos propuestos para explicar el vínculo entre el COVID-19 y la DM se encuentran las alteraciones en la expresión de ACE2, el posible papel de la DPP-4 y las alteraciones en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.
- La diabetes, la obesidad y el COVID-19 comparten diferentes alteraciones

a nivel sistémico, que se potencian ante la confluencia de estas tres enfermedades.

- Es fundamental enfatizar el adecuado control metabólico, el cumplimiento de las medidas generales de prevención de COVID-19 y el tratamiento de las diferentes comorbilidades.
- En los pacientes con DM y COVID-19 hay que tener precauciones especiales en el tratamiento con hipoglucemiantes orales, debido a la posibilidad de reacciones adversas medicamentosas. El uso de metformina, iDPP-4, aGLP-1R y pioglitazona ha mostrado efectos positivos ante la infección por el virus SARS-CoV-2 para las formas no hospitalarias; en el caso de las formas graves se debe considerar oportunamente la insulinoterapia.
- La educación en diabetes a distancia, la implementación de la telemedicina y la detección oportuna de los trastornos del estado de ánimo son estrategias recomendadas para continuar el tratamiento del paciente con diabetes mellitus durante la pandemia.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud: *Obesidad y sobrepeso*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Gobierno de México: *Coronaviurs en México*. <https://coronavirus.gob.mx/>.
3. **Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D et al.**: Body-mass index and all-cause mortality: individual participant data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016;388:776-786. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30175-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30175-1).
4. **Wilding J**: Science, medicine, and the future. Obesity treatment. *BMJ* 1997;315(7114): 997-1000. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7114.997>.
5. **Lauby Secretan B, Scoccianti C, Loomis D et al.**: Body fatness and cancer viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2016;375:794-798. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsr1606602>.
6. **Pérez AP, Muñoz JY, Cortés VB et al.**: Obesity and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 2007;10:1156-63. <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980007000651>.
7. **Rivera J, Hernández M, Aguilar C et al.**: *Obesidad en México: recomendaciones para una política de Estado*. Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2015. <https://www.anmm.org.mx/publicaciones/Obesidad/obesidad.pdf>.
8. Instituto Nacional de Estadística y Geografía: *Prevalencia de obesidad, hipertensión y diabetes para los municipios de México 2018*. 2020. https://www.inegi.org.mx/contenidos/investigacion/pohd/2018/doc/a_peq_2018_nota_met.pdf.
9. *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT 2018)*. <https://ensanut.insp.mx/>.
10. **Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB et al.**: Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrin* 2020;16:341-342. <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-020-0364-6>.
11. **Sattar N, McInnes IB, McMurray JJ**: Obesity, a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation* 2020;142(1):4-6. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047659>.
12. **Price Haywood EG, Burton J, Fort D et al.**: Hospitalization and mortality among black

- patients and white patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382:2534-2543. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsa2011686>.
13. **Muscogiuri G, Pugliese G, Barrea L et al.:** Obesity: the "Achilles heel" for COVID-19? *Metabolism* 2020;108:154251. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154251>.
 14. **Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP et al.:** Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev* 2012;76(1):16-32. <http://dx.doi.org/10.1128/MMBR.05015-11>.
 15. **Kruglikov IL, Scherer PE:** The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity* 2020;28(7):1187-1190. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22856>.
 16. **Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S et al.:** SARS-CoV-2 Cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-280.e8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
 17. **Zheng HY, Zhang M, Yang CX et al.:** Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17:541-543. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0401-3>.
 18. **Li SS, Gilbert PB, Carpp LN et al.:** Fc gamma receptor polymorphisms modulated the vaccine effect on HIV-1 risk in the HVTN 505 HIV Vaccine Trial. *J Virol* 2019;93(21):e02041-18. <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.02041-18>.
 19. **Verbeek JS, Hirose S, Nishimura H:** The complex association of FcγRIIb with autoimmune susceptibility. *Front Immunol* 2019;10:2061. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02061>.
 20. **Zhou F, Yu T, Du R et al.:** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 21. **Popkin BM, Du S, Green WD et al.:** Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev* 2020:e13128. <https://doi.org/10.1111/obr.13128>.
 22. **CDC:** *Centers for Disease Control and Prevention*. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7010e4-H.pdf>.
 23. **Kassir R:** Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev* 2020;21(6):e13034. <http://dx.doi.org/10.1111/obr.13034>.
 24. **Grant WB et al.:** Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988. <https://doi.org/10.3390/nu12040988>.
 25. **Carter SJ, Baranauskas MN, Fly AD:** Considerations for obesity, vitamin D, and physical activity amid the COVID-19 pandemic. *Obesity* 2020;28(7):1176-1177. <http://dx.doi.org/10.1002/oby.22838>.
 26. **Pérez Sastre MA, Valdés J, Ortiz Hernández L:** Características clínicas y gravedad de COVID-19 en adultos mexicanos. *Gac Méd Méx* 2020;156:379-387. <https://doi.org/10.24875/gmm.20000430>.
 27. **Tartof SY, Qian L, Hong V et al.:** Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: results from an integrated health care organization. *Ann Intern Med* 2020;173:773-781. <https://doi.org/10.7326/M20-3742>.
 28. **Anderson MR, Geleris J, Anderson DR et al.:** Body mass index and risk for intubation or death in SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020;173:782-790. <http://dx.doi.org/10.7326/M20-3214>.
 29. **Saeedi P, Petersohn I, Salpea P et al., IDF Diabetes Atlas Committee:** Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the

- International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>.
30. **Singh AK, Singh R:** Does poor glucose control increase the severity and mortality in patients with diabetes and COVID-19? *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(5):725-727. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.037>.
 31. **Bornstein SR, Rubino F, Khunti K et al.:** Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(6):546-550. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2).
 32. **Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S et al.:** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
 33. **Roca Ho H, Riera M, Palau V et al.:** Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci* 2017;18(3):563. <https://doi.org/10.3390/ijms18030563>.
 34. **Maddaloni E, Buzzetti R:** COVID-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(7):e33213321. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3321>.
 35. **Ceriello A, De Nigris V, Prattichizzo F:** Why is hyperglycemia worsening COVID-19 and its prognosis? *Diabetes Obes Metab* 2020;22(10):1951-1952. <https://doi.org/10.1111/dom.14098>.
 36. **Iacobellis G:** COVID-19 and diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108125. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108125>.
 37. **Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI et al.:** Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev* 2020;16(5):442-449. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>.
 38. **Yang JK, Feng Y, Yuan MY et al.:** Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med* 2006;23(6):623-628. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>.
 39. **Bode B, Garrett V, Messler J et al.:** Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14(4):813-821. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>.
 40. **Mantovani A, Byrne CD, Zheng MH, Targher G:** Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30(8):1236-1248. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.05.014>.
 41. **Hartmann Boyce J, Morris E, Goyder C et al.:** Diabetes and COVID-19: risks, management, and learnings from other national disasters. *Diabetes Care* 2020;43(8):1695-1703. <https://doi.org/10.2337/dc20-1192>.
 42. **Bello Chavolla OY, Bahena López JP, Antonio Villa NE, Vargas Vázquez A, González Díaz A et al.:** Predicting mortality attributable to SARS-CoV-2: a mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(8):dgaa346. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa346>.
 43. **Santos A, Magro DO, Evangelista Poderoso R et al.:** Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr* 2021;13(1):23. <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00639-2>.
 44. **Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F et al.:** Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart* 2020;106(19):1519-1524. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317336>.

45. **Sharma S, Ray A, Sadasivam B:** Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;164:108183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108183>.
46. **Hariyanto TI, Kurniawan A:** Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes Med* 2020;19:100290. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2020.100290>.
47. **Li Y, Zhang Z, Yang L et al.:** The MERS-CoV receptor DPP4 as a candidate binding target of the SARS-CoV-2 spike. *iScience* 2020;23(8):101400. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101400>.
48. **Azoulay L, Suissa S:** Sulfonylureas and the risks of cardiovascular events and death: a methodological meta-regression analysis of the observational studies. *Diabetes Care* 2017;40(5):706-714. <https://doi.org/10.2337/dc16-194>.
49. American Diabetes Association: Glycemic targets: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S73-S84. <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>.
50. **Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M et al.:** American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15(4):353-69. <https://doi.org/10.4158/EP09102.RA>.
51. **Bellido V, Pérez A:** Inpatient hyperglycemia management and COVID-19. *Diabetes Ther* 2021;12(1):121-132. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00966-z>.
52. **Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML et al.:** Hyperglycaemia on admission to hospital and COVID-19. *Diabetologia* 2020;63(11):2486-2487. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05216-2>.
53. **Hamdy O, Gabbay RA:** Early observation and mitigation of challenges in diabetes management of COVID-19 patients in critical care units. *Diabetes Care* 2020;43(8):e81-e82. <https://doi.org/10.2337/dc20-0944>.
54. American Diabetes Association: Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S211-S220. <https://doi.org/10.2337/dc21-S015>.

Daño pulmonar e insuficiencia respiratoria grave por COVID-19

Pablo Pérez Martínez, Pablo Álvarez Maldonado

La crisis de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) ha presionado a los sistemas de salud de todo el mundo como nunca, llevando a la saturación de la capacidad de las unidades de cuidados intensivos (UCI) para manejar el gran incremento de pacientes en condición crítica. Dado que la característica respiratoria dominante de COVID-19 es el daño pulmonar con hipoxemia progresiva, que eventualmente conduce a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), requiere un manejo especializado en la UCI. En este capítulo se revisa la fisiopatología del daño pulmonar y el manejo de la insuficiencia respiratoria grave por COVID-19 en la UCI. Dado que el estudio del COVID-19 aún es un campo joven y en rápida evolución, es probable que gran parte de la información que se vierte a continuación sea modificada en el futuro.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA LESIÓN PULMONAR GRAVE POR COVID-19

Aunque la infección por SARS-CoV-2 se considera una enfermedad sistémica y puede afectar prácticamente todas las partes del cuerpo, el hallazgo central y la principal causa de muerte en la mayoría de los casos de COVID-19 grave es el daño pulmonar. En la mayoría de las personas el COVID-19 se caracteriza por síntomas similares a los de la gripe causados por la propia infección viral. Un subconjunto de pacientes desarrollarán lesión pulmonar aguda, con frecuencia

acompañada de coagulopatía. Se estima que 40% de las personas infectadas por SARS-CoV-2 cursarán asintomáticas; de los pacientes sintomáticos sólo 20% requerirán hospitalización, y de ellos sólo entre 15 y 30% requerirán cuidados intensivos. La mayoría de los pacientes con COVID-19 grave en el mundo son hombres de edad avanzada (relación hombre:mujer de 2:1 a 3:1), con una edad media de 76 años en las cohortes de autopsias; sin embargo, la distribución de la mortalidad sugiere que no hay grandes diferencias de susceptibilidad según la edad.¹ En una cohorte mexicana de pacientes graves al inicio de la pandemia se reportó una mediana de edad de 56 años,² y según los datos de la Secretaría de Salud de más de 12 000 pacientes en ventilación mecánica se reportó más adelante una mediana de edad de 60 años.³ La mayoría de los individuos presentan una o varias comorbilidades, como hipertensión, aterosclerosis, miocardiopatía isquémica o enfermedad coronaria —o ambas—, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes y obesidad.^{3,4} La mortalidad de los pacientes que requieren cuidados intensivos es de alrededor de 42%, según una revisión sistemática de estudios en Asia, Europa y EUA.⁵ Los informes iniciales de pacientes bajo ventilación mecánica mostraron la mortalidad en distintos países, que iba de 35.7 a 96.8%, y que fue de 65% en una muestra de pacientes atendidos en el sistema de salud pública mexicano.²

FISIOPATOLOGÍA DE LA LESIÓN PULMONAR GRAVE Y FALLA RESPIRATORIA POR COVID-19

Con base en series de autopsias, incluida la autopsia de mínima invasión mediante necropsia transtorácica o transbronquial *post mortem*, se han descrito las características patológicas, el curso temporal y la evolución de las alteraciones pulmonares,⁶ dividiendo el COVID-19 pulmonar en cuatro etapas morfológicas principales, que incluyen:

1. La etapa temprana (días 0 a 1) con edema, daño epitelial incipiente y capilaritis y endotelitis.
2. La etapa del daño alveolar difuso exudativo (DAD) (días 1 a 7).
3. La etapa de organización (de una a varias semanas).
4. La etapa fibrótica del DAD (de semanas a meses).

Si bien esto indica una progresión ordenada a lo largo de las diferentes etapas y la etapa fibrótica suele estar asociada a una enfermedad grave de larga duración, es necesario enfatizar que pueden coexistir diferentes manifestaciones de DAD una al lado de la otra, reflejo de la marcada heterogeneidad espacial y temporal

del COVID-19. Entre los factores determinantes de la patología pulmonar en la infección por COVID-19 grave se encuentran el tiempo desde el inicio de la enfermedad, las comorbilidades, la presencia de sobreinfección y el alcance de las medidas terapéuticas, incluida la ventilación mecánica. Las descripciones del COVID-19 pulmonar en estadio temprano incluyen edema focal, daño epitelial e hiperplasia de los neumocitos, descamación de los macrófagos alveolares, capilaritis y endotelitis, que fueron algunos de los hallazgos reportados, aunque no está claro si están relacionados con la infección por SARS-CoV-2, dado que se obtuvieron de pacientes infectados en pequeñas cohortes de muestras incidentales.^{7,8} Los pocos casos fatales publicados poco después de la infección reportaron capilaritis neutrofílica, microtrombosis capilar, edema pulmonar masivo y signos de daño epitelial temprano, con poca inflamación intersticial o alveolar. Estos cambios microvasculares pulmonares son una característica importante del COVID-19 y pueden contribuir a la hipoxemia y la insuficiencia cardiaca aguda. La disfunción vascular con alteraciones de la respuesta vasoconstrictora es uno de los factores más importantes de hipoxemia desde etapas tempranas de la enfermedad, que más adelante —en el paciente ventilado artificialmente— puede explicar el fenotipo más específico observable en la lesión pulmonar aguda inducida por COVID-19 con su disociación entre la mecánica pulmonar relativamente bien conservada y la gravedad de la hipoxemia.^{9,10}

El examen macroscópico de los pulmones suele mostrar un aumento de peso con edema y congestión difusa, y superficies cortadas con regiones de consolidación distribuidas irregularmente y, en un subconjunto de casos, puede mostrar áreas de hemorragia o infarto, con frecuencia con trombosis visible en los vasos sanguíneos tributarios. Cabe destacar que los infartos con frecuencia carecen de la forma de cuña típica, posiblemente debido a la oclusión trombótica de múltiples vasos en lugar de un solo émbolo. El derrame pleural es poco común en el COVID-19. Histológicamente, en la fase exudativa del DAD los espacios alveolares contienen líquido edematoso rico en fibrina y un aumento de los macrófagos con células gigantes multinucleadas ocasionales de origen epitelial, pero sin inclusiones virales y membranas hialinas de prominencia variable. Con frecuencia se observa hemorragia intraalveolar, generalmente asociada a oclusiones o superinfecciones de los vasos trombóticos, o ambas. Las áreas de conductos alveolares dilatados y alveolos colapsados pueden ocurrir una al lado de la otra. El epitelio muestra zonas de necrosis asociada a una marcada hiperplasia de los neumocitos de tipo 2, que incluye una regeneración atípica. Una característica común son los trombos de plaquetas-fibrina en los capilares y los pequeños vasos arteriales, con megacariocitos intravasculares ocasionales, a veces acompañados de inflamación vascular significativa. Hay que destacar que ni el aumento de megacariocitos intrapulmonares ni la enfermedad microtrombótica son específicos de COVID-19, pero se han observado en el DAD de otras causas. Se observaron

microtrombos en 57% de los casos de COVID-19, 58% de los casos de SARS y 24% de los casos de H1N1.¹¹ La trombosis de los vasos grandes y medianos, principalmente las arterias, asociada a daño endotelial difuso, es una característica prominente, pero tampoco es específica del COVID-19. La embolia pulmonar asociada con trombosis venosa profunda como resultado del estado procoagulante en el COVID-19 se ha descrito en hasta 20% de los pacientes y puede ser la causa directa de muerte. Se ha informado el infarto pulmonar en 15 a 75% de los pacientes en las series de autopsias.

Se ha descrito la bronconeumonía como indicación de sobreinfección bacteriana o, con menor frecuencia, micótica en 32 a 57% de los pacientes en las series de autopsias más grandes, aunque actualmente no está claro con qué frecuencia se debe considerar la superinfección como causa de muerte. La fase exudativa está representada por los linfocitos CD3 positivos y las células plasmáticas ocasionales, que infiltran el espacio intersticial; un gran número de macrófagos positivos para CD68, CD163 y CD206 se localizan principalmente en la luz alveolar. Los granulocitos suelen participar en la tromboinflamación vascular y la formación de trampas extracelulares neutrofilicas. Se ha resaltado la heterogeneidad temporal y espacial de la respuesta inflamatoria en el COVID-19, y se han definido dos patrones básicos.⁶ El primero se considera la fase más temprana de la enfermedad y se caracteriza por una alta carga viral, elevada expresión de genes de la vía del interferón y un predominio de macrófagos; el segundo patrón tiene una baja carga viral y es más heterogéneo en términos de perfil de expresión génica y composición celular.

El DAD en etapa tardía se caracteriza por cambios organizativos que se fusionan en proliferaciones miofibroblásticas intersticiales, depósito de colágeno septal, desarrollo de tapones alveolares sueltos de tejido fibroblástico y fibrosis mural. Los tres patrones descritos anteriormente pueden ocurrir de manera simultánea en diferentes áreas del pulmón y no reflejan una evolución cronológica consistente. Esta heterogeneidad espacial y la frecuente presencia de trombosis y embolia pulmonar limitan de alguna manera el valor diagnóstico de la autopsia de mínima invasión.

El daño pulmonar por COVID-19 grave se caracteriza por la hiperactivación inducida por virus del sistema inmunitario innato, que da como resultado una tormenta de citocinas en las primeras fases de la enfermedad, con incrementos importantes de la proteína C reactiva, las interleucinas 1 β y 6, linfopenia y una disfunción vascular profunda, que resulta en hipercoagulabilidad y tromboinflamación, reflejada por un aumento de los niveles de dímero D en casi todos los pacientes y una mayor incidencia de trombosis pulmonar arterial y venosa, y tromboembolismo. La etapa tardía de la enfermedad está dominada por el DAD y sus complicaciones, incluida la insuficiencia respiratoria progresiva y las sobreinfecciones frecuentes.

La manifestación radiológica más frecuente de COVID-19 son las opacidades en vidrio esmerilado (OVE). Las OVE se definen como una mayor atenuación en la tomografía de tórax, que no oculta las estructuras broncovasculares. La afectación pulmonar bilateral es típica y el lóbulo inferior derecho es el área comúnmente más afectada. Dado que el patógeno se inhala con gotitas respiratorias y la infección pulmonar puede reforzarse mediante la replicación viral activa en el tracto respiratorio superior e inferior, la enfermedad suele tener una distribución broncocéntrica. A medida que avanza la enfermedad las OVE puede desaparecer o volverse más confluentes y generalizadas, y evolucionar hacia una franca consolidación. La histología se correlaciona con los patrones de imagen. Las OVE con engrosamiento intersticial reticular en la tomografía computarizada se asocian a DAD de fase media, mientras que el patrón de consolidación se relaciona principalmente con DAD de fase tardía. La bronconeumonía aguda superpuesta se asocia con mayor frecuencia al engrosamiento y la consolidación de la pared bronquial, y el signo de agrandamiento vascular; la dilatación y la congestión capilares están estrechamente relacionadas con la microtrombosis.¹²

Conforme el DAD avanza los pacientes se alejan de un curso evolutivo hacia la recuperación. En un inicio la hipoxemia es bien tolerada, debido a que la mecánica respiratoria en algunos casos no se afecta de manera importante, como se describe atrás, y los pacientes son capaces de satisfacer su sed de aire, incrementando el volumen corriente inspirado sin aumentar su esfuerzo respiratorio. Conforme el daño se asemeja a un SDRA clásico los síntomas de insuficiencia respiratoria se hacen cada vez más notorios, con la presencia de taquipnea, disnea progresiva y el uso de los músculos accesorios de la respiración, llevando a los pacientes a una condición crítica y a la necesidad de manejo especializado en la UCI.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria grave por COVID-19

El manejo de cualquier patología se debe apegar al conocimiento que brinde la mayor y más contundente evidencia científica. Sin embargo, por ser el COVID-19 una patología nueva, las implicaciones fisiopatológicas aún se encuentran en investigación. Las diversas estrategias terapéuticas y los protocolos locales sirven de guía para el tratamiento en esta revisión, aun cuando la falta de terapias probadas y la necesidad de ensayos clínicos amplios limitan las mejores recomendaciones.¹³

El objetivo de este apartado es proporcionar una actualización de las terapias farmacológicas sin pretender estandarizar ni sustituir los protocolos adoptados por cada centro.

Tratamiento antivírico

Lopinavir/ritonavir

El lopinavir es un fármaco inhibidor de la proteasa usado en el tratamiento del paciente con virus de la inmunodeficiencia humana. Durante la epidemia del síndrome de distrés respiratorio agudo severo (SARS) de 2003 se demostró actividad *in vitro* ante el virus SARS-CoV-1.¹⁴ Asociado al ritonavir, otro inhibidor de la proteasa, se observó un incremento de su vida media y actividad contra el coronavirus MERS-CoV, causante del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés).¹⁵ Debido a su actividad frente a otros tipos de coronavirus fue usado en la etapa de viremia de los pacientes con SARS-CoV-2; sin embargo, los estudios disponibles sugieren una discreta disminución de los días de negativización de la carga viral, así como una discreta mejoría radiográfica, sin lograr un impacto en la mortalidad ni en los días de estancia hospitalaria.¹⁶⁻²¹ Asimismo, se pueden esperar efectos adversos asociados principalmente a la prolongación del intervalo QT, así como síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, hipertrigliceridemia — en menor frecuencia— e hipercolesterolemia, y ocasionalmente pancreatitis. Su metabolismo depende de la actividad de CYP3A, subfamilia del complejo CYP450, por lo que se pueden observar interacciones farmacológicas con diversos fármacos de uso común en la unidad de terapia intensiva.

Remdesivir

Es un profármaco perteneciente a los análogos de nucleótidos, inhibidor de la RNA polimerasa viral dependiente de RNA con actividad inhibidora *in vitro* contra el SARS-CoV-1 y el MERS-CoV,¹⁷ que se identificó rápidamente como un prometedor fármaco terapéutico para el COVID-19, debido a su capacidad inhibidora *in vitro* para el SARS-CoV-2.¹⁸ El estudio más grande disponible hasta el momento, con más de 1 000 pacientes, sugiere una disminución del tiempo de recuperación de 10 días, en comparación con 15 días en el grupo de placebo en los pacientes con ventilación mecánica.¹⁹ Algunos estudios de cohortes menores no observan diferencias clínicas con el uso de este fármaco. Los efectos adversos encontrados son principalmente anemia y disminución de la tasa de filtración glomerular hasta en 28.8% de los pacientes. También se ha observado hipotensión arterial durante la infusión del medicamento. Algunos países, como España, han aprobado su uso en los pacientes hospitalizados con COVID-19 en forma grave.²⁰

Interferón β 1B

Los interferones son citocinas con acciones antivirales, antiproliferativas y antitumorales, aunque difieren en sus características inmunomoduladoras. Específi-

camente, el interferón β 1B tiene actividad antivírica e inmunorreguladora, útil en la esclerosis múltiple. *In vitro* se demostró actividad contra el SARS-CoV y el MERS.²¹ Diversos estudios han propuesto su uso como monoterapia o en asociación con lopinavir/ritonavir y ribavirina, mostrando que la combinación negativizó más tempranamente la detección vírica, de ahí su potencial en la etapa viral de la infección, dado que en otras etapas su efecto proinflamatorio podría ser contraproducente. El interferón reduce la actividad del citocromo P450, lo cual se debe tomar en cuenta, debido a las posibles interacciones farmacológicas asociadas. Los efectos adversos más frecuentes son fiebre, escalofríos, cefalea, artralgias, mialgias, hipoglucemia, diarrea, incremento en las transaminasas y anemia o trombocitopenia, o ambas.²²

Tratamiento antiinflamatorio

Corticosteroides

La respuesta inmunitaria desempeña un papel primordial en el desarrollo de la lesión pulmonar aguda y del SDRA por COVID-19. Los niveles elevados de citocinas proinflamatorias y otros biomarcadores inflamatorios son comunes en la enfermedad grave.²³ La evidencia clínica actual es limitada. En un estudio retrospectivo de un solo centro, que incluyó 201 pacientes con neumonía por COVID-19, Wu y col. observaron que el uso de metilprednisolona se correlacionó con una reducción de la mortalidad. El uso de corticoides puede no sólo no ser beneficioso, sino que se puede asociar a un incremento de la replicación y la diseminación virales,²⁴ sobre todo en la primera fase de la infección. Aunado a esto, hay que considerar que los resultados de los estudios disponibles hasta el momento no pueden proyectarse directamente hacia un beneficio en los pacientes con SDRA con COVID-19, debido a que metodológicamente se incluyen de manera general los pacientes con SDRA, los cuales pueden tener un origen pulmonar o extrapulmonar, que se puede asociar o no a una causa infecciosa.²⁵ Sin embargo, las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas sugieren el uso de corticoides en los pacientes críticamente enfermos, con necesidad de ventilación mecánica y de soporte de oxigenación extracorpórea, con disfunción orgánica o choque séptico.²⁶ La dosis recomendada de dexametasona es de 6 mg por vía intravenosa u oral durante 10 días, o una dosis equivalente de otro corticoide, p. ej., metilprednisolona a razón de 32 mg o prednisona en dosis de 40 mg.

Tratamiento inmunomodulador

En el SARS o el MERS se ha descrito la tormenta de citocinas como causa de las manifestaciones clínicas de gravedad y el pronóstico en la infección por SARS-

CoV-2, por lo que evitar su desarrollo e intensidad se propone como otra alternativa terapéutica. La evidencia clínica disponible es escasa.

Tocilizumab

Es un anticuerpo monoclonal recombinante usado principalmente como tratamiento para la artritis reumatoide y como parte del tratamiento del síndrome de liberación de citocinas tras la terapia de células T con receptor de antígeno quimérico. Este anticuerpo se une al receptor soluble y al receptor de membrana de la interleucina 6, bloqueando su actividad.²⁷ Las series de casos documentadas son de grupos de pacientes pequeños y con deficiencias metodológicas; sin embargo, los resultados sugieren una reducción de la mortalidad a los 28 días, en comparación con el placebo. Asimismo, en el estudio de Xu y col. hubo mejoría de los síntomas, de la oxigenación y radiográfica, y normalización de la temperatura y del recuento de linfocitos y de la proteína C reactiva.²⁸ El tocilizumab puede exacerbar las infecciones graves activas en el paciente con COVID-19, lo que contraindica su uso. Los efectos secundarios se asocian a infecciones de las vías respiratorias altas, cefalea, hipertensión y elevación de enzimas hepáticas, principalmente transaminasas. Asimismo, se han documentado complicaciones de la enfermedad diverticular y reacciones de hipersensibilidad. A pesar de la evidencia limitada, las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas sugieren su administración en conjunto con corticoides en los adultos hospitalizados que presentan rápida progresión y marcadores bioquímicos elevados de respuesta inflamatoria sistémica. Para el resto de los fármacos —sarilumab, anakinra, siltuximab o ruxolitinib— por el momento no se cuenta con evidencias que apoyen su uso.

Anticoagulación y tromboprolifaxis

El COVID-19 es una condición procoagulante que se acompaña de fenómenos microtrombóticos. Se ha observado un incremento de la mortalidad en los pacientes que además desarrollan trombosis de los vasos medianos o grandes, arteriales o venosos. Las evidencias sugieren que no hay diferencia en la mortalidad a 28 días entre quienes recibieron tromboprolifaxis y los que no; sin embargo, en los subgrupos analizados con dímero D documentado $> 3\ 000$ ng/mL la mortalidad a 28 días fue significativamente más baja en los pacientes tratados con heparina.²⁹ Las dosis recomendadas se determinan en relación con el índice de filtración glomerular con un punto de corte de 30 mL/min, sugiriendo el empleo de enoxaparina en dosis intermedia de 0.5 mg/kg/24 h y dosis anticoagulante de 0.75 mg/kg/24 h o 0.5 mg/kg/12 h, o 1 mg/kg/24 h en pacientes con tasas < 30 mL/min. En los pacientes con tasas de filtración glomerular > 30 mL/min se emplean dosis

intermedias de 1 mg/kg/24 h o dosis anticoagulante de 1.5 mg/kg/12 h o 1 mg/kg/12 h de manera subcutánea.³⁰

Ventilación mecánica en la infección por COVID-19

Pocas han sido las intervenciones médicas en el desarrollo de esta pandemia que han demostrado beneficios en el paciente con infección por SARS-CoV-2, de las cuales destacan tres en el manejo de la falla respiratoria aguda: el manejo avanzado de la vía aérea oportuno, la estrategia de ventilación protectora y la estrategia de decúbito prono en el paciente con SDRA severo, estrategia que incluso antes de la emergencia sanitaria ya había probado ser efectiva en el manejo del SDRA grave, independientemente de su etiología. Aun cuando no se ha documentado una estrategia universal para abordar al paciente con COVID-19, las sociedades de medicina crítica alrededor del mundo han hecho un esfuerzo por definir los criterios que establezcan los parámetros de la ventilación mecánica más apropiados.³¹ Se reconocen tres escenarios:

1. Paciente despierto con falla respiratoria aguda sin indicación para manejo avanzado de la vía aérea.
2. Paciente con ventilación mecánica sin necesidad de estrategia de decúbito prono.
3. Paciente con ventilación mecánica con necesidad de estrategia de pronación.

Las situaciones clínicas se describen a continuación:

1. Paciente despierto con falla respiratoria sin indicación para manejo avanzado de la vía aérea:
 - En el paciente adulto con COVID-19 que presenta falla respiratoria aguda hipoxémica a pesar del soporte respiratorio con dispositivos de bajo flujo se recomienda el uso de cánulas nasales de alto flujo sobre la ventilación mecánica no invasiva con presión positiva (NIPPV, por sus siglas en inglés). Nivel de evidencia BIIa.
 - En el paciente adulto con COVID-19 sin indicación para intubación endotraqueal, pero que presenta insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica y no se dispone de cánulas nasales de alto flujo, se sugiere realizar una prueba con NIPPV, estrechamente monitoreada. Nivel de evidencia BIIa.
 - En el paciente adulto con COVID-19 con hipoxemia persistente a pesar del incremento de los requerimientos de oxígeno suplementario, mediante dispositivos de bajo flujo, en quienes no cumplen criterios para el manejo avanzado de la vía aérea, se recomienda considerar una prueba

de posición en decúbito prono despierto para mejorar la oxigenación. Nivel de evidencia CIIa.

- No se recomienda el uso de la estrategia de pronación despierto como terapia de rescate para la hipoxemia refractaria para evitar la intubación. No se debe retrasar el manejo avanzado de la vía aérea si el paciente cumple con criterios universales para intubación, la cual se prefiere que sea electiva y no emergente. Nivel de evidencia AIII.

Las metas de oxigenación son inciertas; sin embargo, se recomienda un objetivo de saturación por oximetría de pulso entre 92 y 96%, considerando que el mantenimiento de saturaciones menores de 92% se asocia a un incremento de la mortalidad a 90 días y una tendencia hacia el aumento de la mortalidad a los 28 días. Asimismo, se observó que los pacientes con uso de cánulas nasales de alto flujo presentaron menos necesidad de manejo avanzado de la vía aérea, en comparación con la NIPPV, disminuyendo la mortalidad en la unidad de terapia intensiva.

2. Paciente con ventilación mecánica sin necesidad de estrategia de decúbito prono:

- Si el paciente amerita intubación, el procedimiento deberá ser realizado por un médico experimentado en un entorno apropiado, debido al mayor riesgo de exposición al virus SARS-CoV-2 durante el manejo avanzado de la vía aérea. Nivel de evidencia AIII.
- En los adultos que desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda se recomienda la estrategia de ventilación protectora:
 - Volumen corriente bajo, entre 4 y 8 mL/kg de peso corporal predicho, con un nivel de evidencia AIIa.
 - Presión de meseta < 30 cmH₂O. Nivel de evidencia AIIa.
 - Estrategia de flujo conservador, sobre una estrategia de flujo liberal. Nivel de evidencia BIIa.

3. Pacientes con ventilación mecánica con necesidad de estrategia de pronación:

- En los pacientes que desarrollan SDRA de moderado a severo se sugiere la estrategia de presión positiva al final de la espiración (PEEP) más alta, en lugar de una estrategia de PEEP más baja. Nivel de evidencia BIIa.
- En los pacientes con ventilación mecánica con COVID-19 que presentan hipoxemia refractaria, a pesar de la ventilación mecánica optimizada, se sugiere estrategia de pronación durante al menos 12 a 16 h por día. Nivel de evidencia BIIa.
- Se sugiere, a consideración del clínico, el empleo de bolos intermitentes de agentes bloqueadores neuromusculares o infusión continua de ellos para facilitar la ventilación pulmonar protectora. Nivel de evidencia BIIa.
- En caso de asincronías ventilatorias persistentes entre el paciente y el

ventilador o en caso de que el paciente requiera estrategia de posición en decúbito prono o se observe presión meseta persistentemente elevada, se sugiere el uso de infusión de bloqueadores neuromusculares durante un máximo de 48 h, siempre que el dolor y la ansiedad se puedan monitorear y controlar de manera adecuada. Nivel de evidencia BIII.

- Para los adultos con COVID-19 con ventilación mecánica que desarrollen SDRA de moderado a grave e hipoxemia persistente a pesar de la ventilación optimizada se sugieren como estrategias de rescate:
 - Usar maniobras de reclutamiento en lugar de no usar maniobras de reclutamiento. Nivel de evidencia CIIa.
 - Si se decide usar maniobras de reclutamiento, se sugiere no usar maniobras de reclutamiento que utilicen reclutamiento mediante PEEP escalonado o PEEP incremental. Nivel de evidencia AIIa.
 - Se sugiere el uso de un vasodilatador pulmonar inhalado como terapia de rescate; si no hay evidencia de una mejoría rápida en la oxigenación, el tratamiento debe ser reducido gradualmente. Nivel de evidencia CIII.
 - No se recomienda el uso rutinario de óxido nítrico inhalado. Nivel de evidencia AIIa.

Las recomendaciones aquí propuestas se basan en las guías para el tratamiento del paciente con COVID-19 del *National Health Institute*. La toma de decisiones en relación con las consideraciones clínicas del paciente se reservan al criterio clínico del médico, y su única función es proponer un manejo ventilatorio inicial para el paciente con falla respiratoria aguda secundaria a COVID-19; en ningún momento suplen la experiencia y el juicio clínico del médico, quien deberá realizar las intervenciones que considere pertinentes para lograr la estabilización del paciente.

CONCLUSIONES

- La característica respiratoria dominante de la infección por COVID-19 es el daño pulmonar con hipoxemia progresiva, lo que eventualmente conduce a un SDRA y a la muerte en la mayoría de los casos fatales por COVID-19.
- El curso temporal y la evolución de las alteraciones pulmonares en cuatro etapas morfológicas principales no difieren del SDRA clásico.
- Los pilares de tratamiento del paciente con COVID-19 y compromiso respiratorio grave son la anticoagulación, la inmunomodulación, los antiinflamatorios esteroides y el soporte ventilatorio mecánico. La utilidad de los

fármacos antivirales es limitada en el paciente con enfermedad activa y enfermedad grave.

REFERENCIAS

1. **Omori R, Matsuyama R, Nakata Y:** The age distribution of mortality from novel coronavirus disease (COVID-19) suggests no large difference of susceptibility by age. *Sci Rep* 2020;10(1):16642. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73777-8>.
2. **Álvarez Maldonado P, Hernández Ríos G, Ambríz Modragón JC et al.:** Características y mortalidad en pacientes mexicanos con COVID-19 y ventilación mecánica. *Gac Méd Méx* 2021;157(1):97-101. <https://doi.org/10.24875/GMM.20000568>.
3. **Ñamendys Silva SA, Gutiérrez Villaseñor A, Romero González JP:** Hospital mortality in mechanically-ventilated COVID-19 patients in Mexico. *Intens Care Med* 2020;46(11):2086-2088. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06256-3>.
4. **Ortiz Brizuela E, Villanueva Reza M, González Lara MF et al.:** Clinical and epidemiological characteristics of patients diagnosed with COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City: a prospective cohort study. *Rev Invest Clin* 2020;72(3):165-177. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000211>.
5. **Armstrong RA, Kane AD, Cook TM:** Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia* 2020;75(10):1340-1349. <https://doi.org/10.1111/anae.15201>.
6. **Bösmüller H, Matter M, Fend F et al.:** The pulmonary pathology of COVID-19. *Virchows Arch* 2021;478(1):137-150. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03053-1>.
7. **Pernazza A, Mancini M, Rullo E et al.:** Early histologic findings of pulmonary SARS-CoV-2 infection detected in a surgical specimen. *Virchows Arch* 2020;477(5):743-748. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02829-1>.
8. **Tian S, Hu W, Niu L et al.:** Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. *J Thorac Oncol* 2020;15(5):700-704. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.02.010>.
9. **Habashi NM, Camporota L, Gatto LA et al.:** Functional pathophysiology of SARS-CoV-2-induced acute lung injury and clinical implications. *J Appl Physiol* 1985;2021;130(3):877-891. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00742.2020>.
10. **Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M et al.:** COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(12):1299-1300. <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>.
11. **Hariri LP, North CM, Shih AR et al.:** Lung histopathology in coronavirus disease 2019 as compared with severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: a systematic review. *Chest* 2021;159(1):73-84. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.259>.
12. **Henkel M, Weikert T, Marston K et al.:** Lethal COVID-19: radiological-pathological correlation of the lungs. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(6):e200406. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200406>.
13. **Estella A, Garnacho Montero J:** From empiricism to scientific evidence in antiviral treatment in severe cases of coronavirus infection in times of epidemic. *Med Intensiva* 2020;44(8):509-512. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.009>.
14. **Chu CM, Cheng VC, Hung IF et al.:** Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004;59(3):252-256. <https://doi.org/10.1136/thorax.2003.012658>.

15. **Kim UJ, Won EJ, Kee SJ et al.:** Combination therapy with lopinavir/ritonavir, ribavirin and interferon- α for Middle East respiratory syndrome. *Antivir Ther* 2016;21(5):455-459. <https://doi.org/10.3851/IMP3002>.
16. **Cao B, Wang Y, Wen D et al.:** A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787-1799. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
17. **Brown AJ, Won JJ, Graham RL et al.:** Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019;169:104541. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104541>.
18. **Wang M, Cao R, Zhang L et al.:** Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020;30(3):269-271. <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>.
19. **Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE:** Remdesivir for the treatment of COVID-19—preliminary report. Reply. *N Engl J Med* 2020;383(10):994. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2022236>.
20. **Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2.** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacionde-la-aemps-acercadelcovid%e2%80%91119/tratamientosdisponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-porsars-cov-2/>.
21. **Morra ME, van Thanh L, Kamel MG et al.:** Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2018;28(3):e1977. <https://doi.org/10.1002/rmv.1977>.
22. **Zaragoza García F, Ibarra Lorente M:** Interferon beta as a therapy for multiple sclerosis. *Farm Hosp* 2002;26(5):294-301. <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-pdf-13118986>.
23. **Chen G, Wu D, Guo W et al.:** Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>,
24. **Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi Bee J et al.:** Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: an updated Cochrane Systematic Review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2020;48(2):e98-e106. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004093>.
25. **Villar J, Ferrando C, Martínez D et al.:** Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomized controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8(3):267-276. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).
26. **Infectious Diseases Society of America Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19.** Infectious Diseases Society of America 2021; Version 4.2.0. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>.
27. **García Roche A, Díaz Lagares C, Élez E et al.:** Cytokine release syndrome. Reviewing a new entity in the intensive care unit. *Med Intensiva* 2019;43(8):480-488. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2019.01.009>.
28. **Xu X, Han M, Li T et al.:** Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(20):10970-10975. <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>.
29. **Tang N, Bai H, Chen X et al.:** Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*

2020;18(5):1094-1099. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.

30. **Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C *et al.***: High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;18(7):1743-1746. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>.
31. COVID-19 Treatment Guidelines Panel: *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines*. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma en pacientes con COVID-19

*Alejandro Hernández Solís, Catalina Casillas Suárez,
María Angélica Ocampo Ocampo, César Guillermo Popoca Sánchez*

Al presentarse los primeros casos de COVID-19 en diciembre de 2019 y darse cuenta de la gravedad de la patología respiratoria, se pensó que el paciente con enfermedad pulmonar previa, en especial la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, tendría más riesgo, tanto de contagio como de gravedad, ya que ambas son enfermedades inflamatorias que derivan en el declive de la función pulmonar y presentan alteración en la respuesta inmunitaria de las vías respiratorias, presentando un escenario complicado para estos pacientes. Afortunadamente no fue así, o no parece ser así. Los pacientes con EPOC o asma no tienen un mayor riesgo de presentar la enfermedad; sin embargo, los pacientes con EPOC han presentado mayor mortalidad y mayor requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, así como un conjunto de recursos asistenciales, como apoyo nutricional y rehabilitación. La prevalencia de ambas enfermedades como comorbilidad de los pacientes con COVID-19 ha sido diversa según el país, aunque por lo general no ha sido alta. En Wuhan, China, en los primeros informes, en dos series de casos de diferentes autores no se presentó el asma como comorbilidad y la EPOC se apreció en 1.4% en una serie y en 4.6% en otra. En Italia se observó 4% de EPOC y el asma no se mencionó; por otro lado, en las series con un mayor número de pacientes se reportó el asma en 9% de los pacientes en EUA, específicamente una serie de Nueva York, y en Reino Unido en 14%; en cuanto a la EPOC, los casos fueron de 5.4 y 19%, respectivamente. España notificó en una serie pequeña 2.4% de casos de asma y 7.1% de EPOC.¹

En México la EPOC y el asma no aparecen en el grupo de las principales comorbilidades de los pacientes afectados por COVID-19. En una serie pequeña

publicada a principios de la pandemia se informó una frecuencia de 7.27% de EPOC, sin casos de asma, y casi 10% de casos de tabaquismo.² En general se ha presentado alrededor de 6% en la EPOC y menos de 1% en los casos de asma, aunque de acuerdo con la literatura internacional los casos relacionados con EPOC se presentaron con mayor gravedad, mayor requerimiento de ventilación mecánica asistida y desenlace fatal. En los pocos casos de asma la evolución fue favorable.

El 13 de abril 2021 se notificaron 2 477 729 casos y 228 537 defunciones; las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (17.25%), obesidad (14.31%), diabetes (13.29%) y tabaquismo (7.34%).³

Los estudios recientes muestran que los pacientes con EPOC tienen un riesgo cinco veces mayor de sufrir infecciones severas a causa de COVID-19, complicación que lleva a que los pacientes terminen en las unidades de cuidado intensivo y en ventilación mecánica. Los pacientes con EPOC también tienden a ser mayores y tener otras enfermedades que aumentan el riesgo de deterioro ante la infección por COVID-19.⁴

No obstante, las estadísticas pueden evidenciar un subregistro que ya existía y que se ha venido arrastrando desde hace décadas en ambas patologías, pero que se acentuó por las necesidades de reconversión hospitalaria hacia la infección por COVID-19 de los principales centros de atención de enfermedades respiratorias. Esta situación puede ser una de las causas de que no se hayan presentado como las afecciones con más predisposición a la enfermedad.

Por otro lado, una de las mayores preocupaciones ante estos pacientes es, como se mencionó, la falta de detección o subregistro; asimismo, la falta de seguimiento puntual de la patología, con la posibilidad de deterioro en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes ya diagnosticados.

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La EPOC es la tercera causa de muerte a nivel mundial, según los datos de la Organización Mundial de la Salud, y la cuarta en México.⁵ Es una afección respiratoria prevenible y tratable, caracterizada por la limitación persistente al flujo del aire, debida a anomalías de las vías respiratorias o alveolares, generalmente causadas por inflamación secundaria a la exposición significativa a partículas, gases o partículas irritantes de los pulmones.^{6,7} Tiene una alta morbimortalidad y afecta a los hombres y a las mujeres sin predominio de sexo. Se estima que aproximadamente 10% de las personas de 40 años de edad o más tienen EPOC, aunque la prevalencia varía según el país y aumenta con la edad, generando una mala calidad de vida, incapacidad y pérdida de años de vida.⁸ En México afecta a 8% de

la población general y a 20% de la población con factores de riesgo, como tabaquismo o exposición a la biomasa.

Los síntomas más frecuentes son tos, expectoración, disnea y fatiga; el diagnóstico se realiza con base en el cuadro clínico o antecedentes de exposición a factores de riesgo, y se corrobora con una espirometría con reto de broncodilatación. La inflamación crónica causa cambios estructurales, estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas y en ocasiones destrucción del parénquima pulmonar. Una pérdida de las vías respiratorias pequeñas puede contribuir a la limitación del flujo del aire y la disfunción mucociliar, un rasgo característico de la enfermedad.^{6,7}

Los cambios patológicos se encuentran en las vías respiratorias, el parénquima y la vasculatura pulmonar. En las vías respiratorias se observa inflamación crónica, aumento de las células caliciformes, hipertrofia de las glándulas mucosas y en ocasiones colapso de las vías respiratorias por destrucción de la pared alveolar. La inflamación crónica se caracteriza por linfocitos T CD8, neutrófilos y monocitos/macrófagos. En el parénquima pulmonar puede existir enfisema y la vasculatura pulmonar muestra hiperplasia de la íntima e hipertrofia/hiperplasia del músculo liso, secundaria a la vasoconstricción hipóxica crónica de las arterias pulmonares.⁸

El factor de riesgo más importante para la EPOC es el tabaquismo, pero la exposición a la biomasa es otro de los principales factores de riesgo. La cantidad de exposición a cualquiera de los anteriores contribuirá a la gravedad de la enfermedad; en la mayoría de los casos la dosis de exposición está en relación directa con la gravedad de la enfermedad;⁹ sin embargo, habrá quienes desarrollen la enfermedad aun con una baja exposición, explicada por otros factores asociados, como la susceptibilidad genética y la ocupación, entre otros. A la contaminación ambiental se le atribuye 20% de las muertes por EPOC sin registro de tabaquismo. Dado que la única intervención que ha demostrado mejoría en la sobrevida es el cese del tabaquismo, la consejería y el apoyo para suprimirlo son parte fundamental de la terapia no farmacológica.

Los tres síntomas más comunes son disnea, tos y expectoración; generalmente los de inicio son la disnea de esfuerzo y la fatiga; otros síntomas pueden incluir opresión torácica y sibilancias.⁶ En la disnea hay disminución de la actividad física con desacondicionamiento muscular, que a su vez genera mayor disnea, por lo que es un círculo vicioso en el que cada vez habrá mayor presencia de ambas situaciones. Los síntomas son progresivos, hay variabilidad en cuanto a la intensidad y en general son más intensos por la mañana; sin embargo, puede haber síntomas nocturnos, como despertares, lo cual indica una mayor gravedad. Con la limitación de la actividad física los pacientes pueden presentar aumento de peso, aunque también puede ser lo contrario; estos casos se asocian a un peor pronóstico, por enfermedad más grave. Asimismo, se puede asociar depresión o ansiedad.

En la exploración física se encuentran diversos datos, de acuerdo con la severidad del caso, que pueden incluir disminución de los ruidos respiratorios, sibilancias, aumento del diámetro anteroposterior del tórax, disminución de la amplexión y la amplexación, conformando o no un síndrome de rarefacción pulmonar, así como cianosis. Hay que estar atentos a la historia de exposición a factores de riesgo y a la carga genética de cada individuo, ya que puede estar presente la enfermedad y el paciente no manifestar síntomas ni datos a la exploración física; de no detectar el riesgo y por lo tanto no solicitar una espirometría, estaremos dejando sin atención precoz a un grupo de pacientes.

El paciente puede adoptar posturas para aliviar la disnea, como inclinarse hacia adelante con los brazos extendidos, dejando el peso en las palmas de las manos o los codos, espirar a través de los labios fruncidos o llevar a cabo la respiración paradójica en los casos avanzados; asimismo, cuando hay hipercapnia grave se observa asterixis y en los casos que cursan con insuficiencia cardíaca derecha se aprecia hepatomegalia. La distensión de las venas del cuello durante la espiración se observa por aumento de la presión intratorácica.⁷

La espirometría, con reto de broncodilatación, es el estudio indicado para determinar si existe limitación del flujo de aire irreversible o no totalmente reversible al broncodilatador, que es la característica definitoria de la enfermedad.

En este estudio los valores que interesan son la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1); la relación VEF_1/CVF determina si hay limitación del flujo del aire.^{7,10}

Las directrices de la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) marcan como diagnóstico de la EPOC la relación de VEF_1/CVF después del broncodilatador < 0.7 ; aunque muchos autores defienden el uso del límite inferior de la normalidad del quinto percentil, hay estudios que demuestran que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre usar uno u otro.⁶

La radiografía de tórax y la tomografía computarizada no se requieren para el diagnóstico; sin embargo, pueden ser auxiliares para excluir los diagnósticos diferenciales o en la búsqueda de comorbilidades y complicaciones.⁷

Por lo tanto, el diagnóstico se realiza en presencia o en ausencia de síntomas compatibles, antecedentes de exposición a los factores de riesgo e historia familiar, y una relación VEF_1/CVF de 0.7 o menos después de la broncodilatación, a través de la espirometría.

Entre los diagnósticos diferenciales siempre hay que considerar la insuficiencia cardíaca, la enfermedad pulmonar intersticial, la enfermedad tromboembólica, el asma, las bronquiectasias, la tuberculosis, la bronquiolitis constrictiva y la panbronquiolitis difusa.⁷

La estadificación de la enfermedad se realiza en diversos ejes; se toma en cuenta el VEF_1 , expresado como un porcentaje del predicho, aunque este parámetro no refleja por sí sólo la gravedad de los síntomas, la sobrevida ni los requerimien-

tos farmacológicos, por lo que se deben tomar otros aspectos de la enfermedad, como los síntomas, especialmente la disnea, evaluada con la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC, por sus siglas en inglés) o el cuestionario de calidad de vida más el historial de exacerbaciones en el año previo.^{6,7}

Teniendo en cuenta estos últimos tres parámetros se lleva a cabo la estadificación, sin dejar de ver la gravedad mediante la espirometría, aunque no entra en la clasificación por cuadrantes. Es una evaluación multidimensional. La GOLD recomienda la espirometría para el seguimiento, principalmente la vigilancia de la caída del VEF₁; asimismo, es de gran valor para la toma de decisiones al planear la reducción pulmonar o el trasplante.⁷

El índice BODE es otro sistema de evaluación de la gravedad y el pronóstico, que se calcula con el índice de masa corporal, la obstrucción de las vías respiratorias (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [VEF₁]), la disnea (con la escala del mMRC) y la capacidad de ejercicio, medida a través de la prueba de caminata de seis minutos.¹¹

La estrategia marcada por diversas guías, especialmente la guía GOLD y la guía mexicana de la EPOC, está basada en la individualización del paciente de acuerdo con la sintomatología y el riesgo de exacerbaciones.¹²

Inicialmente a todas las personas que fuman se les debe recomendar dejar de fumar. Los objetivos de la terapia son la reducción de los síntomas y el riesgo de exacerbaciones, con lo que se involucra una disminución de la pérdida de la función pulmonar.

El tratamiento puede ser farmacológico y no farmacológico, y ambos tienen el objetivo de aliviar los síntomas del paciente, disminuir las exacerbaciones y mejorar y preservar la función pulmonar y la calidad de vida del paciente; debe ser guiado inicialmente por la gravedad de la enfermedad, evaluada por la escala propuesta por la GOLD,⁶ el índice BODE o alguna de las otras clasificaciones; en las visitas subsecuentes se va ajustando el manejo de acuerdo con la respuesta inicial.¹¹ La base del tratamiento son los broncodilatadores inhalados, del grupo de los agonistas betaadrenérgicos o de los antagonistas muscarínicos. Asimismo, se pueden agregar glucocorticoides inhalados.

El tratamiento no farmacológico incluye dejar de fumar y la rehabilitación en todos los estadios clínicos.

Otro aspecto importante a considerar en la EPOC son las comorbilidades, que incluyen enfermedad cardiovascular, cáncer de pulmón, osteoporosis, síndrome metabólico, diabetes, debilidad musculoesquelética, ansiedad y depresión, entre otras. Muchas de ellas están relacionadas con el mismo factor de riesgo: el tabaquismo.⁶

La exacerbación de la EPOC es un evento agudo caracterizado por un empeoramiento de los síntomas respiratorios, más allá de las variaciones normales del

día a día, que conduce a un cambio en la medicación; es decir, los síntomas de la EPOC no son iguales todos los días, pues habrá días buenos y cambios según el clima, las actividades, la exposición a diversos factores e incluso la dieta, y otros no tan buenos; sin embargo, no llevan al paciente a un cambio de la medicación o al uso de antimicrobianos. Las exacerbaciones suelen ser precipitadas por una infección (viral o bacteriana) que requiere asistencia médica ambulatoria u hospitalaria para su manejo, que habitualmente requiere cambio en el tratamiento habitual y el uso de esteroides sistémicos e incluso antimicrobianos.

La dificultad respiratoria grave en un paciente con EPOC puede ser secundaria a una exacerbación de esta enfermedad o a un proceso comórbido, como síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca descompensada, embolia pulmonar, neumonía, neumotórax o sepsis.⁷ Hasta 80% de la exacerbaciones de la EPOC pueden ser tratadas de forma ambulatoria; sin embargo, se debe valorar de forma adecuada, tomando en cuenta los siguientes criterios para decidir la hospitalización.⁷

- Respuesta inadecuada al manejo ambulatorio inicial.
- Inicio de nuevos signos.
- Aumento marcado de la intensidad de los síntomas, con respecto al valor inicial.
- EPOC subyacente grave: $VEF_1 < 50\%$.
- Antecedente de exacerbaciones frecuentes u hospitalización previa por exacerbación.
- Comorbilidades graves, como neumonía, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, insuficiencia renal o insuficiencia hepática.
- Fragilidad.
- Apoyo domiciliario insuficiente.

El tratamiento domiciliario de las exacerbaciones incluye el cambio o la intensificación de los broncodilatadores y los glucocorticoides orales; los antibióticos se agregan de acuerdo con las características individuales; sin embargo, se recomiendan en la exacerbación moderada o grave, definida por tener dos de los tres síntomas cardinales: aumento de la disnea, incremento de la expectoración o elevación de la purulencia del esputo.⁷

De forma general, y no menos importante, se brinda consejería y apoyo para dejar de fumar, valoración y soporte nutricional y oxígeno suplementario, con el objetivo de mantener una saturación de 88 a 92%.^{6,7}

La trombopprofilaxis por el aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Para prevenir las exacerbaciones se recomienda la vacunación contra el virus de la influenza estacional, el COVID-19 y el neumococo.^{6,7} La terapia con macrólidos profilácticos no está indicada de forma rutinaria; sin embargo, en los pa-

cientes con EPOC grave que presentan exacerbaciones frecuentes (dos o más por año) a pesar del tratamiento médico óptimo es posible disminuir estos episodios. El más utilizado es la azitromicina en dosis de 250 mg al día o de 250 a 500 mg tres veces por semana; el beneficio se atribuye a su efecto inmunomodulador.¹³

El moxifloxacino también ha demostrado eficacia para prevenir las exacerbaciones; la dosis es de 400 mg durante cinco días cada ocho semanas, durante seis ciclos. Se observó un mayor éxito en los pacientes que cursaban con expectoración purulenta.¹⁴

La conjunción de la EPOC y la enfermedad por COVID-19 hace que los pacientes presenten mayor probabilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, requieran ventilación mecánica o mueran.

Las guías de la GOLD⁶ recomienda que los pacientes con EPOC que tengan síntomas respiratorios nuevos o que empeoren, fiebre y cualquier otro síntoma posible relacionado con COVID-19 se sometan a pruebas de detección de la enfermedad respiratoria aguda grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), incluso si los síntomas son leves. Los pacientes de 50 años de edad o más tienen más probabilidad de requerir oxígeno suplementario y ventilación no invasiva, pero menos probabilidad de recibir ventilación mecánica invasiva o cuidados críticos, en comparación con los pacientes sin una condición respiratoria. La mortalidad en este grupo fue mayor de 40%.¹⁵

Las organizaciones respiratorias nacionales e internacionales indican que los pacientes mantengan su tratamiento habitual y que actualmente no hay pruebas para recomendar la evitación de los corticosteroides.

El consejo de Reino Unido también recomienda que el paciente que ya inició el manejo con corticosteroide inhalado continúe con él.

Los pacientes que requieren oxígeno suplementario deben continuar el mismo esquema recomendado.

Las exacerbaciones deben ser manejadas de forma individualizada, evitando la prescripción anticipada de antibióticos y corticosteroides.⁹

En los pacientes con COVID-19 con antecedente de tabaquismo existe evidencia de un aumento del riesgo de presentar infección sintomática, enfermedad más grave y muerte.⁹

Las personas que fuman tabaco también pueden tener un mayor riesgo de contraer la enfermedad. Así como ocurre en el caso de los pacientes con EPOC y asma, en los que fumar daña los pulmones y las vías respiratorias, debilitando la respuesta inmunitaria, lo mismo ocurre en las personas expuestas al humo de segunda mano; por otro lado, los movimientos repetitivos de la mano a la boca aumentan el riesgo de contagio. Lo mismo aplica para las otras formas de consumo de tabaco, incluido el vapeo.

En el contexto de la pandemia las guías de la GOLD recomiendan que durante los periodos de alta prevalencia de COVID-19 la espirometría se restrinja a los

pacientes que requieren un diagnóstico urgente o la evaluación de la función pulmonar antes de procedimientos intervencionistas o cirugía por el riesgo de contagio. En cuanto a la rehabilitación de pacientes con EPOC que cursaron con COVID-19, diversas organizaciones hacen hincapié en que es indispensable, por lo que los pacientes deben recibir adiestramiento en cuanto a ejercicios de reacondicionamiento físico y pulmonar.

Se ha identificado desnutrición relacionada con la EPOC en 30 a 60% de los pacientes hospitalizados. La incidencia de desnutrición depende de la gravedad de la enfermedad. De 20 a 50% de los pacientes pesan menos de 90% del peso corporal ideal y se consideran por debajo del peso normal. Entre los pacientes con un VEF_1 de menos de 35% del previsto, 50% padecían desnutrición; la gravedad de la obstrucción de las vías respiratorias se correlaciona con el riesgo de desnutrición.

La prevalencia de caquexia es de aproximadamente 5% en la EPOC y se correlaciona con el VEF_1 y la puntuación de disnea del mMRC. El metabolismo basal en los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada no sigue la disminución esperada relacionada con la edad. Son hipermetabólicos, debido quizá al aumento del trabajo respiratorio; pueden tener un aumento de 10 veces en el gasto energético diario de los músculos respiratorios.

La desnutrición en la EPOC es un problema complejo y multifactorial, debido a la interacción de la inflamación sistémica que conduce a la caquexia, la disminución de la nutrición por una ingesta inadecuada y la reducción de la tolerancia al ejercicio debido a la sarcopenia y la disnea. La desnutrición no explica por completo la pérdida de la función muscular que se observa en los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. La caquexia incorpora una pérdida de peso > 5% en los últimos 12 meses, además de tres de los cinco criterios:

1. Disminución de la fuerza muscular.
2. Fatiga.
3. Anorexia.
4. Índice de masa libre de grasa bajo.
5. Evidencia de aumento de los marcadores inflamatorios.

La caquexia pulmonar se refiere a la pérdida de masa corporal libre de grasa en los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada.

Cualquier afección inflamatoria crónica puede contribuir a la pérdida de peso, especialmente en los pacientes que también son hipermetabólicos. Se han estudiado ciertas citocinas como la posible causa de los síndromes de desgaste asociados a enfermedades, como el factor de necrosis tumoral alfa, cuyos niveles séricos se correlacionan con la pérdida de peso en los pacientes con EPOC. Si se combinan estas alteraciones con las presentes en COVID-19, la pérdida ponderal es muy importante, por lo que será indispensable un control nutricional.

Por último, los glucocorticoides, que se utilizan con frecuencia para tratar las exacerbaciones de la EPOC y son parte del manejo del COVID-19, desempeñan un papel importante en los síndromes de emaciación al inhibir la síntesis de proteínas y promover el catabolismo. La miopatía inducida por glucocorticoides está relacionada con la dosis; una cantidad > 60 mg/día provoca reducción de la fuerza de los músculos respiratorios.

Los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada deben ser monitoreados para la detección de caquexia pulmonar o la pérdida de peso aproximadamente cada 6 a 12 meses. Además del buen control de la EPOC, que disminuirá el riesgo de desnutrición, habrá que instituir intervenciones nutricionales apoyadas por un experto.¹⁶

ASMA

El asma es una enfermedad crónica, frecuente, potencialmente causada por la inflamación crónica de la vía aérea, con limitación variable del flujo aéreo espiratorio e hiperreactividad bronquial, es heterogénea, con variabilidad de la intensidad en el tiempo. Provoca limitación de la actividad física, y las exacerbaciones pueden requerir atención médica urgente, e incluso pueden ser fatales.¹⁷ Esta afección es responsable de una considerable carga económica para los pacientes, los familiares y la comunidad. Puede ser tratada con efectividad, de modo que la mayoría de los pacientes logren un buen control con la terapia adecuada.

Los síntomas son disnea, tos, opresión en el pecho, sibilancias y fatiga, que pueden ser desencadenados por múltiples causas, como los factores ambientales, los alérgenos, la actividad física, los cambios del clima y las emociones.

Durante la exploración física es posible encontrar datos del tórax dentro de la normalidad; sin embargo, son frecuentes las sibilancias en el momento de la auscultación, especialmente en la espiración forzada.

El diagnóstico se realiza con una espirometría. Al menos una vez durante el proceso de diagnóstico el cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada está por debajo del límite inferior de lo normal —de 0.75 a 0.80 en los adultos y de 0.85 en los niños— o el VEF₁ aumenta > 200 mL y > 12% del valor inicial (o en los niños aumenta > 12% del valor teórico) después de inhalar un broncodilatador. Es lo que se denomina reversibilidad con broncodilatador. También se considera la variabilidad diurna media diaria del flujo espiratorio máximo > 10% en los adultos y > 13% en los niños si el VEF₁ aumenta más de 12% y en 200 mL con respecto al valor de referencia, después de cuatro semanas de tratamiento antiinflamatorio. Podría no observarse la reversibilidad. Ante una alta sospecha se pueden realizar pruebas de provocación bronquial.

El asma se asocia a la inflamación crónica de las vías respiratorias, que puede progresar y causar cambios estructurales permanentes en la pared de las vías respiratorias, asociados a la obstrucción irreversible del flujo de aire, lo que se denomina remodelamiento de la vía aérea. Sin embargo, en algunos pacientes la inflamación de las vías respiratorias puede persistir hasta la vejez sin un cambio permanente en la función pulmonar. El remodelamiento se presenta en las personas con enfermedad grave de larga duración o antecedentes de exacerbaciones recurrentes del asma grave.^{18,19}

La inflamación crónica de las vías respiratorias en el asma provoca hiperreactividad, que se manifiesta como una constricción del músculo liso que se desencadena con facilidad y generalmente es de alta intensidad y con células inflamatorias, predominantemente eosinófilos. Al disminuir o suprimir la inflamación crónica con glucocorticoides inhalados o incluso con agentes biológicos se puede reducir la hiperreactividad bronquial.

El asma infantil se clasifica como intermitente o leve persistente, en general mediante la evaluación del deterioro actual de la función y el riesgo de exacerbaciones futuras; este último se basa en el número de exacerbaciones graves durante el último año.¹⁸

Asimismo, en los síntomas notificados durante el día y la noche, la limitación del ejercicio durante las dos o cuatro semanas anteriores, los valores actuales del flujo espiratorio máximo o del VEF₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada) y el número de exacerbaciones que requirieron glucocorticoides orales en el año pasado.

Los pacientes con asma persistente intermitente o leve pueden tener exacerbaciones graves y potencialmente mortales, incluso si sus síntomas son generalmente leves e infrecuentes. Las terapias no farmacológicas para el asma intermitente y persistente leve son componentes esenciales del tratamiento e incluyen la prevención de los factores desencadenantes y la educación del paciente.

El control del asma es el grado en el que se observan los efectos del asma en el paciente o que han sido reducidos o eliminados por el tratamiento, y eso integra el control de los síntomas y los factores de riesgo para una evolución desfavorable a futuro, específicamente las exacerbaciones.

En 2013, en México, las exacerbaciones del asma originaron 25 630 hospitalizaciones, que corresponden a 20% de las causadas por enfermedades respiratorias, las cuales implicaron 14.5 fallecimientos por cada 100 000 casos de asma. Los cuatro ejes del tratamiento del asma son la educación del paciente, el control de los factores desencadenantes, el seguimiento de los cambios en los síntomas o la función pulmonar, y la terapia farmacológica. Los objetivos básicos son lograr el control de los síntomas y, por otro lado, disminuir el riesgo de exacerbaciones, de pérdida de la función pulmonar y de los efectos adversos de los medicamentos.²⁰

El tratamiento regular con glucocorticoides inhalados reduce la frecuencia de los síntomas, mejora la calidad de vida en general y reduce el riesgo de exacerbaciones graves en los pacientes.^{21,22} Entre 35 y 40% de los pacientes pueden no experimentar una mejoría en el control del asma. El grado de inflamación eosinofílica de las vías respiratorias puede influir en ello.²³

En algunos estudios, los pacientes con asma leve que fuman cigarrillos parecen relativamente resistentes a los efectos de los glucocorticoides inhalados en dosis bajas.²⁴

Los antagonistas del receptor de leucotrienos inhiben competitivamente la acción de los cisteinil leucotrienos (C4, D4 y E4) y son opciones para el asma leve persistente,²⁵ específicamente entre los que cursan con rinitis crónica, cuando el broncoespasmo es inducido por el ejercicio, y en los pacientes con asma y enfermedad respiratoria agravada por Aspirina®.

El nivel de control del asma debe ser evaluado en cada visita médica y se debe basar en cuestionarios validados, como la prueba de control del asma y el cuestionario de control del asma, la función pulmonar actual y el nivel de riesgo del paciente de sufrir exacerbaciones futuras del asma; si el asma no es bien controlada con la terapia inicial se debe revisar con detalle la técnica de medicación y la adherencia, junto con la evitación de los factores desencadenantes. Es necesario abordar las complicaciones médicas, como la rinosinusitis crónica, el reflujo gastroesofágico, la obesidad y, por supuesto, el tabaquismo. Si el control deficiente persiste a pesar de estas intervenciones, la terapia debe pasar al siguiente nivel. El paciente debe ser reevaluado en dos a seis semanas después de un cambio en la terapia. Asimismo, se va evaluando la reducción de la intensidad en el tratamiento, lo cual es más importante cuando se están utilizando dosis de moderadas a altas de glucocorticoides inhalados.

En las agudizaciones de las enfermedades obstructivas, en las que el paciente requiere hospitalización, hay que utilizar broncodilatadores de acción corta tanto del grupo β_2 adrenérgicos como del anticolinérgico. La vía más adecuada consiste en el nebulizador; sin embargo, en el contexto de la pandemia por COVID-19 sólo podrá utilizarse el nebulizador cuando la habitación del paciente cuente con ventilación de presión negativa, ya que se promueve la generación de aerosoles; si esto no es así, es preferible utilizar el inhalador de dosis medida preferentemente con aerocámara. El tratamiento en ocasiones requiere tres ciclos con intervalos de 20 a 30 min.

En raras ocasiones el paciente no tolera los broncodilatadores inhalados (por tos excesiva), pero se puede utilizar la vía parenteral para aplicar epinefrina subcutánea (de 0.3 a 0.5 mg cada 20 min, tres dosis) o terbutalina subcutánea (0.25 mg cada 20 min, tres dosis). Por ambas vías es importante estar pendiente de los efectos secundarios, como taquicardia, temblores e hipocalcemia. El tratamiento en aerosol con dosis elevadas de agonistas β_2 (salbutamol) puede producir diver-

Los efectos secundarios, como taquicardia, temblores, hiperglucemia y disminución de las concentraciones séricas de potasio, magnesio y fósforo. La isquemia cardíaca es poco frecuente; sin embargo, hay que estar pendiente.²⁶

Los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio) sólo proporcionan beneficios marginales en el asma aguda y su uso se limita al tratamiento combinado con agonistas β_2 de acción corta para reagudizaciones y sólo durante las tres a cuatro primeras horas del tratamiento. En el asma aguda la dosis es de 0.5 mg (se puede mezclar con salbutamol en el nebulizador) cada 20 min, en tres dosis, y después a demanda, o bien ocho descargas (18 μg por descarga) mediante inhalador de dosis medida cada 20 min a demanda, durante un máximo de tres horas. La absorción sistémica es mínima y existe un escaso riesgo de aparición de efectos secundarios adversos anticolinérgicos.

Los corticosteroides constituyen un elemento básico en el tratamiento del asma aguda y crónica. En el asma aguda la mayoría de las pruebas muestran que los corticosteroides aceleran la velocidad de resolución y disminuyen el riesgo de recaída. Se emplea prednisona en dosis de 100 mg al día o dosis equivalentes de otros corticosteroides. Un ciclo de 10 días se puede suspender bruscamente, sin necesidad de una reducción paulatina de la dosis.²⁷

El *National Asthma Education Program* recomienda los corticosteroides en todos los pacientes con una reagudización por asma que no mostraron una respuesta satisfactoria después de uno o dos tratamientos con broncodilatadores. Los corticosteroides orales incluyen la prednisona en dosis de 40 a 80 mg al día por vía oral o la metilprednisolona intravenosa en una o dos dosis, manteniendo el tratamiento hasta que se resuelva el caso. El tratamiento con corticosteroides inhalados puede ser instaurado en cualquier momento durante el tratamiento de la reagudización asmática y mantenido una vez que se han suspendido los corticosteroides sistémicos para disminuir el riesgo de recaídas.²⁸

El asma no ha demostrado ser un factor de riesgo para adquirir la enfermedad por COVID-19 ni para que se presente con mayor gravedad o muerte, probablemente que no se presente así es debido a las recomendaciones de mantener el tratamiento establecido y un buen control del asma; por el contrario, el asma mal controlada puede derivar en complicaciones y ha demostrado una tasa mayor de intubación, así como el aumento del tiempo de ventilación mecánica en los adultos; por lo tanto, la recomendación principal es evitar la exposición al virus SARS CoV-2 y seguir tomando los medicamentos indicados como terapia de mantenimiento, incluidos los corticosteroides inhalados y orales, y la terapia biológica.

La Iniciativa Global para el Asma sugiere que a todos los pacientes se les entregue un plan de acción por escrito, indicándoles cómo reconocer el empeoramiento del asma, cómo aumentar los medicamentos de alivio y control, y cuándo buscar ayuda médica.²⁶ Igual que la GOLD, la Iniciativa Global para el Asma advierte que se deben evitar los nebulizadores por la misma razón, que es el riesgo

de transmisión de partículas virales respiratorias, y que se puede usar un inhalador de dosis medida presurizado y un espaciador con boquilla o mascarilla facial ajustada.

La broncoscopia y la mayoría de las pruebas de función pulmonar, como la espirometría, sólo se deben realizar en casos urgentes y si los resultados tendrán un impacto directo en la atención del paciente.

Los pacientes deben tener un suministro suficiente de medicamentos en casa, sin almacenarlos. Los pacientes no deben compartir inhaladores o espaciadores con otras personas. Dejar de fumar debe ser una prioridad ante el asma.

Los pacientes con asma que sufren COVID-19 pueden compartir síntomas, como tos, disnea y sibilancias, por lo que habrá que realizar un estudio cuidadoso para diferenciarlos, apoyándose en los antecedentes y la presencia de otras manifestaciones, como la anosmia, la disgeusia, la fiebre o la fatiga. No se ha observado un riesgo independiente para la intubación; sin embargo, pueden desarrollar mayor gravedad y es más probable que requieran cuidados intensivos, ventilación no invasiva y oxígeno. Los pacientes que cursan con asma grave tienen mayor mortalidad. En las exacerbaciones se deben seguir las mismas indicaciones del empleo de esteroides sistémicos; el retraso en su inicio podría ser grave.

REFERENCIAS

1. **García Pachón E, Zamora Molina L, Soler Sempere MJ et al.**: Asma y EPOC en pacientes hospitalizados por COVID-19. *Arch Bronconeumol* 2020;56(9):604-606. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.05.007>.
2. **Suárez V, Suárez Quezada M, Oros Ruiz S et al.**: Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020. *Rev Clin Esp* 2020;220(8):463-471. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.05.007>.
3. **Ghilaridi A, Ruiz Mercado I, Navarrete A et al.**: *Plataforma de información geográfica de la UNAM sobre COVID-19 en México*. <https://covid19.ciga.unam.mx/pages/equipo>.
4. BMJ Best Practices: *Management of coexisting conditions in the context of COVID-19*. <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000190>.
5. Organización Mundial de la Salud: *Las 10 principales causas de defunción*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2020 report*. <https://goldcopd.org/>
7. **Han MLK, Dransfield MT, Martínez FJ**: *Chronic obstructive pulmonary disease: definition, clinical manifestations, diagnosis and staging*. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-obstructive-pulmonary-disease-definition-clinical-manifestations-diagnosis-and-staging/contributors>.
8. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators: Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Respir Med* 2017;5(9):691-706. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30291-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30291-2).

- 1016/S2213-2600(17)30293-X.
9. **Dewan NA, Raffique S, Kanwar B et al.:** Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117(3):662-671. <https://doi.org/10.1378/chest.117.3.662>.
 10. **Bhatt SP, Balte PP, Schwartz JE et al.:** Discriminative accuracy of FEV1:FVC thresholds for COPD-related hospitalization and mortality. *JAMA* 2019;321(24):2438-2447. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.7233>.
 11. **Celli BR, Cote CG, Marín JM et al.:** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10):1005-1012. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021322>.
 12. **Vázquez García JC, Hernández Zenteno RJ, Pérez Padilla JR et al.:** Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Neumol Cir Torax* 2019;78(Suppl:1):4-76. <https://doi.org/10.35366/NTS191A>.
 13. **Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos Bourboulis EJ et al.:** Azithromycin: mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther* 2014;143(2):225-245. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.03.003>.
 14. **Sethi S, Jones PW, Theron MS et al.:** Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010;11(1):10. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-10>.
 15. **Biswas M, Rahaman S, Biswas TK et al.:** Association of sex, age, and comorbidities with mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Intervirology* 2020;1-12. <https://doi.org/10.1159/000512592>.
 16. **Alcolea Batres S, Villamor León J, Álvarez Sala R:** *Arch Bronconeumol* 2007;43(5):283-288. <https://doi.org/10.1157/13101956>.
 17. National Asthma Education and Prevention Program, Expert Panel report III: *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007 (NIH publication N° 08-4051). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.
 18. **Limb SL, Brown KC, Wood RA et al.:** Irreversible lung function deficits in young adults with a history of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1213-1219. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2005.09.024>.
 19. Global Initiative for Asthma (GINA): *Global strategy for asthma management and prevention*. <https://ginasthma.org/>.
 20. Guía mexicana del asma. *Neumol Cir Tórax* 2017;76(Supl 1):s1-s136. <https://www.medicographic.com/pdfs/neumo/nt-2017/nts171a.pdf>.
 21. **Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW et al.:** Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-1076. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12891-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12891-7).
 22. **Szeffler SJ, Martín RJ, King TS et al.:** Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):410-418. <https://doi.org/10.1067/mai.2002.122635>.
 23. **Tomlinson JE, McMahon AD, Chaudhuri R et al.:** Efficacy of low and high dose inhaled corticosteroid in smokers versus non-smokers with mild asthma. *Thorax* 2005;60(4):282-287. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.033688>.
 24. **Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ et al.:** Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(8):783-790. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1746OC>.
 25. *Guía para pacientes de GINA*. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/02/GINA->

Patient-Guide-SPANISH-copy.pdf.

26. **O'Byrne PM, Lamm CJ, Busse WW *et al.***: The effects of inhaled budesonide on lung function in smokers and nonsmokers with mild persistent asthma. *Chest* 2009;136(6):1514-1520. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1049>.
27. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report III: *Guidelines for the diagnosis and management of asthma*. Bethesda, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. NIH publication N° 08-4051. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm.
28. *Programa Nacional de Educación y Prevención del Asma (NAEPP)*. <https://www.nhlbi.nih.gov/science/national-asthma-education-and-prevention-program-naepp>.

Diagnóstico por imagen de enfermedad respiratoria aguda por SARS-CoV-2

*Alejandro Hernández Solís, Omar Muñoz Miranda,
María Berenice Torres Rojas*

Entre los estudios de imagen útiles para la valoración inicial del paciente con infección por SARS-CoV-2 se cuenta con la radiografía de tórax. Hay que recordar que los rayos X de tórax son económicos, accesibles, de fácil operación e inclusive portátiles. Una radiografía de tórax inicial ayuda no sólo a detectar las características de neumonía, sino también a proporcionar un diagnóstico alternativo. Por ello las imágenes de tórax asumen un papel fundamental en la clasificación y el tratamiento de los pacientes con neumonía por COVID-19 confirmada o sospechada.¹

Los diferentes hallazgos en las radiografías de tórax siguen siendo difíciles de interpretar, debido a la utilización de terminología imprecisa y no estandarizada, como “neumonía”, “infiltrados”, “opacidades en parches” y “opacidades irregulares”.^{2,3}

Los hallazgos comunes en la neumonía por COVID-19 incluyen opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones, por lo regular con distribución bilateral, periférica y de predominio en las zonas inferiores.^{1,4,5} La linfadenopatía y el derrame pleural son raros;^{1,6} los últimos se han reportado en menos de 3%.⁷

Asimismo, el uso de la radiografía portátil en las áreas de aislamiento o en la unidad de cuidados intensivos facilita el seguimiento de la gravedad y la progresión de la enfermedad sin necesidad de trasladar al paciente, lo que disminuye el riesgo de transmisión del virus dentro del hospital.^{1,4} Sin embargo, una radiografía simple de tórax no puede excluir el diagnóstico de COVID-19, porque su sensibilidad depende del momento de la obtención de imágenes y de la gravedad de la afectación pulmonar.¹

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX COMO HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO

La radiografía de tórax puede proporcionar información rápida y valiosa en el diagnóstico de neumonía por COVID-19. Como se sugiere en la guía de la Organización Mundial de la Salud para el diagnóstico y el tratamiento de COVID-19, el estudio radiológico de tórax se debe usar con fines de diagnóstico en los pacientes sintomáticos si no se dispone de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) o sus resultados se retrasan, o en caso de resultado negativo en presencia de una alta sospecha clínica de COVID-19,^{3,6} con la realización de radiografía de tórax y de ser posible de una tomografía computarizada torácica.

En este entorno clínico, la radiografía de tórax es de fácil uso y generalmente se realiza en las proyecciones anteroposterior y en decúbito supino.³ La radiografía de tórax es un estudio menos sensible para la detección de la enfermedad pulmonar por COVID-19, en comparación con la tomografía computarizada (TC), con una sensibilidad inicial de 69%.^{3,8}

Por lo tanto, la radiografía portátil o la realizada en áreas de aislamiento se pueden utilizar de manera eficiente como modalidad de imagenología de primera línea en las áreas con altos niveles de contagio y elevada probabilidad de enfermedad previa a la prueba, particularmente en los casos de escasez de ensayos de RT-PCR o disponibilidad limitada de escáners de TC dedicados al COVID-19, o dificultades para acelerar la desinfección de la sala de tomografía computarizada.^{2,3}

La importancia de las imágenes de tórax para evaluar la evolución de la enfermedad también es incuestionable. En los pacientes que requieren hospitalización la radiografía de tórax es fundamental para orientar el manejo clínico, ya que la evaluación seriada permite valorar adecuadamente la evolución de los hallazgos, evitando exposiciones innecesarias a la radiación. Esto es especialmente cierto en los pacientes críticamente enfermos o durante la remisión de los síntomas en los casos favorables.^{3,5,9}

HALLAZGOS EN LA RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

Imágenes en vidrio deslustrado

Las opacidades en vidrio deslustrado pueden ser definidas como un aumento de la opacificación del pulmón que no oscurece los vasos sanguíneos y las vías respiratorias.¹⁰ A menudo las opacidades reticulares que acompañan a las regiones de

atenuación del vidrio deslustrado se aprecian más fácilmente en la radiografía de tórax. Las opacidades pulmonares de tipo algodonoso a veces pueden ser difusas, lo que dificulta la identificación en algunos casos.⁸ En un estudio de Hong Kong se encontró un predominio de 33% para imágenes en vidrio deslustrado.⁷

Consolidaciones periféricas

La consolidación se define como una opacificación homogénea que oscurece los vasos sanguíneos y las paredes de las vías respiratorias.¹⁰ Una de las características más singulares y algo específicas de la neumonía por COVID-19 es la alta frecuencia de afectación pulmonar periférica, que a menudo refleja otros procesos inflamatorios, como la neumonía organizada. Dichas opacidades pulmonares periféricas también tienden a ser multifocales, sea en parches o confluentes, y pueden ser identificadas fácilmente.⁸ Su prevalencia fue de 41% en una serie de casos.⁷

Consolidaciones basales bilaterales

A diferencia de la neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, que tiende a ser unilateral y afecta un solo lóbulo, el COVID-19 y otras neumonías virales suelen producir opacidades pulmonares en más de un lóbulo.² La identificación de la enfermedad multifocal en la radiografía de tórax puede ser una pista importante para el diagnóstico de neumonía por COVID-19. Los primeros investigadores de COVID-19 notaron que la enfermedad tiende a tener una distribución pulmonar más baja y que con mayor frecuencia es bilateral, siendo reportada en hasta 50% de los casos.^{7,8}

Opacidades difusas

Las opacidades pulmonares difusas en los pacientes con COVID-19 tienen un patrón similar al de otros procesos infecciosos o inflamatorios generalizados, incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Cuando la enfermedad pulmonar afecta a la mayor parte del parénquima pulmonar los pacientes suelen sufrir hipoxia y requerir ventilación mecánica.⁸

Las opacidades pulmonares pueden evolucionar rápidamente a un patrón de consolidación o coalescencia difusa dentro de las 13 semanas posteriores al inicio de los síntomas, alcanzando a menudo un máximo entre los 6 y los 12 días después de la presentación clínica inicial. La presentación de este tipo de distribución de consolidación es de alrededor de 50%.^{7,8}

Neumotórax y neumomediastino

Los pacientes gravemente enfermos son más propensos a desarrollar complicaciones, como el neumotórax, que ha sido reportado en 1% de los casos y suele ocurrir en caso de rotura de las bulas subpleurales. En el contexto clínico de la enfermedad por COVID-19, el neumotórax puede ser espontáneo o debido a barotrauma en los pacientes que requieren ventilación mecánica.^{3,11,12}

El neumomediastino es la presencia de aire en el mediastino, que puede ocurrir como consecuencia de un aumento de la presión intratorácica con rotura de los alveolos, seguida de disección de aire a través de los haces broncovasculares hacia el mediastino.¹³ También se puede asociar a enfisema subcutáneo (presencia de aire en el tejido subcutáneo).³ Los últimos estudios han determinado una incidencia de neumotórax y neumomediastino secundario a barotrauma en estos pacientes de hasta 15%. Estas complicaciones deben sospecharse en caso de un deterioro clínico brusco con desaturación rápida de oxígeno.^{3,12}

Radiografía de tórax y evolución de la enfermedad

Las características de imagen de la neumonía por COVID-19 son diversas y dependen de la etapa de la infección después de la aparición de los síntomas. A medida que avanza la enfermedad por COVID-19, además de las opacidades en vidrio deslustrado, se desarrollan patrones de mayor consolidación pulmonar.^{7,14}

Las radiografías de tórax parecen tener poco valor diagnóstico en las primeras etapas, pero los hallazgos de la TC de tórax pueden estar presentes incluso antes de la aparición de los síntomas. Las radiografías de tórax normales en los pacientes sintomáticos se presentan comúnmente en hasta 23%.² En las etapas de intermedias a avanzadas de la enfermedad las radiografías de tórax pueden mostrar la progresión de las características del SDRA.¹⁵

La sensibilidad de la radiografía de tórax para la neumonía por COVID-19 es relativamente baja en la fase temprana de la enfermedad y en los casos leves (69%).^{3,5} La tasa de radiografía de tórax negativa en el momento del ingreso tiende a disminuir cuando aumenta el intervalo de tiempo entre la aparición de los síntomas y la toma de la radiografía de tórax. En un estudio retrospectivo de 240 pacientes sintomáticos con enfermedad por COVID-19 confirmada por RT-PCR la tasa de radiografía de tórax negativa fue de 36.7% entre el día cero y el segundo día después del inicio de los síntomas y de 16.1% después de los nueve días.³

En otro estudio se mostró un “empeoramiento” en relación con el tiempo, con un pico entre 10 y 12 días después de la presentación y una resolución lenta de las anomalías en las siguientes semanas.⁶ Otro estudio mostró una progresión de

las opacidades reticulonodulares bilaterales de 52 a 86% y en vidrio deslustrado de 48 a 67% a las 72 h.²

CUANTIFICACIÓN DE LA AFECTACIÓN PULMONAR EN RELACIÓN CON LOS HALLAZGOS RADIOLÓGICOS

Sistema de evolución de severidad radiográfica

Este sistema fue presentado en 2015.¹⁶ Los autores tenían la intención de desarrollar y validar un sistema de puntuación de la radiografía torácica (CXR, por sus siglas en inglés) que pudiera ser utilizado por médicos no radiólogos para evaluar a los pacientes con enfermedades respiratorias agudas. Fue creado en la era anterior al COVID-19, con el objetivo de simplificar la clasificación clínica de los informes de CXR en cinco categorías de gravedad diferentes (normal, atelectasias en parche o hiperinflación o engrosamiento bronquial, consolidación focal, consolidación multifocal, cambios alveolares difusos) en los pacientes hospitalizados con infección respiratoria aguda confirmada.⁹

Clasificación RALE

Es un sistema que fue publicado en marzo de 2020.⁶ El objetivo de este estudio fue describir el curso y la gravedad de los hallazgos de la CXR en el COVID-19 y correlacionarlos con los resultados de la RT-PCR. Los autores adaptaron y simplificaron la puntuación de evaluación radiográfica del edema pulmonar (O) (RALE) propuesta por Warren y col. en 2018.⁹ Cada pulmón se evaluó individualmente y, dependiendo del grado de afectación por consolidación u opacidad en vidrio deslustrado, se le dio una calificación de 0 a 4 puntos (figura 7-1).^{6,9}

Escala CXR

Fue el primer método para evaluar la radiografía de tórax, diseñado específicamente para los pacientes con COVID-19 confirmado. También se la conoce como escala Brixia, y fue propuesta por Borghesi y Maroldi en marzo de 2020.¹⁷ Este sistema de puntuación incluye dos pasos del análisis de la radiografía. El primer paso es dividir cada pulmón en tres zonas en la proyección frontal del tórax sea anteroposterior o posteroanterior, marcadas con las letras A, B y C para el pulmón derecho y D, E y F para el pulmón izquierdo. Las letras dividen los pulmones en

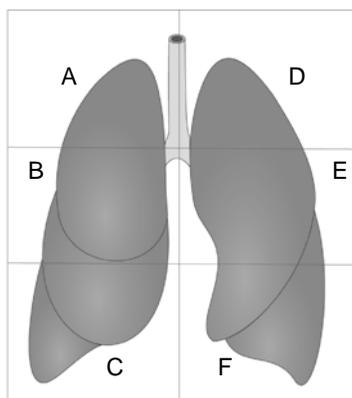
Sin involucro
Menos de 25%
De 25 a 50% de involucro
De 50 a 75% de involucro
> 75% de involucro
Se evalúa cada pulmón por separado y el valor total es la suma de ambos pulmones

Figura 7-1. Puntuación del grado de afectación por consolidación u opacidad en vidrio deslustrado. Hay que recordar que se aplica para cada pulmón.

tres niveles: nivel superior (A y D), por encima de la pared inferior del arco aórtico; nivel medio (B y E), por debajo de la pared inferior del arco aórtico y por encima de la pared inferior de la vena pulmonar inferior derecha (las estructuras hiliares); y nivel inferior (C y F), por debajo de la pared inferior de la vena pulmonar inferior derecha (las bases pulmonares) (figura 7-2). El segundo paso es asignar una puntuación (de 0 a 3 puntos) a cada zona en función de las anomalías pulmonares detectadas. La puntuación general es la suma del punto de todas las zonas con un rango de 0 a 18.^{9,17} En un estudio italiano se relacionaron los valores altos de esta escala con la edad y el estado de inmunosupresión como altos factores de predicción de mortalidad.¹⁷ De acuerdo con otro estudio, se indica que si los valores exceden 9 puntos o no disminuyen de los 7 puntos se puede esperar un peor desenlace. Se observó que los pacientes con más alto puntaje tenían una mayor mortalidad que los que eran dados de alta con un puntaje menor.^{17,18}

Proyecto CARE

En junio de 2020 se publicó la propuesta de evaluación de un grupo italiano, conocido como el proyecto CARE. De acuerdo con este sistema, en la radiografía de tórax cada pulmón se subdivide en tres áreas (el área superior, desde los ápices hasta el margen superior del hilio; el área media, del margen superior al margen inferior del hilio; y el área más baja, desde el margen inferior del hilio hasta el

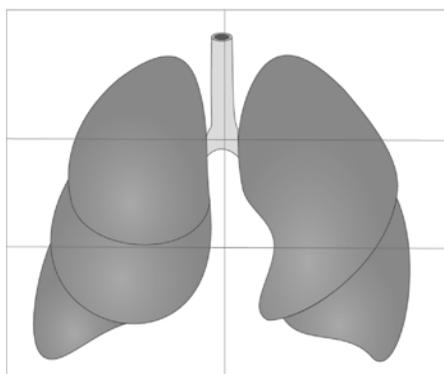


1. Sin anomalías
2. Infiltrados intersticiales
3. Infiltrados alveolares e intersticiales (predominantemente intersticiales)
4. Infiltrados alveolares e intersticiales (predominantemente alveolares)

Rango: 0 a 18 puntos

Figura 7-2. División de la proyección frontal del tórax con las letras A, B, C, D, E y F, fraccionando cada pulmón en tres niveles. La puntuación general es la suma del punto de todas las zonas, con un rango de 0 a 18.

ángulo costofrénico), y se utiliza una puntuación por grados que describe, por separado, la extensión de vidrio deslustrado y la consolidación (figura 7-3). En particular, en cada área el vidrio deslustrado se calificó de 0 a 3; dado el impacto clínico de la consolidación pulmonar, ésta se puntuó de 4 a 6 con el mismo grado de extensión aplicado para el vidrio deslustrado. Luego se calculó la puntuación global, que se deriva de la suma de las subpuntuaciones de vidrio deslustrado y de consolidación. La puntuación máxima por paciente que se podría alcanzar es de 36 puntos.¹⁹



- A. Vidrio despulido
1. Normal
 2. < 1/3 de afectación
 3. > 1/3 a < 2/3 de afectación
 4. > 2/3 de afectación

- A. Consolidación
1. Normal
 2. < 1/3 de afectación
 3. > 1/3 a < 2/3 de afectación
 4. > 2/3 de afectación

A + B proyecto CARE
Rango: 0 a 36 puntos

Figura 7-3. División de la proyección del tórax y la puntuación por grados que describe por separado la extensión de vidrio deslustrado y consolidación, así como su puntuación.

Diagnóstico diferencial por radiografía de tórax

En la práctica clínica el diagnóstico diferencial en los pacientes con COVID-19 y los pacientes sin COVID-19 mediante imágenes radiológicas sigue siendo una tarea crítica, debido a la superposición de los hallazgos de imagen.^{2,3,20}

La neumonía por influenza puede causar opacidades reticulonodulares bilaterales, por lo general con predominio de los lóbulos inferiores en la radiografía de tórax y opacidades en vidrio deslustrado en parches bilaterales y consolidación, con nódulos pequeños mal definidos en la TC torácica, los cuales pueden ser difíciles de diferenciar de la neumonía por COVID-19. En comparación con el COVID-19, la influenza muestra un mayor predominio de los lóbulos inferiores, con una distribución subpleural y peribroncovascular más frecuente.³

Entre las enfermedades no infecciosas a considerar en el diagnóstico diferencial, la insuficiencia cardíaca con edema pulmonar cardiogénico es una de las causas más importantes de síntomas respiratorios agudos, especialmente entre los ancianos.³ En la proyección anteroposterior la diferenciación entre las anomalías causadas por COVID-19 y los signos de edema pulmonar puede no ser tan fácil como se esperaba. En general, la visión borrosa de los vasos, el agrandamiento de los vasos pulmonares proximales, la evidencia de líneas de Kerley bilaterales, el engrosamiento peribroncovascular, la distribución media-baja de las opacidades y el derrame pleural bilateral son hallazgos típicos que pueden permitir un diagnóstico confiable de edema pulmonar cuando se asocia al contexto clínico adecuado.³

La aspiración con inhalación de contenido orofaríngeo o gástrico en los tractos laríngeo y respiratorio inferior es probablemente una causa no reconocida de neumonía y lesión pulmonar. Especialmente en los pacientes en decúbito la distribución puede imitar la de la neumonía por COVID-19, con afectación predominante de los segmentos posteriores de los lóbulos superiores y los segmentos superior y basal-posterior de los lóbulos inferiores. Es posible la afectación pulmonar unilateral o bilateral. Puede haber opacidades alveolares centrales mal definidas u opacidades segmentarias y lobares.³

La hemorragia alveolar difusa es otra entidad clínica potencial que se podría enfrentar en la fase epidémica del SARS-CoV-2. La radiografía de tórax muestra opacidades alveolares difusas, generalmente en la zona media de los pulmones con preservación subpleural y apical, a lo largo de los haces broncovasculares.³

Cabe señalar que los hallazgos de imagen no pueden proporcionar un diagnóstico definitivo por sí solos y que la asociación con datos clínicos y microbiológicos, en un contexto multidisciplinario, es determinante para una identificación precisa y rápida de los casos positivos de COVID-19.³

Tomografía computarizada de tórax y su uso en la enfermedad respiratoria por SARS-CoV-2

En febrero de 2020 se publicó el primer informe que describe el uso de la TC de tórax sin contraste en 41 pacientes con COVID-19 confirmado.²¹ Desde entonces, las evidencias científicas sobre el COVID-19 han ido creciendo rápidamente y las indicaciones clínicas de la TC de tórax evolucionan de manera continua.

En la actualidad las pruebas de imagen tienen un papel importante en la detección y el manejo de los pacientes con enfermedad respiratoria por coronavirus, y se han utilizado para apoyar el diagnóstico, determinar la gravedad de la enfermedad, guiar el tratamiento y valorar la respuesta terapéutica. La recomendación actual de la mayoría de las sociedades científicas y asociaciones radiológicas es que las pruebas de imagen no deben ser empleadas como herramientas de detección del COVID-19, sino que se deben reservar para la evaluación de las complicaciones.^{20,22}

La TC de tórax de alta resolución es una prueba accesible y rápida, y se considera la prueba de imagen más sensible para detectar COVID-19, con una sensibilidad descrita de hasta 97%. En algunos estudios se ha visto que los hallazgos de la TC torácica pueden preceder a la positividad de la RT-PCR.²³⁻²⁵

Existen discrepancias y controversia en cuanto al uso de la TC como modalidad de diagnóstico, ya que, a pesar de su elevada sensibilidad, tiene una baja especificidad (25%), al superponerse los hallazgos de COVID-19 a los de otras infecciones.²⁶ Actualmente no existe un consenso acerca de su papel en las principales sociedades científicas. Por ejemplo, en China, durante la fase inicial del brote, la TC se utilizó ampliamente como herramienta de apoyo en el diagnóstico de COVID-19.²⁷ Sin embargo, las pautas actuales de la Comisión Nacional de Salud de China no incluyen los hallazgos de imágenes en los criterios de diagnóstico.²⁸ Del mismo modo, en la última actualización, publicada el 22 de marzo de 2020, el Colegio Estadounidense de Radiología no recomendó la TC de tórax como una modalidad de imagenología de primera línea para detectar la neumonía por COVID-19. En una declaración reciente, la Sociedad Fleischner identificó tres situaciones principales, en las que las imágenes pueden ser usadas como una herramienta de diagnóstico principal:

1. Pacientes con características respiratorias leves compatibles con COVID-19, pero con factores de riesgo para la progresión de la enfermedad.
2. Pacientes con características de COVID-19 de moderadas a graves, independientemente de los resultados de la prueba de RT-PCR.
3. Pacientes que presentan síntomas de moderados a graves dentro de un entorno de alta prevalencia de enfermedad y con recursos de prueba limitados.²⁹

La elección de TC o de radiografía para el diagnóstico inicial del paciente se debe llevar a cabo teniendo en cuenta los atributos de cada técnica y los recursos disponibles en cada hospital.

Indicaciones

La Sociedad Española de Radiología Médica recomienda su uso en las siguientes situaciones:^{30,31}

- Discrepancia clínica/analítica/radiológica: pacientes graves con alta sospecha clínica o analítica, radiografía de tórax normal y dificultad para obtener PCR o con PCR negativa o no concluyente.
- Pacientes con COVID-19 confirmada y empeoramiento clínico o analítico, o ambos, con sospecha de embolia pulmonar, sobreinfección o aparición de derrame pleural.
- Pacientes graves con sospecha clínica, en quienes ha de tomarse una decisión en cuanto a su ubicación hospitalaria en la UCI convencional (limpia) o en la UCI de aislamiento (infectados por COVID-19).
- Pacientes con otra patología crítica, con sospecha o duda diagnóstica de positividad, que requieren tomar una decisión terapéutica inmediata (cirugía, técnicas intervencionistas).

Método

La mayoría de los autores recomiendan la realización de un estudio de tórax sin contraste intravenoso y en inspiración.^{32,33} Dado que muchos pacientes presentan disnea o tos, en ellos es recomendable utilizar tiempos de rotación más rápidos (≥ 0.5 seg) y valores de *pitch* más altos ($> 1:1$) para evitar artefactos de movimiento.^{20,33}

HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS EN LOS PACIENTES CON COVID-19

Hallazgos típicos

- Opacidades en vidrio deslustrado: aumento de la atenuación pulmonar, que permite ver a su través sin llegar a borrar las estructuras vasculares subya-

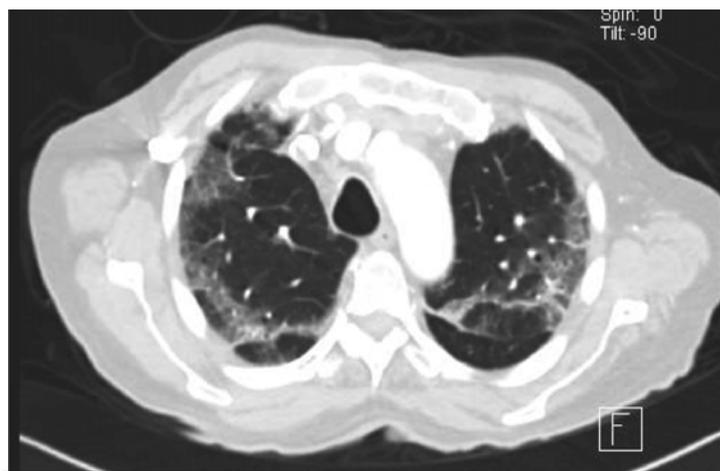


Figura 7-4. Opacidades en vidrio deslustrado. Hallazgo predominante independiente del estadio de la enfermedad; es el más precoz.

centes. Es el hallazgo predominante independiente del estadio de la enfermedad y el más precoz (figura 7-4).^{25,26,34}

En una revisión sistemática que incluyó a 919 pacientes con un diagnóstico confirmado de COVID-19, las opacidades en vidrio deslustrado se han informado como las anomalías más tempranas, con una tasa de aparición de hasta 88%, al mismo tiempo que se han descrito consolidaciones en alrededor de 32% de los pacientes. La distribución de las lesiones parenquimatosas fue comúnmente bilateral (88%), multilobar (78%) y periférica (76%), con afectación frecuente de las regiones posteriores de los pulmones (80%).³⁵

- Consolidación (figura 7-5): consiste en un aumento de la atenuación pulmonar que borra los vasos y las paredes de la vía aérea. Es el segundo patrón más frecuente. Aparece asociada a la imagen en vidrio deslustrado (44%) o sola (24%), e indica progresión de la enfermedad.³⁶
- Reticulación periférica por engrosamiento de los septos interlobulillares e intralobulillares. Aumenta con el curso de la enfermedad (figura 7-6).³⁶
- Patrón en empedrado: patrón lineal con engrosamiento de los septos interlobulillares, que se superpone a un patrón en vidrio deslustrado subyacente. Se debe a edema alveolar e inflamación intersticial aguda. Es un signo de progresión de la enfermedad (figura 7-7).³⁴

Otros signos (menos frecuentes):

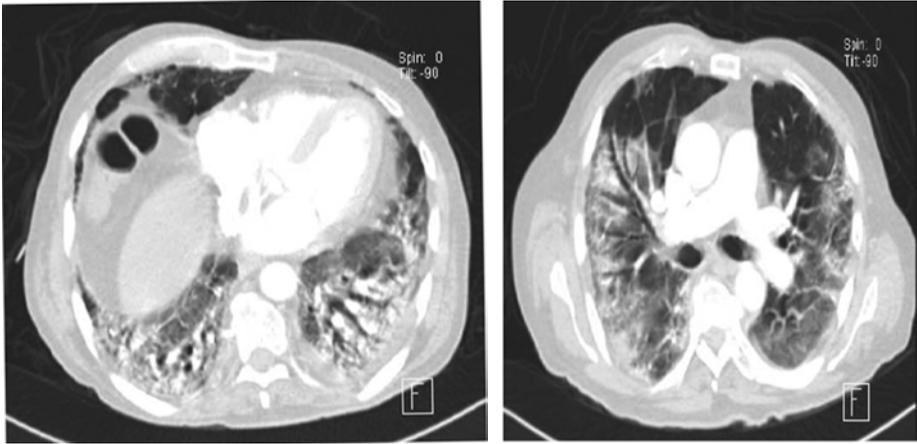


Figura 7-5. Aumento de la atenuación pulmonar, que borra los vasos y las paredes de la vía aérea.

- Signo del halo invertido: representa una opacidad central en vidrio deslustrado, rodeada de una consolidación en forma de media luna o anillo. No es un hallazgo frecuente (figura 7-8).^{25,26,34,37}
- Signo de la burbuja de aire-vacuola: se refiere a un espacio hipodenso pulmonar, de menos de 5 mm, en el interior de la opacidad en vidrio deslustrado.



Figura 7-6. Reticulación periférica por engrosamiento de los septos interlobulillares e intralobulillares.

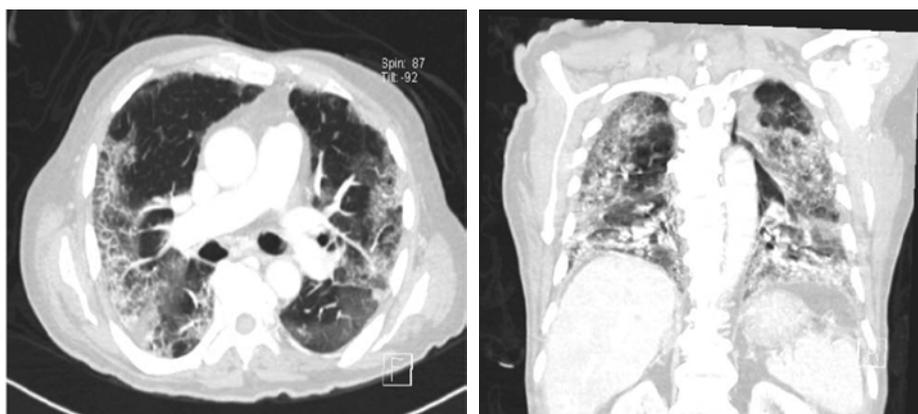


Figura 7-7. Patrón lineal con engrosamiento de los septos interlobulillares.

do; podría corresponder a la dilatación patológica de un espacio fisiológico o a la sección transversal de una bronquiolectasia, o ser secundario a la resolución de las consolidaciones (figura 7-9).³⁶

- Cambios en la vía aérea, con dilataciones bronquiales en las áreas de vidrio deslustrado y engrosamiento de la pared bronquial por inflamación.
- Vasos prominentes: dilatación de los vasos pulmonares perilesionales o intralesionales por daño de la pared capilar en respuesta a factores inflamatorios.³⁴
- Alteraciones pleurales y subpleurales:
 - Engrosamiento pleural asociado a las alteraciones del parénquima pulmonar.

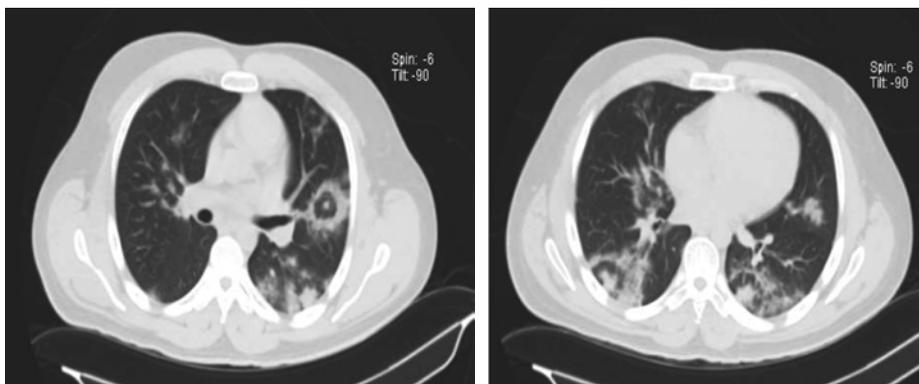


Figura 7-8. Signo del halo invertido.

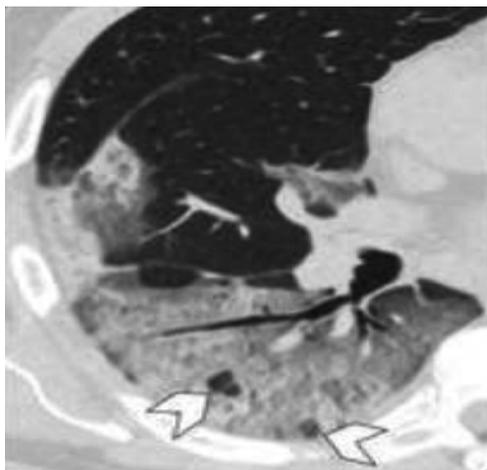


Figura 7-9. Signo de la burbuja de aire-vacuola.

- Línea curvilínea subpleural: opacidad curvilínea fina con un grosor de 1 a 3 mm, localizada en sentido paralelo a la pleura y a menos de 1 cm de la superficie pleural. Se relaciona con edema o fibrosis.³⁸
- Banda parenquimatosa subpleural: opacidad lineal, de 1 a 3 mm de grosor y de hasta 5 cm de longitud, localizada en sentido perpendicular a la pleura visceral. Refleja una fibrosis parenquimatosa y se asocia habitualmente a distorsión de la arquitectura pulmonar.
- Línea hipoatenuante entre la pleura visceral y la lesión.

El derrame pleural, el derrame pericárdico, las linfadenopatías, los cambios quísticos y el neumotórax son hallazgos poco comunes, observados con la progresión de la enfermedad,^{35,39} generalmente asociados a los cuadros graves.

Localización y distribución

La afectación suele ser multifocal, bilateral, de distribución periférica y subpleural.³⁹ Puede haber opacidades en vidrio deslustrado unilaterales, principalmente en las fases tempranas.³⁹ Aunque todos los segmentos pulmonares pueden estar involucrados, existe predilección por los lóbulos inferiores.³⁶

Hallazgos indeterminados

Son formas de presentación inespecífica, ya que pueden ser observados tanto en la neumonía por COVID-19 como ante la presencia de otros agentes patógenos, incluso en afecciones no infecciosas:

- Consolidaciones u opacidades en vidrio deslustrado parcheadas, no periféricas (centrales o peribroncovasculares) y de distribución unilateral, más frecuentes en los lóbulos superiores.
- Fibrosis en vidrio deslustrado.
- Adenopatías.
- Derrame pleural.

Hallazgos atípicos

- Cavitación.
- Calcificación.
- Nódulos sólidos bien definidos o masas.
- Bronquiolitis —patrón en árbol en gemación.
- Consolidación focal.
- Opacidades en vidrio deslustrado difusas de distribución peribroncovascular.
- Cambios fibróticos (panal de abejas y bronquiectasias por tracción).²⁰

Hallazgos de la tomografía computarizada según el estadio de la infección

Se han descrito hallazgos anormales de la TC pulmonar en los pacientes asintomáticos.³⁹ También la TC puede ser negativa durante los primeros días de los síntomas, por lo que una TC negativa no se debe usar para excluir la posibilidad de COVID-19, particularmente en la fase temprana.²⁰

Existe una relación entre los hallazgos radiológicos y el tiempo transcurrido desde el inicio de síntomas.^{37,40,41} Se han descrito cuatro etapas evolutivas:

1. Fase precoz (de cero a cuatro días después del comienzo de los síntomas): predomina el patrón en vidrio deslustrado, con afectación unilateral o bilateral, y multifocal. Puede mostrar una morfología redondeada. La TC también puede ser normal (50% en los dos primeros días).
2. Fase de progresión (de cinco a ocho días): la afectación en vidrio deslustrado progresará rápidamente en cuanto a extensión y se hará bilateral, difusa y con afectación multilobar. En esta etapa pueden aparecer áreas de patrón en empedrado y consolidaciones.³⁵
3. Fase pico (de 9 a 13 días): se observa una máxima afectación, con áreas de vidrio deslustrado que se transforman en consolidación. La consolidación es la afectación predominante; es posible apreciar broncograma aéreo, patrón en empedrado y signo del halo invertido.

4. Fase de resolución (> 14 días): la reabsorción de las consolidaciones se manifiesta otra vez como opacidades en vidrio deslustrado, que pueden asociar dilataciones bronquiales con distorsión subpleural. Pueden aparecer tanto bandas parenquimatosas subpleurales como líneas curvas subpleurales. La evolución de las lesiones es frecuentemente asincrónica, con áreas que muestran reabsorción y otras que muestran progresión.

Estos hallazgos indican una afectación intersticial, lo que sugiere el desarrollo de fibrosis.²⁰ Las lesiones fibrosas pueden formarse durante la curación de la inflamación pulmonar crónica o las enfermedades proliferativas, con el reemplazo gradual de los componentes celulares por tejidos cicatriciales. Actualmente la relación entre la fibrosis y el pronóstico de los pacientes es discutible. Algunos investigadores sugirieron que la presencia de fibrosis indica un buen pronóstico en el paciente con COVID-19 con un estado de enfermedad estabilizado.³⁹ Sin embargo, otros argumentaron que la fibrosis podría indicar un mal resultado del COVID-19, informando que posteriormente puede progresar a la etapa máxima o resultar en enfermedad de fibrosis pulmonar intersticial.⁴²

Informe tomográfico estructurado

El informe debe ser correlacionado con la sospecha clínica, el tiempo de evolución de los síntomas y la prevalencia local. La *Radiological Society of North America* propone cuatro categorías: apariencia típica, indeterminada, atípica y negativo para neumonía por COVID-19 (cuadro 7-1).

La Sociedad Holandesa de Radiología propone un consenso para el informe estructurado de los hallazgos en la TC torácica de los pacientes con sospecha de COVID-19 —la clasificación CO-RADS—, con una escala de sospecha de cinco puntos, desde muy bajo (CO-RADS 1) hasta muy alto (CO-RADS 5), desarrollada para pacientes con síntomas de moderados a graves en un entorno de prevalencia de moderada a alta (cuadro 7-2).⁴³

Gravedad y pronóstico

La mayoría de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 tienen síntomas leves y un buen pronóstico, pero el virus puede ocasionar una enfermedad grave en forma de neumonía, edema pulmonar, SDRA o falla orgánica múltiple, que puede conducir a la muerte.²⁰

La TC de tórax permite estratificar a los pacientes en categorías de riesgo y estimar su pronóstico, contribuyendo a la toma de decisiones clínicas.⁴⁴

Cuadro 7-1. Clasificación de los hallazgos de neumonía por COVID-19 en la tomografía computarizada, avalada por el American College of Radiology y la Radiological Society of North America

Clasificación	Hallazgo en la tomografía computarizada	Lenguaje recomendado para el informe
Hallazgos típicos	Opacidades en vidrio deslustrado con o sin consolidación o patrón de empedrado bilateral, periférico, multinodular Signo de halo invertido u otros hallazgos de neumonía organizada	Los hallazgos sugieren neumonía por COVID-19; diagnóstico diferencial: otras neumonías virales, neumonía organizada, toxicidad, enfermedad del tejido conectivo
Hallazgos indeterminados	Ausencia de hallazgos típicos y presencia de: <ul style="list-style-type: none"> • Opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones no periféricas, no redondas • Afección unilateral • Escasas opacidades en vidrio deslustrado 	Los hallazgos se pueden observar en la neumonía por COVID-19, pero no son específicos y pueden ocurrir en otros procesos infecciosos o no infecciosos
Hallazgos atípicos	Ausencia de signos típicos o indeterminados y presencia de: <ul style="list-style-type: none"> • Consolidaciones segmentarias o lobares • Nódulos centrolobulillares o distribución en árbol en gemación • Cavitación 	Hallazgos atípicos para neumonía por COVID-19; considerar diagnósticos alternativos
Hallazgos negativos	Sin hallazgos que sugieran neumonía	Sin hallazgos en la tomografía computarizada que sugieran neumonía

El hallazgo de imagen más asociado a la gravedad clínica es la extensión de la afectación pulmonar.^{38,42,45-50}

Se han propuesto varias escalas semicuantitativas para la TC, que de forma visual calculan el alcance de las alteraciones (cuadro 7-3). Su inconveniente es la falta de precisión.

La presencia de consolidaciones difusas generalizadas puede tener la apariencia de “pulmón blanco”;⁴ se producen por lesión alveolar con acumulación de exudados y edema en la cavidad alveolar, que conducen a una alteración de la ventilación/perfusión, que sumada a una reacción inmunitaria anómala (desregulación) acaban provocando SDRA y un cuadro sistémico grave.^{38,44}

Tomografía computarizada en el COVID-19 y embarazo

El embarazo no parece aumentar la susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2; sin embargo, las mujeres embarazadas tienen un riesgo mayor de enfermedad grave y aquellas que desarrollan neumonía tienen un riesgo mayor de par-

Cuadro 7-2. Clasificación CO-RADS del grupo de trabajo COVID de la Sociedad Holandesa de Radiología

	Nivel de sospecha de COVID-19	Hallazgos en la tomografía computarizada
CO-RADS 0	No interpretable	Técnicamente insuficiente para asignar una puntuación
CO-RADS 1	Muy bajo	Normal o patología no infecciosa (neoplasia, etc.)
CO-RADS 2	Bajo	Típico para otra infección (tuberculosis, bronquiolitis típica, etc.)
CO-RADS 3	Indeterminado	Compatible con COVID-19, pero también con otras enfermedades: <ul style="list-style-type: none"> • Opacidad en vidrio deslustrado unifocal • Neumonía lobar
CO-RADS 4	Alto	Sospechoso para COVID-19: <ul style="list-style-type: none"> • Vidrio deslustrado unilateral • Consolidaciones multifocales sin ningún otro hallazgo típico • Hallazgos sospechosos de COVID-19 en enfermedad pulmonar subyacente
CO-RADS 5	Muy alto	Típico de COVID-19
CO-RADS 6	Probado	Reacción en cadena de la polimerasa positiva para SARS-CoV-2

to prematuro y cesárea.⁵¹ Si está indicada, la TC se debe realizar, ya que la dosis de radiación fetal también es baja (de 0.01 a 0.66 mGy) y no está asociada a un mayor riesgo de anomalías fetales o pérdida del embarazo.⁵²

Ultrasonografía pulmonar

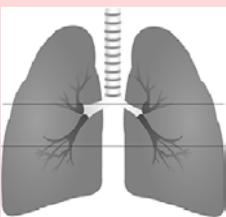
Las alteraciones del COVID-19 tienden a predominar en la periferia pulmonar (no puede detectar lesiones profundas dentro del pulmón, ya que el pulmón aireado bloquea la transmisión del ultrasonido), lo que hace que la ultrasonografía pulmonar (LUS) sea una opción en el seguimiento de los pacientes hospitalizados, especialmente en las unidades de cuidados intensivos, en las que el traslado a un escáner de TC es imposible o difícil. Sin embargo, este método no debe ser utilizado como sustituto de la TC.⁵³

En los pacientes con neumonía por COVID-19 el LUS revela el patrón bilateral típico del síndrome pulmonar intersticial difuso, caracterizado por líneas B múltiples o confluentes con áreas preservadas, engrosamiento de la línea pleural con irregularidad de la línea pleural y con menor frecuencia subpleural, consolidaciones y derrame pleural.

Cuadro 7-3. Escalas semicuantitativas para valorar la extensión de las lesiones pulmonares en el COVID-19 con tomografía computarizada

Autores	Regiones a valorar	Criterios de puntuación		
Xie y col., y Zhao y col.		Extensión para cada zona	Puntos	Cada zona se puntúa de 0 a 4
		0%	0	
		< 25%	1	La puntuación final es la suma de las puntuaciones individuales por zona
		De 25 a 50%	2	
		De 50 a 75%	3	
		> 75%	4	
Pan y col., y Li y col.		Extensión para cada zona	Puntos	Cada uno de los 5 lóbulos es puntuado de 0 a 5
		0%	0	
		< 5%	1	La puntuación final es la suma de las puntuaciones individuales para cada lóbulo
		De 5 a 25%	2	
		De 26 a 49%	3	
		De 50 a 75%	4	
		> 75%	5	
Pan y col.		Lóbulos afectados	Puntos	La puntuación básica es de 5
		1	1	
		2	2	
		3	3	
		4	4	
		5	5	
Chung y col.		Extensión de daño para cada lóbulo	Puntos	Cada uno de los 5 lóbulos es puntuado de 0 a 4
		0%	0	
		< 25%	1	La puntuación final es la suma de las puntuaciones individuales para cada lóbulo
		De 25 a 50%	2	
		De 50 a 75%	3	
		> 75%	4	
Wu y col., y Wan y col.		Número de segmentos afectados	Puntos	Índice de inflamación pulmonar: puntuación por número de segmentos afectados * puntuación por volumen de afectación para cada segmento/40 x 100
		<ul style="list-style-type: none"> • Por cada segmento Volumen de afectación para cada segmento	1	
		≤ < 50%	0	
		> 50%	1	Los resultados se distribuyen de 0 a 100%

Cuadro 7-3 (continuación). Escalas semicuantitativas para valorar la extensión de las lesiones pulmonares en el COVID-19 con tomografía computarizada

Autores	Regiones a valorar	Criterios de puntuación		
Yuan y col.		Extensión de daño para cada zona	Puntos	La puntuación máxima es de 72
		0%	0	
		< 5%	1	
		5 a 25%	2	
		De 26 a 49%	3	
		De 50 a 75%	4	
		> 75%	5	
		Atenuación del daño para cada zona		
		• Atenuación normal	1	
		• Vidrio deslustrado	2	
		• Consolidación	3	

Actualmente no se conocen hallazgos patognomónicos del COVID-19 en la LUS, aunque Volpicelli y col. recientemente informaron acerca del “haz de luz”, un artefacto vertical ancho, brillante, en forma de banda, que se mueve rápidamente con el deslizamiento, lo que corresponde a la aparición temprana del vidrio deslustrado.⁵⁴

En comparación con la TC, el LUS tiene varias ventajas: permite la evaluación junto a la cama, reduce la duración de la estancia del paciente en la sala de emergencias (disminuyendo la exposición de los trabajadores de la salud a los pacientes infectados), previene la exposición a la radiación (especialmente para niños y mujeres embarazadas), se puede repetir durante el seguimiento a bajo costo y se aplica fácilmente en los entornos de bajos recursos. Además, la TC requiere el transporte del paciente potencialmente infectado e inestable a la unidad de radiología, con la exposición potencial de varias personas, y la desinfección adecuada de la sala de tomografía computarizada después de su uso. Sin embargo, su uso no reemplaza la utilidad de la TC.

REFERENCIAS

1. **Kong W, Agarwal PP:** Chest imaging appearance of COVID-19 infection. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(1):e200028. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200028>.
2. **Litmanovich DE, Chung M, Kirkbride RR et al.:** Review of chest radiograph findings of COVID-19 pneumonia and suggested reporting language. *J Thorac Imaging* 2020;35(6): 354-60. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000541>.
3. **Kanne JP, Little BP, Chung JH et al.:** Essentials for radiologists on COVID-19: an up-

- date-radiology scientific expert panel. *Radiology* 2020;296(2):E113-4. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200527>.
4. **Rita A, Cicchetti G, Marano R et al.**: Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. *Eur J Radiol* 2020;131:109217. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109217>.
 5. **Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E et al.**: Chest X-ray in new coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. *Radiol Med* 2020;125(8):730-737. <https://doi.org/10.1007/s11547-020-01232-9>.
 6. **Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T et al.**: Frequency and distribution of chest radiographic findings in patients positive for COVID-19. *Radiology* 2020;296(2):E72-E78. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201160>.
 7. **Kaufman AE, Naidu S, Ramachandran S et al.**: Review of radiographic findings in COVID-19. *World J Radiol* 2020;12(8):142-155. <https://doi.org/10.4329/wjr.v12.i8.142>.
 8. **Jacobi A, Chung M, Bernheim A et al.**: Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): a pictorial review. *Clin Imaging* 2020;64:35-42. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.04.001>.
 9. **Wasilewski PG, Mruk B, Mazur S et al.**: COVID-19 severity scoring systems in radiological imaging—a review. *Pol J Radiol* 2020;85:e361-368. <https://doi.org/10.5114/pjr.2020.98009>.
 10. **Ng MY, Lee EYP, Yang J et al.**: Imaging profile of the COVID-19 infection: radiologic findings and literature review. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(1):e200034. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200034>.
 11. **Miró Ó, Llorens P, Jiménez S et al.**: Frequency, risk factors, clinical characteristics, and outcomes of spontaneous pneumothorax in patients with coronavirus disease 2019: a case-control, emergency medicine-based multicenter study. *Chest* 2021;159(3):1241-1255. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.013>.
 12. **Martinelli AW, Ingle T, Newman J et al.**: COVID-19 and pneumothorax: a multicentre retrospective case series. *Eur Respir J* 2020;56:2002697. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02697-2020>.
 13. **Manna S, Maron SZ, Cedillo MA et al.**: Spontaneous subcutaneous emphysema and pneumomediastinum in non-intubated patients with COVID-19. *Clin Imaging* 2020;67:207-213. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.08.013>.
 14. **Udugama B, Kadhiresan P, Kozłowski HN et al.**: Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS Nano* 2020;14(4):3822-3835. <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>.
 15. **Ong JSM, Tosoni A, Kim Y**: Coronavirus disease 2019 in critically ill children: a narrative review of the literature. *Pediatr Crit Care Med* 2020;21(7):662-666. <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0000000000002376>.
 16. **Taylor E, Haven K, Reed P et al.**: A chest radiograph scoring system in patients with severe acute respiratory infection: a validation study. *BMC Med Imaging* 2015;15:61. <http://dx.doi.org/10.1186/s12880-015-0103-y>.
 17. **Borghesi A, Zigliani A, Golemi S et al.**: Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: a study of 302 patients from Italy. *Int J Infect Dis* 2020;96:291-293. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.021>.
 18. **Maroldi R, Rondi P, Agazzi GM et al.**: Which role for chest X-ray score in predicting the outcome in COVID-19 pneumonia? *Eur Radiol* 2021;31(6):4016-4022. <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-020-07504-2>.
 19. **Giraud C, Cavaliere A, Fichera G et al.**: Validation of a composed COVID-19 chest ra-

- diography score: the CARE project. *ERJ Open Res* 2020;6(4):00359–2020. <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00359-2020>.
20. **Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibáñez Sanz L et al.**: Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. *Radiología* 2021;63(1):56–73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rx.2020.11.001>.
 21. **Huang C, Wang Y, Li X et al.**: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 22. **Raptis CA, Hammer MM, Short RG et al.**: Chest CT and coronavirus disease (COVID-19): a critical review of the literature to date. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215(4):839–842. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23202>.
 23. **Fang Y, Zhang H, Xie J et al.**: Sensitivity of chest CT for COVID-19: comparison to RT-PCR. *Radiology* 2020;296(2):E115–7. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432>.
 24. **Simpson S, Kay FU, Abbara S et al.**: Radiological Society of North America expert consensus statement on reporting chest CT findings related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. *J Thorac Imaging* 2020;35(4):219–227. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000524>.
 25. **Manna S, Wruble J, Maron SZ et al.**: COVID-19: a multimodality review of radiologic techniques, clinical utility, and imaging features. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(3):e200210. <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200210>.
 26. **Li Y, Xia L**: Coronavirus disease 2019 (COVID-19): role of chest CT in diagnosis and management. *Am J Roentgenol* 2020;214(6):1280–1286. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.22954>.
 27. **Wu Z, McGoogan JM**: Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *J Am Med Assoc* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
 28. General Office of the National Health Commission and the Office of the National Administration of Traditional Chinese Medicine: *Diagnosis and treatment protocol for COVID-19 (Trial Version 7)*. 2020. http://en.nhc.gov.cn/2020-03/29/c_78469.htm.
 29. **Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB et al.**: The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020;296(1):172–180. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201365>.
 30. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM): *Guía básica de indicaciones de pruebas de imagen en la infección COVID-19 (VI.21/3/2020)*. https://seram.es/images/site/Recomendaciones_imagen_SERAM_COVID_19.pdf.
 31. **Wan YL, Schoepf UJ, Wu CC et al.**: Preparedness and best practice in radiology department for COVID-19 and other future pandemics of severe acute respiratory infection. *J Thorac Imaging* 2020;35(4):239–245. <https://doi.org/10.1097/RTI.0000000000000529>.
 32. **Zanardo M, Martini C, Monti CB et al.**: Management of patients with suspected or confirmed COVID-19, in the radiology department. *Radiography* 2020;26(3):264–268. <https://doi.org/10.1016/j.radi.2020.04.010>.
 33. **Tofighi S, Najafi S, Johnston SK et al.**: Low-dose CT in COVID-19 outbreak: radiation safety, image wisely, and image gently pledge. *Emerg Radiol* 2020;27(6):601–605. <https://doi.org/10.1007/s10140-020-01784-3>.
 34. **Ojha V, Mani A, Pandey NN et al.**: CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4 410 adult patients. *Eur Radiol* 2020;30(11):6129–

6138. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06975-7>.
35. **Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S et al.:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of imaging findings in 919 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2020;215(1): 87-93. <https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034>.
 36. **Bernheim A, Mei X, Huang M et al.:** Chest CT findings in coronavirus disease 2019 (COVID-19): relationship to duration of infection. *Radiology* 2020;295(3):200463. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200463>.
 37. **Wu J, Wu X, Zeng W et al.:** Chest CT findings in patients with coronavirus disease 2019 and its relationship with clinical features. *Invest Radiol* 2020;55(5):257-261. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000670>.
 38. **Shi H, Han X, Jiang N et al.:** Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):425-434. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30086-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30086-4).
 39. **Pan Y, Guan H, Zhou S et al.:** Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia (2019-nCoV): a study of 63 patients in Wuhan, China. *Eur Radiol* 2020;30(6):3306-3309. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x>.
 40. **Wang Y, Dong C, Hu Y et al.:** Temporal changes of CT findings in 90 patients with COVID-19 pneumonia: a longitudinal study. *Radiology* 2020;296(2):E55-E64. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843>.
 41. **Prokop M, van Everdingen W, van Rees Vellinga T et al.:** CORADS: a categorical CT assessment scheme for patients suspected of having COVID-19-definition and evaluation. *Radiology* 2020;296(2):E97-E104. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201473>.
 42. **Pan F, Ye T, Sun P et al.:** Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295(3):715-721. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370>.
 43. **Li K, Wu J, Wu F et al.:** The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol* 2020;55(6):327-331. <https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000672>.
 44. **Luo N, Zhang H, Zhou Y et al.:** Utility of chest CT in diagnosis of COVID-19 pneumonia. *Diagn Interv Radiol* 2020;26(5):437-442. <https://doi.org/10.5152/dir.2020.20144>.
 45. **Zhang N, Xu X, Zhou LY et al.:** Clinical characteristics and chest CT imaging features of critically ill COVID-19 patients. *Eur Radiol* 2020;30:6151-6160. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06955-x>.
 46. **Xie X, Zhong Z, Zhao W et al.:** Chest CT for typical coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020;296(2): E41-E45. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200343>.
 47. **Hani C, Trieu NH, Saab I et al.:** COVID-19 pneumonia: a review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging* 2020;101(5):263-268. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.014>.
 48. **Liu KC, Xu P, Lv WF et al.:** CT manifestations of coronavirus disease-2019: a retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *Eur J Radiol* 2020;126:108941. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108941>.
 49. **Chung M, Bernheim A, Mei X et al.:** CT Imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295(1):202-207. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>.
 50. **Wang Y-C, Luo H, Liu S et al.:** Dynamic evolution of COVID-19 on chest computed tomography: experience from Jiangsu Province of China. *Eur Radiol* 2020;30:6194-6203. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06976-6>.

51. **Tremblay E, Thérasse E, Thomassin Naggara I et al.:** Quality initiatives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* 2012;32(3):897-911. <https://doi.org/10.1148/rg.323115120>.
52. **Schalekamp S, Huisman M, van Dijk RA et al.:** Model based prediction of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *Radiology* 2020;298(1):E46-E54. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020202723>.
53. **Allinovi M, Parise A, Giacalone M et al.:** Lung ultrasound may support diagnosis and monitoring of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound Med Biol* 2020;46(11):2908-2917. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2020.07.018>.
54. **Volpicelli G, Gargani L:** Sonographic signs and patterns of COVID-19 pneumonia. *Ultrasound J* 2020;12:22. <https://doi.org/10.1186/s13089-020-00171-w>.

Abordaje y desenlace de los síndromes coronarios agudos durante la pandemia

Arturo Abundes Velasco, Eduardo A. Aguilar Torres, Alexandra Arias Mendoza, Gerardo Arteaga Cárdenas, Farid Alejandro Cobos Reyes, Francisco Javier Cruz Enríquez, Héctor González Pacheco, Rodrigo Gopar Nieto, Rafael Eduardo Herrera Elizalde, Daniel Manzur Sandoval, Gabriela Meléndez Ramírez, Marco Antonio Peña Cabral, Marco Antonio Peña Duque

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ASOCIADOS DEL COVID-19 EN EL CORAZÓN

La fisiopatología del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que es el agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se caracteriza por una sobreproducción de citocinas inflamatorias, como la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa, lo cual conlleva a una inflamación sistémica con posible falla orgánica múltiple y afección aguda del sistema cardiovascular.¹

La infección por SARS-CoV-2, que es un virus de RNA de la familia *Coronaviridae*, ocurre cuando se une la proteína estructural S que se encuentra en la superficie del virus con la enzima convertidora de angiotensina, que actúa como receptor. Esta enzima se localiza principalmente en los pulmones; sin embargo, se encuentra también en grandes cantidades en el corazón, por lo que conlleva complicaciones cardiovasculares.²

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial sistémica, obesidad, diabetes mellitus o enfermedad cardiovascular preexistente, tienen un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19, sea por agravamiento de la enfermedad o por nueva afección cardíaca con daño miocárdico agudo, que puede estar presente hasta en 12% de los pacientes hospitalizados con COVID-19.³ De hecho, se ha demostrado que la hipertensión arterial aumenta

el estado inflamatorio de los pacientes con COVID-19, ya que tienen biomarcadores más altos en la sangre, como factor de necrosis tumoral alfa e IL-6.⁴

En relación con el daño miocárdico, los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 pueden tener miocarditis, detectada por un aumento de los niveles de troponinas. La presencia de miocarditis es un factor independiente de mortalidad.⁵ Además de troponinas, estos pacientes tienen elevación de los leucocitos, el dímero D, la proteína C reactiva, la ferritina y la IL-6, lo cual representa una hiperreactividad inflamatoria. El mecanismo de daño miocárdico no es completamente conocido, aunque intervienen, por un lado, la replicación y la diseminación del virus en el cardiomiocito, y por otro la inflamación sistémica. El daño directo por toxicidad del virus provoca apoptosis y un fenómeno de liberación de citocinas que aumenta el daño celular, llevando a fibrosis y pérdida de la función del miocardio.⁶

Este proceso tiene que ver con la activación del factor de crecimiento transformante beta.⁶

Los datos recientes de pacientes con COVID-19, que de manera concomitante comparten daño cardíaco y renal agudo, son los que tienen mayor mortalidad y mueren con síndrome respiratorio agudo y fibrosis pulmonar irreversible. De ahí que la estimulación del factor de crecimiento transformante beta contribuye significativamente a los efectos inmediatos y de largo plazo del COVID-19.

De manera interesante, la inflamación, la apoptosis y la fibrosis ocasionada por la activación del factor de crecimiento transformante beta pueden ser revertidas mediante la activación de la vía de la proteína morfogénica de hueso, es decir, este factor de crecimiento bloquea la inflamación y la apoptosis, y revierte la fibrosis. Aprovechando la vía de la proteína morfogénica de hueso, se tendría una potencial estrategia de tratamiento para el daño multiorgánico de los pacientes con COVID-19.

El daño cardíaco puede aparecer, de acuerdo con los investigadores chinos, en una media de tiempo de 15 días a partir de la aparición de los síntomas,⁷ aunque se ha reportado daño miocárdico temprano aun en ausencia de síntomas respiratorios; la afección cardíaca es un evento común en el curso de la enfermedad por SARS-CoV-2, y 40% de los pacientes que mueren por COVID-19 tienen lesión miocárdica.⁸

Entre los mecanismos de enfermedad en el miocardio se había mencionado el efecto tóxico directo del virus en el cardiomiocito; sin embargo, se han propuesto otros mecanismos, como vasculitis, ya que el receptor de la enzima convertidora de angiotensina se expresa comúnmente en las células endoteliales venosas y arteriales. Un hallazgo importante en la enfermedad por COVID-19 es la inestabilidad del sistema fibrinolítico y de coagulación, con criterios de coagulación intravascular diseminada en más de 70% de los pacientes que no sobreviven a la enfermedad, por lo que algunos autores han planteado la hipótesis de que el daño

del miocardio es el resultado de la formación de microtrombos en la vasculatura miocárdica, en un ambiente de hipercoagulación.⁸

En relación con el síndrome isquémico coronario agudo con o sin elevación del ST, se puede decir que las infecciones virales en general se asocian a un mayor riesgo de eventos coronarios, por lo que es justificable pensar en isquemia aguda como causa de daño miocárdico en los pacientes con COVID-19.⁸ Existen múltiples mecanismos por los cuales una infección viral puede provocar inestabilidad de la placa de aterosclerosis en las arterias coronarias, como la respuesta inmunitaria del huésped con activación de las citocinas y los mediadores inflamatorios, incluyendo la activación de los receptores inmunitarios dentro de la placa y la activación de inflamomas, que convierten las citocinas proinflamatorias en citocinas biológicamente activas.

Asimismo, la disfunción endotelial resultante por el proceso inflamatorio puede llevar a un lecho coronario de vasoconstricción. Todos estos cambios pueden provocar inestabilidad de las placas preexistentes y manifestarse como síndromes isquémicos agudos.⁸

Se sabe que los periodos de estrés agudo por sepsis e insuficiencia respiratoria aguda se asocian a las elevaciones de los marcadores séricos de daño miocárdico (troponinas). Se ha mencionado que aquí el mecanismo es un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, sin ruptura de placa, que puede llevar a un infarto tipo 2.⁹

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO EN EL SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO EN LA PANDEMIA POR COVID-19

El inicio de la pandemia por COVID-19 en México, a principios de 2020, requirió la aplicación de diversas medidas para reducir el riesgo de propagación de la infección.

Entre esas medidas, en el ámbito médico se incluyó el diferimiento de los estudios de imagen programados, para realizarlos casi exclusivamente en los pacientes hospitalizados, entre los que se encuentran aquellos con sospecha o diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo (SICA).¹⁰

La mayoría de las recomendaciones/guías para la realización de estudios de imagen cardiovascular dividen a los pacientes en COVID positivos y COVID negativos.

Sin embargo, dado que una alta proporción de portadores de COVID-19 cursan asintomáticos o con síntomas inespecíficos, aunado al alto porcentaje de pruebas falsas negativas, se sugiere utilizar equipo de protección durante la reali-

zación de cualquier estudio, en especial en los pacientes provenientes de los servicios de urgencias.

La imagen cardiovascular es un pilar en la atención de los pacientes con sospecha o diagnóstico de SICA.^{10,11}

El ecocardiograma transtorácico es la técnica de imagen de primera línea para el diagnóstico/evaluación de pacientes con sospecha de SICA. Al inicio de la pandemia se restringió su uso a los pacientes con inestabilidad cardiovascular o signos de disfunción ventricular.

Actualmente las recomendaciones de las diferentes sociedades para la realización de un ecocardiograma transtorácico durante la pandemia aplicables en este grupo de pacientes incluyen realizarse sólo en caso de cambiar sustancialmente el tratamiento del paciente, realizarlo por especialistas para no repetir estudios, hacer una evaluación sistemática en el menor tiempo posible, siempre utilizando equipo de protección, cuando sea posible hacer análisis *offline* y desinfectar de manera sistemática los equipos. Los ecocardiogramas transesofágicos deben ser evitadas en lo posible; hay que considerar como alternativa el uso de tomografía computarizada (TC) cuando sea posible.¹⁰

En los pacientes con COVID-19 que se presentan con dolor torácico y elevación de las enzimas sin elevación del segmento ST se debe considerar una angiografía de coronarias para descartar enfermedad arterial coronaria, abordándose como una posible miocarditis/pericarditis o tako-tsubo para evitar la angiografía coronaria invasiva, la cual puede ser un riesgo para el operador.

Si la sintomatología no es específica se recomienda realizar el protocolo *triple-rule-out* (evaluación de la circulación coronaria, aórtica y pulmonar).¹¹

La resonancia magnética es útil en el diagnóstico y la diferenciación entre la miocarditis, el síndrome de tako-tsubo y el infarto sin lesiones coronarias significativas. Sin embargo, la duración del estudio es mayor que la de la TC, por lo que conlleva un mayor riesgo potencial para el paciente y el equipo médico. Para disminuir el riesgo se propone un protocolo rápido y enfocado, que incluye secuencias en cine para la evaluación funcional, secuencia ponderada en T2 y mapeos miocárdicos, así como evaluación del reforzamiento tardío para diferenciar el patrón isquémico y el no isquémico.

Se recomienda utilizar secuencias rápidas y limitar el número de cortes para disminuir el tiempo de adquisición.

En caso de estar indicado en los pacientes COVID-19 negativos, se recomienda la realización de estudios de TC o resonancia magnética durante la estancia intrahospitalaria, a fin de no retrasar el diagnóstico y el tratamiento de una condición médica.^{11,12}

El uso de la angiografía de arterias en los pacientes con riesgo bajo o intermedio de enfermedad arterial coronaria se ha recomendado para disminuir el riesgo de exposición en los laboratorios de hemodinámica.

Se aconseja la comunicación interdisciplinaria, a fin de asegurar que los estudios de imagen se realicen en el momento más adecuado para el paciente y el equipo médico.

Las recomendaciones de desinfección de los equipos están disponibles para las diferentes casas comerciales.¹²

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y MEDIDAS TERAPÉUTICAS EN URGENCIAS Y LA UNIDAD CORONARIA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN EL CONTEXTO DE LA PANDEMIA POR COVID-19

El brote de infecciones por SARS-CoV-2, que causa el COVID-19, comenzó en Wuhan, la capital de la provincia de Hubei, China, pero se extendió rápidamente a muchos otros países.¹³ Debido a que este coronavirus es altamente contagioso, se han adoptado estrictas medidas de contención social en todo el mundo. La pandemia por COVID-19 se ha asociado a un aumento de las hospitalizaciones de pacientes en estado crítico, al ausentismo y a los altos costos para el sistema de atención médica. Sin embargo, se ha observado una disminución del número de pacientes que buscan atención médica por otras causas, incluidos aquellos con afecciones agudas que amenazan la vida, como una disminución del número de pacientes que acuden a hospitales con infarto agudo del miocardio (IAM) en Europa y EUA.¹⁴⁻¹⁶

Por otra parte, a pesar de que se han implementado programas para mejorar la calidad hospitalaria e incrementar la calidad de la atención de los pacientes con síndrome coronario agudo, particularmente en los países de ingresos altos, estos programas aún se están implementando y mejorando en países de ingresos bajos y medianos: de hecho, ha habido un significativo aumento en el rendimiento del intervencionismo coronario percutáneo primario (ICP-P).^{17,18} Desafortunadamente, con la actual pandemia por COVID-19 estos logros podrían revertirse. Por lo anterior, se considera que la terapia fibrinolítica en los pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) puede ser la mejor opción, debido a la rápida reperusión, a que reduce la exposición del personal y a que genera menos costos para la institución, a pesar de que la terapia fibrinolítica es potencialmente subóptima en tiempos sin COVID-19.¹⁹

En una reciente publicación de la experiencia del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, en la Ciudad de México,²⁰ se analizaron 513 pacientes con IAM (349 con IAMCEST, 164 con IAM sin elevación del segmento ST [IAMSEST]). Una comparación de los periodos antes y después del inicio del confinamiento del 23 de marzo de 2020 mostró que las hospitalizaciones por

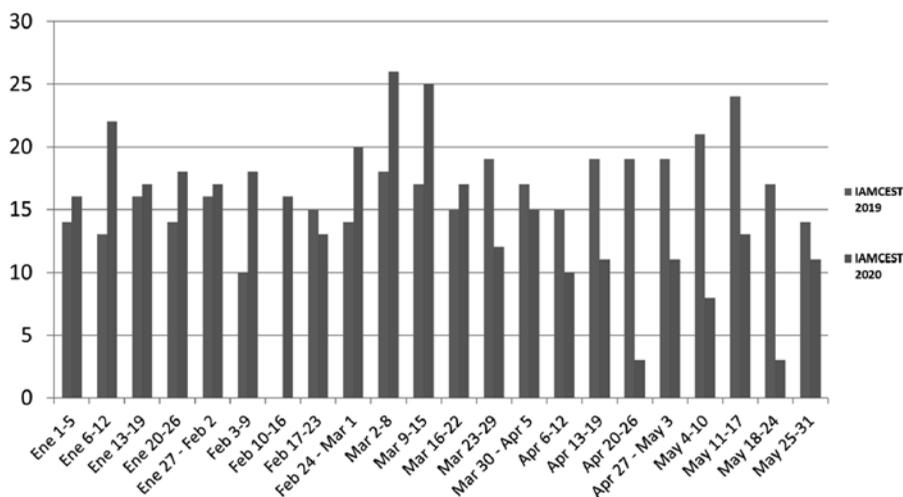


Figura 8-1. Comparación de hospitalización por infarto agudo del miocardio antes y durante la epidemia por COVID-19 en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” de México. IAMCEST: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST.

IAM disminuyeron 42.5% durante el confinamiento (10.8 pacientes por semana vs. 18.8 por semana antes del confinamiento) y 39.6% (10.8 vs. 17.9 pacientes por semana, respectivamente), en comparación con el mismo periodo en 2019 (figura 8-1).

La proporción de pacientes con IAMCEST que no recibieron terapia de reperfusión fue mayor durante el periodo pandémico. La proporción de pacientes del hospital que recibieron terapia de reperfusión de ICP-P disminuyó significativamente (47.2% durante la pandemia vs. 92.8% antes de la pandemia y 96.0% en 2019) y la administración de terapia fibrinolítica aumentó sustancialmente (52.8 vs. 7.2 y 4%, respectivamente) (figura 8-2).

En los pacientes con IAMSEST se observó una disminución durante la pandemia en la angiografía coronaria (66.7% durante la pandemia vs. 78.7 y 84.9%, respectivamente, en los otros periodos) y el ICP (41.7% durante la pandemia vs. 48 y 56.6%, respectivamente, en los demás periodos) respecto al resto de los periodos analizados.

Los lineamientos internacionales de atención para los SICA indican que el principal factor determinante para la disminución de la mortalidad y los eventos adversos es el tiempo a la reperfusión;²¹ sin embargo, durante la pandemia existieron algunas limitaciones para poder cumplir con estas metas, como retraso en la búsqueda de atención médica por parte del paciente, dificultad para el diagnóstico, debido a la sobreposición clínica, disminución del personal de salud dispo-

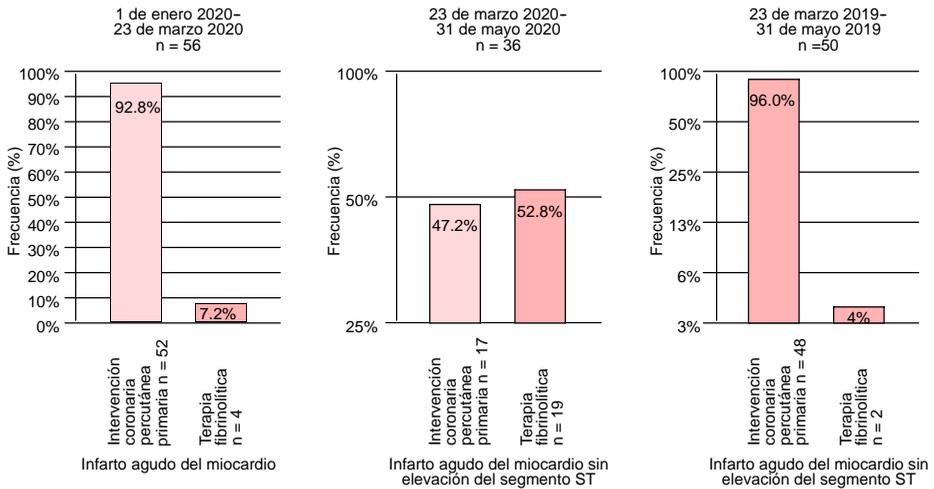


Figura 8-2. Proporción de pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST que recibieron terapia de reperfusión antes y durante la pandemia por COVID-19 en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, de México.

nible y conversión de los centros hospitalarios con capacidad de reperfusión para la atención de los casos de COVID-19. Debido a la disminución de hospitalizaciones por SICA, el tratamiento de reperfusión oportuno sufrió retrasos, lo cual repercutió en los desenlaces a corto y mediano plazos en los pacientes que sufrieron esta enfermedad durante la epidemia.

Los protocolos de atención de los pacientes con SICA durante la pandemia por COVID-19 se pueden dividir de acuerdo con el tipo de IAM —IAMCEST o IAMSEST—, el cual sirve como una aproximación cercana para predecir una oclusión trombotica total. Hay que enfatizar que en todos los casos es de vital importancia proteger al personal de salud, por lo que se recomienda que todos los que tengan contacto con el paciente con una probable infección por COVID-19 utilicen equipo de protección (gafas protectoras, cubrebocas N95 y bata desechable), además de que el paciente porte un cubrebocas para disminuir la producción de aerosoles.²²

Pacientes con IAMCEST:

1. Realizar un escrutinio clínico por medio de un interrogatorio rápido y dirigido para la presencia de síntomas típicos de COVID-19, tales como fiebre, mialgias, artralgias, anosmia, cefalea y diarrea, entre otros. De ser posible y de acuerdo con la disponibilidad hospitalaria, realizar una prueba de reacción en cadena de la polimerasa para la detección de SARS-CoV-2 o de antígenos.

2. En caso de que se detecte un caso sospechoso el paciente deberá ser aislado y los médicos en contacto con él deberán utilizar equipo de protección.
3. Realizar un electrocardiograma de 12 derivaciones en menos de 10 min para integrar el diagnóstico.
4. Monitorear de manera continua.
5. En caso de que se detecte elevación del segmento ST habrá que evaluar si el paciente puede ser sometido a fibrinólisis, si el tiempo de traslado a un centro con capacidad de angioplastia primaria es mayor de 60 min, o bien, si el tiempo es menor, realizar el traslado de manera oportuna, con el objetivo de llevar a cabo alguna estrategia de reperfusión en menos de 12 h. Las dosis de trombolítico deberán ser calculadas de acuerdo con el peso del paciente.
6. Administrar doble terapia antiagregante plaquetaria de acuerdo con la disponibilidad hospitalaria. De manera ideal se deberá administrar ácido acetilsalicílico en dosis de 300 mg por vía oral como dosis única junto con clopidogrel a razón de 300 mg si el paciente va a ser tratado con esquema de fibrinólisis, o bien combinar el ácido acetilsalicílico con prasugrel o ticagrelor en caso de ser candidato para angioplastia primaria.
7. Administrar antitrombóticos. En caso de ser candidato a trombólisis se deberá utilizar enoxaparina, y en caso de tener disponible la angioplastia primaria se podrá utilizar enoxaparina o heparina no fraccionada.
8. Administrar una estatina de alta intensidad, sea rosuvastatina en dosis de 40 mg o atorvastatina a razón de 80 mg por vía oral.
9. Controlar la tensión arterial, la frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno, y buscar intencionadamente las complicaciones mecánicas secundarias al infarto agudo del miocardio. Particularmente durante la pandemia se ha disparado el número de complicaciones, por lo que ha sido más frecuente la presencia de bloqueos atrioventriculares, insuficiencia cardiaca y derrame pericárdico. La intubación orotraqueal o ventilación mecánica no invasiva se deberá realizar con las máximas medidas de protección y con el personal mínimo indispensable para evitar una mayor exposición a los aerosoles.
10. En caso de realizar la fibrinólisis hay que hacer electrocardiogramas de manera continua, de preferencia a los 30, 60 y 120 min, para valorar el descenso del segmento ST, además de vigilar el estado del dolor torácico, con el objetivo de determinar si la administración del fármaco fue exitosa. En caso de una fibrinólisis fallida se deberá hacer el enlace para pasar a la angioplastia de rescate.
11. En caso de realizar ICP-P en un paciente sospechoso de COVID-19 hay que limitar el personal expuesto y el procedimiento debe ser realizado con equipo de protección personal completo.

Pacientes con IAMSEST:

1. Se debe realizar la estratificación del riesgo.²³
 - Riesgo muy alto (inestabilidad hemodinámica, choque cardiogénico, dolor torácico recurrente o refractario a tratamiento médico, arritmias letales, complicaciones mecánicas, falla cardíaca aguda, depresión del ST > 1 mm en seis derivaciones con elevación en aVR o V1):
 - Iniciar el tratamiento antiagregante, anticoagulante y con estatina de alta intensidad.
 - Realizar una angiografía coronaria con probable angioplastia de manera urgente (menos de 2 h).
 - De manera simultánea se pueden realizar pruebas para COVID-19.
 - Riesgo alto (cambios dinámicos del segmento ST, reanimación cardiopulmonar, escala de GRACE > 140 puntos):
 - Realizar pruebas para descartar la presencia de COVID-19.
 - Iniciar el tratamiento antiagregante, anticoagulante y con estatina de alta intensidad.
 - Traslado a un centro con capacidad de angioplastia primaria en menos de 24 h.
 - Tratamiento de lesiones coronarias.
 - Riesgo bajo (que no cumpla con características de riesgo muy alto o alto):
 - Realizar pruebas para descartar la presencia de COVID-19.
 - Iniciar el tratamiento antiagregante, anticoagulante y con estatina de alta intensidad.
 - Controlar las comorbilidades.
 - Valorar la realización de una angiotomografía coronaria para conocer la anatomía coronaria.
 - Tratar las lesiones de manera electiva si no hay complicaciones.

En conclusión, la epidemia por COVID-19 ha dificultado el acceso a los servicios médicos, lo cual ha afectado particularmente el tratamiento oportuno de los SICA, ya que existen retrasos en el tiempo a reperfusión. Los lineamientos descritos para la atención de esta enfermedad son fruto del trabajo de la atención continua durante la epidemia, ya que durante ella fue necesario aprender a adaptarse a las circunstancias. Las estrategias adoptadas pueden ser utilizadas en países con un perfil socioeconómico y demográfico parecido al de México; quedará por ver cómo es que la epidemia afectó en definitiva a la población, pues se están observando las consecuencias de la ausencia de reperfusión oportuna mediante la aparición de complicaciones mecánicas, como la insuficiencia mitral secundaria a la ruptura del músculo papilar, las rupturas de pared libre del ventrículo izquierdo y la comunicación interventricular posinfarto.

MANEJO DE PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST EN EL CONTEXTO DE LA EPIDEMIA POR COVID-19

Se especula que existen múltiples mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales el COVID-19 puede contribuir al aumento de la presentación de SICA; por un lado están los estados inflamatorio y protrombótico, y por otro el daño directo al endotelio vascular y los pericitos vasculares.²⁴

La pandemia ha afectado los accesos de la atención a la salud en general y sobre todo la hospitalaria, y ha llevado a la saturación de los sistemas de salud, por lo que, aunado a los riesgos de contagio se ha optado por disminuir los procedimientos de diagnósticos y las cirugías electivas, para enfocarse en el manejo de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 y así asegurar la disponibilidad de camas, personal y equipo de protección. En el manejo de SICA esto ha llevado a un retraso de la atención de los pacientes, lo que ha impactado en un mayor riesgo de mortalidad.^{5,25-29}

Es importante enfatizar que la mayoría de estos pacientes pueden no estar infectados por SARS-CoV-2.

A pesar de que la infección por SARS-CoV-2 pudiera aumentar el riesgo de padecer síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SICA/CEST), se ha observado una disminución de las hospitalizaciones por esa causa desde el inicio de la pandemia, lo cual se ha reportado en España, Italia y EUA.³⁰ Se ha reportado también un aumento del tiempo de atención a partir de la aparición de los síntomas y la reperfusión, así como un aumento de la mortalidad hospitalaria.³¹

Es probable que la incidencia de SICA se haya mantenido y que haya disminuido la búsqueda de atención hospitalaria, por miedo al contagio. En un metaanálisis se reportó un aumento de 120% de paros cardiacos extrahospitalarios, en comparación con los casos reportados antes del inicio de la pandemia.³²

Ante estas condiciones se requiere reevaluar las estrategias actuales de atención cardiovascular, con el objetivo de mantener la efectividad y la eficiencia en el manejo de los pacientes con SICA durante la pandemia por COVID-19, al tiempo que se minimiza la exposición por parte del personal médico.^{5,25-29}

Los principales retos para poder proporcionarlos son:

- 1.** Determinar la etiología de la lesión miocárdica: en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 se requieren una evaluación y un diagnóstico diferencial detallado, debido a que no se ha determinado la incidencia de IAM por ruptura de placa aterosclerótica (IAM tipo I) y no se ha comparado con la incidencia de miocarditis, cardiomiopatía por estrés y espasmo coronario, entre otras patologías, que pueden imitar su presentación clínica y elec-

trocardiográfica. El diagnóstico diferencial entre un IAMCEST verdadero puede ser desafiante, lo que lleva a un mayor requerimiento de pruebas de imagen adicionales (ecocardiografía portátil, ecocardiografía convencional y/o angiografía) para confirmar la causa de la elevación del ST y el beneficio de una terapia de revascularización. En una serie de varios hospitales de Nueva York se reportaron 18 pacientes con COVID-19 y con elevación del segmento ST, de los cuales en 10 de ellos resultó por lesión miocárdica no coronaria.³³

2. Identificar y estratificar la infección por SARS-CoV-2 de forma oportuna mediante *triage* respiratorio y pruebas rápidas, que se deberán realizar lo más pronto posible para establecer el diagnóstico, valorar el riesgo y determinar en cuál área del hospital se internará al paciente.³⁴

La ICP primaria es la elección en los centros capacitados para este procedimiento durante la pandemia, con algunas consideraciones importantes necesarias para poder mantener una adecuada atención al paciente y proporcionarles seguridad al personal de salud y al resto de los pacientes hospitalizados.³⁴

Las sociedades estadounidenses de cardiología —*A position statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the American College of Cardiology, and the American College of Emergency Physicians*— publicaron recientemente las siguientes recomendaciones³⁴

1. Todo paciente con datos sugestivos de IAMCEST deberá ser considerado como posible caso de COVID-19 y ser evaluado por el servicio de urgencias para confirmación diagnóstica, *triage* respiratorio y prueba diagnóstica rápida, para conocer el estatus del COVID-19 antes de notificar al equipo de cateterismo cardiaco.
2. Los pacientes con inestabilidad hemodinámica requieren una evaluación invasiva para brindar un diagnóstico definitivo y proporcionar el soporte hemodinámico adecuado.
3. Se le debe colocar un cubrebocas al paciente, para disminuir la posible contaminación por gotas de secreciones (*flügge*).
4. Algunos de los procedimientos realizados en el manejo invasivo cardiovascular, como la necesidad de ventilación con presión positiva, la intubación, la extubación, la desfibrilación, la reanimación cardiopulmonar y la aspiración de vía aérea, son situaciones de alto riesgo de transmisión por la producción de aerosoles;³⁵ por ello todo el personal médico que está involucrado en el manejo deberá contar con equipo de protección (bata, guantes, respiradores N95 y careta).
5. Los procedimientos de mayor riesgo de aerosolización, como la intubación endotraqueal, deberán ser realizados siempre que sea posible antes de su llegada a la sala de hemodinámica.

6. Se recomienda que el número de personas en la sala de hemodinámica sea solamente el personal esencial, con la finalidad de reducir los riesgos de contagios (sobre todo en los momentos de más riesgo, como la intubación y la extubación), además de limitar la participación de estudiantes, internos y residentes en los procedimientos de alto riesgo.³⁴
7. De preferencia emplear una sola sala de hemodinámica que cuente con sistema de presión negativa y suministros esenciales, dedicada en forma exclusiva para el cuidado de pacientes probables o positivos de COVID-19, y realizar una limpieza exhaustiva después de cada procedimiento.
8. En los pacientes con estatus de COVID-19 positivo se debe atender la lesión culpable y, si hay estabilidad hemodinámica, intentar el tratamiento de toda lesión de alto grado en las arterias no relacionadas con el vaso culpable durante el mismo procedimiento, para minimizar las futuras exposiciones por parte del personal de hemodinámica.
9. Para conservar las camas de la unidad coronaria, todos los pacientes con SICA/CEST hemodinámicamente estables después de una ICP exitosa deben ser ingresados en una unidad de cuidados intermedios, con un plan para el alta temprana (< 48 h).

El pronóstico de los pacientes con COVID-19 que sufren un SICA/CEST se desconoce; sin embargo, en un estudio se analizó su impacto en la mortalidad hospitalaria en pacientes con infarto agudo con o sin COVID-19 y se mostró que tanto la puntuación de GRACE como el hecho de tener COVID-19 son factores independientes de mortalidad hospitalaria.

En el grupo de infarto con COVID-19 predominaron la tos y la fiebre en el cuadro clínico, así como los niveles más elevados de proteína C reactiva y las puntuaciones de GRACE más altas.³⁶

No todos los pacientes con COVID-19 y SICA/CEST se benefician de una terapia de revascularización. Los pacientes con presentación grave de COVID-19 que sufran síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y requieran soporte con un respirador ya tienen por esto mismo un alto riesgo de mortalidad, por lo que, con base en el pronóstico individual de cada paciente, las capacidades, los recursos médicos disponibles y el deseo familiar, si el riesgo supera al beneficio se deberá considerar el manejo compasivo.³⁴

Es recomendable que todo centro capacitado para ICP primaria monitoree y evalúe su capacidad para proveer una adecuada atención, basándose en la disponibilidad de personal, camas, salas de hemodinámica y equipo de protección personal, procurando ajustarse a los tiempos de adecuada reperusión o transferencia en caso de no contar con la capacidad adecuada. Se deberá considerar como opción el manejo con fibrinólisis en los casos en los que no se pueda reperfundir mecánicamente o el envío oportuno a otro centro de atención.

La estrategia de fibrinólisis como estándar terapéutico de reperfusión en los pacientes con COVID-19 se utilizó en el hospital de Sichuan, China,³⁷ al inicio de la epidemia. Sin embargo, esta estrategia sólo pospuso la ICP, ya que aproximadamente 50% de los pacientes requerirán ICP de rescate, lo que puede llevar a una mayor estancia hospitalaria y condicionar una mayor exposición del personal de salud, además de limitar la disponibilidad de camas para el manejo del COVID-19.³⁸ La fibrinólisis se recomienda en las regiones en las que no se cuente con hospitales con programas de ICP primaria que puedan asegurar su realización antes de los 120 min recomendados para esta terapia.^{34,38}

En los pacientes con presentación de SICA/CEST en hospitales sin capacidad para ICP que puedan referir oportunamente durante los primeros 120 min entre el primer contacto médico desde el inicio de síntomas a un hospital con capacidad para ICP primaria, ésta se mantiene como la estrategia de elección.^{34,38} Si esto no fuera posible se recomienda realizar la fibrinólisis dentro de los 30 min del diagnóstico de SICA/CEST, seguida de su transferencia a un centro con disponibilidad de ICP.^{39,40}

Puede representar un problema diagnóstico en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SICA/SEST) en la contingencia actual de la epidemia de COVID-19, ya que una proporción significativa de pacientes con COVID-19 tienen biomarcadores de lesión cardíaca elevados; la elevación de troponinas en estos pacientes disminuye su utilidad pronóstica.²⁷

Los pacientes con COVID-19 confirmado o probable que cruzan también con un SICA/SEST deben recibir manejo médico; el abordaje invasivo se reservará para los pacientes con las presencia de características clínicas de alto riesgo, definida como un puntaje de GRACE > 140 o inestabilidad hemodinámica.

Después de estabilizar al paciente con manejo médico el seguimiento con la angiografía coronaria se pueden realizar en una fecha futura, cuando se resuelva la infección.³⁴ Es muy recomendable que los sistemas de salud de cada ciudad estandaricen sus protocolos de atención y se coordinen para optimizar los recursos.

Se requiere una comunicación clara entre los departamentos de cardiología intervencionista y de urgencias de cada hospital. Cada institución hospitalaria deberá evaluar periódicamente su capacidad y eficiencia para atender de forma adecuada a los pacientes con SICA/CEST y SICA/SEST.

CRITERIOS DE INTUBACIÓN EN LOS PACIENTES CON SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO Y NEUMONÍA POR COVID-19

La intubación orotraqueal es un procedimiento que tiene el objetivo de brindar asistencia y control de la ventilación del paciente bajo diferentes indicaciones;

sin embargo, su éxito depende de una serie de factores relacionados con la cuidadosa selección del paciente, la adecuada preparación del equipo y el desarrollo previo de competencias del personal de salud en la instrumentación de la vía aérea.⁴¹ La inducción farmacológica a condiciones “óptimas” para la intubación es un momento de alto riesgo para el paciente, en el que la adecuada selección de los fármacos anestésicos, así como el conocimiento y el entendimiento de la patología y sus comorbilidades, son fundamentales para su realización segura.⁴² La pandemia por SARS-CoV-2 obligó a cambiar los protocolos de acción durante la atención del paciente, aprendiendo a “priorizar” la seguridad del personal de salud ante la práctica de procedimientos médicos, en especial aquellos generadores de partículas de aerosol, forzando a incorporar medidas de protección a la exposición a patógenos.⁴³

En el paciente con enfermedad cardiovascular, en particular síndrome coronario agudo, los cuidados de índole hemodinámica durante el periodo de inducción anestésica son mayores, obligando a anticipar complicaciones y brindar estrategias farmacológicas para evitar una catástrofe durante este proceso.²⁸ La conjunción, no poco frecuente, de SICA e infección por SARS-CoV-2, requiere la integración de todo lo descrito previamente en un solo paciente, exigiendo a los equipos multidisciplinarios de atención médica la preparación para situaciones de esta complejidad, en busca de la seguridad tanto del paciente como del personal de salud.⁴⁴

En algunas ocasiones es difícil determinar inmediatamente la necesidad de intubación de un paciente, exigiendo la integración de la mayor cantidad de información (y en ocasiones la experiencia clínica) para su indicación, sin perder de vista la reversibilidad de tal situación clínica.

Mientras se realiza la recolección de tal información se recomienda el uso de dispositivos no invasivos, como ventilación con mascarilla reservorio, cánulas de alto flujo o inclusive ventilación no invasiva vía mascarilla facial, para mantener la oxigenación.⁴⁵

Las indicaciones para la intubación se pueden clasificar en cinco categorías:⁴⁶

1. Imposibilidad de mantener la vía respiratoria permeable (trauma, obstrucción de la vía respiratoria, quemaduras).
2. Incapacidad para proteger la vía respiratoria de la aspiración (sangrado, secreciones, estómago lleno, enfermedad por reflujo).
3. Dificultad o fracaso en la ventilación no invasiva (anormalidades faciales, en la vía respiratoria u otras).
4. Inadecuada oxigenación o ventilación (falla respiratoria, pérdida de los mecanismos para la ventilación espontánea, debilidad de la musculatura respiratoria, trauma de tórax, tórax inestable), o ambas, incluyendo las situaciones en las que la alteración del estado de conciencia, sea involuntario

(trauma, enfermedad) o planeado (inducción anestésica con fines de diagnóstico o terapéuticos, o ambos), imposibilite la ventilación espontánea.

5. Condiciones clínicas concomitantes que pueden agravar la falla respiratoria o progresar a falla respiratoria (falla cardíaca con potencial progresión a edema pulmonar agudo, descompensación hemodinámica por hipoxemia y retención de dióxido de carbono).

El éxito de una intubación se relaciona con la preparación para el procedimiento, por lo que se recomienda disponer de alternativas al abordaje tradicional, que incluyen la laringoscopia convencional, con disponibilidad de la videolaringoscopia, múltiples opciones en forma y tamaño de las hojas de laringoscopia, dispositivos supraglóticos de ventilación y guías para moldear la forma del tubo orotraqueal, entre otras.⁴⁷

El paciente con neumonía por SARS-CoV-2 presenta importantes alteraciones de la función pulmonar, con hipoxia refractaria al aporte de oxígeno a altos flujos, así como la retención de dióxido de carbono, con las respectivas consecuencias multiorgánicas (alteraciones de la función del sistema nervioso central, descompensación de la función cardíaca, particularmente del ventrículo derecho, vasodilatación por acidosis respiratoria). Todo lo anterior incrementa la dificultad durante la inducción y la intubación orotraqueal, la cual idealmente debe ser realizada por los individuos con las mejores competencias en temas de la vía aérea (anestesiólogo, urgenciólogo, especialista en cuidados críticos).⁴³

La transmisión del patógeno de SARS-CoV-2 durante la ventilación, la aspiración y la intubación orotraqueal se considera alta, lo cual obliga a contar con medidas de protección personal durante tales procedimientos, así como a limitar la cantidad de personal de salud en el proceso, lo cual representa un reto para la persona encargada de la intubación, debido a la necesidad de realizar un procedimiento de elevada dificultad prácticamente solo o con los mínimos recursos humanos. El personal que brinda atención a los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 se debe capacitar de forma individual y en equipo para adaptarse a tales modificaciones.⁴⁸

La integración de los protocolos de atención para el síndrome isquémico coronario y la pandemia por COVID-19 describe el compromiso que debe existir en los centros hospitalarios para ofrecer tratamiento percutáneo y farmacológico, de acuerdo con las ventanas de tratamiento ya establecidas. Ante casos de sospecha de exposición e infección por SARS-CoV-2, así como el limitado acceso a las pruebas de diagnóstico para el patógeno (y los tiempos para obtener tales resultados) se debe iniciar un protocolo de tratamiento bajo el uso de equipos de protección personal, limitando el personal en la sala de hemodinámica. De forma concomitante, el aporte de oxígeno debe limitar la aerosolización de partículas, incluso con prioridad al aislamiento completo de la vía aérea en situaciones clíni-

cas limítrofes, lo cual enfrenta nuevamente al equipo a los retos del manejo de la vía aérea bajo una situación adversa con recursos limitados.

Finalmente, la intubación del paciente con enfermedad cardiovascular es de mayor riesgo, en comparación con la de cualquier otra población; la incidencia de mortalidad después de la intubación orotraqueal en el contexto del SICA es 61.75% mayor, en comparación con los pacientes sin SICA.⁴⁹ Esto se atribuye a la gravedad de la enfermedad cardíaca, las comorbilidades existentes, la inestabilidad hemodinámica y el uso de fármacos vasoactivos antes del evento.

En conclusión, las indicaciones bajo las cuales se decide iniciar un manejo avanzando de la vía aérea en el paciente con neumonía por SARS-CoV-2 y SICA no distan de aquellas para cualquier otro paciente; sin embargo, las dificultades asociadas a la exposición al patógeno, el uso de equipo de protección personal y los ambientes de trabajo que suelen tener restricción de recursos humanos y materiales (tecnología) representan un gran reto para la atención de este grupo tan específico.

Tratamiento farmacológico y apoyo hemodinámico

La enfermedad causada por la infección por SARS-CoV-2 ha tenido un impacto en las enfermedades cardiovasculares, que es el principal factor de riesgo de morbilidad y mortalidad en los pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización y desarrollan enfermedad grave. La propia infección por SARS-CoV-2 es causa de múltiples patologías cardiovasculares, como son lesión miocárdica, miocarditis, arritmias, falla cardíaca aguda, miocardiopatía por estrés, tromboembolismo venoso e infarto agudo del miocardio.¹ Esta pandemia ha causado un retraso en la atención de los pacientes con infarto agudo del miocardio no sólo por un sistema de salud sobrepasado, sino también por demora en la búsqueda de atención médica por parte de los pacientes,⁵⁰ lo cual ha afectado el tratamiento oportuno que se ha establecido en las guías de manejo de los síndromes coronarios agudos.

La variedad de afecciones cardíacas causadas por COVID-19 dificulta el diagnóstico y, por ello, el tratamiento más adecuado, por lo que es importante realizar una evaluación precisa, sobre todo en los casos que se presenten como síndrome coronario agudo. En los pacientes que presentan con síndrome coronario agudo e infección por SARS-CoV-2 es importante esclarecer el mecanismo subyacente del síndrome coronario. En aquellos que presentan elevación del segmento ST la estrategia preferible siempre será la ICP;³⁴ sin embargo, en el contexto de la infección concomitante no todos los pacientes tienen lesión coronaria. Stefanini y col. reportaron una serie de casos de pacientes con IAMCEST e infección por SARS-CoV-2, y encontraron que hasta 39.3% de los pacientes no tenían lesión palpable.⁵¹ Otros estudios reportan resultados variables entre 60 y 80% de enfermedad coronaria en la angiografía.⁵²

En caso de IAMSEST la evaluación debe ser más exhaustiva, tanto para estratificar el riesgo como para evaluar la enfermedad coronaria mediante estudios de imagen multimodal.³⁴

La distinción entre el paciente tratado por angioplastia por enfermedad coronaria y aquel que se presenta como infarto tipo 2 de la cuarta definición de IAM es importante, ya que el tratamiento médico que se implemente será distinto. En el caso de un infarto de tipo 2 el tratamiento se dirige a la causa subyacente del desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio; sin embargo, el pronóstico de mortalidad cardiovascular va de 24 a 43% en los pacientes con enfermedad crítica.⁵³

En el momento que se confirme la enfermedad arterial coronaria en cualquier síndrome coronario agudo se debe recurrir a la angioplastia como tratamiento de elección. Ante esta situación el tratamiento coadyuvante consistente en antitrombóticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y betabloqueadores, que son de suma importancia para mejorar los desenlaces del infarto.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento antitrombótico es parte fundamental del manejo del infarto tipo I, en especial en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 en quienes el riesgo trombótico es mayor. En un estudio observacional realizado por Choudry y col. se encontró que los pacientes que presentaron IAMCEST e infección por SARS-CoV-2 tuvieron mayor grado de trombo (clasificación TIMI 4 y 5), menor mancha capilar al final del procedimiento y mayores niveles de dímero D, que se relacionaron con un alto requerimiento de heparina no fraccionada para mantener los niveles del tiempo de coagulación activado > 250 seg.⁵⁴

El manejo antiplaquetario es esencial y se debe iniciar con dosis de carga de ácido acetilsalicílico de 150 mg a 300 mg y un inhibidor P2Y12, sea clopidogrel en dosis de 600 mg, ticagrelor a razón de 180 mg o prasugrel de 60 mg; las contraindicaciones de este último son los pacientes mayores de 75 años de edad y la enfermedad vascular cerebral previa. Estas dosis están recomendadas como tratamiento coadyuvante de la angioplastia primaria, además de iniciar el tratamiento anticoagulante con heparina no fraccionada (nivel de recomendación IC), enoxaparina o bivalirudina (nivel de evidencia IIA); en el caso de angioplastia primaria está contraindicado el uso de fondaparinux.²¹

En el paciente que en el contexto de la pandemia se presente con síndrome coronario sin elevación del segmento ST la dosis de carga de ácido acetilsalicílico es la misma; sin embargo, como se mencionó, son importantes la estratificación del riesgo y el abordaje multimodal para conocer previamente la presencia de aterosclerosis coronaria obstructiva y valorar la necesidad de coronariografía y

angioplastia, ya que la recomendación actual es iniciar el inhibidor P2Y12 durante la coronariografía y no de manera rutinaria después del diagnóstico en el servicio de urgencias.²³

Una vez realizada la angioplastia se debe continuar con el tratamiento con doble antiagregante con dosis de mantenimiento de manera habitual durante un año, como ácido acetilsalicílico a razón de 75 mg a 100 mg al día, clopidogrel de 75 mg al día, ticagrelor en dosis de 90 mg cada 12 h y prasugrel a razón de 10 mg cada 24 h; este último se ajusta a 5 mg diarios si el paciente pesa < 60 kg.²¹⁻²³ Es de suma importancia hacer la valoración del riesgo trombótico y del riesgo de sangrado para esta etapa de mantenimiento. De manera habitual la estrategia básica implica doble antiagregación durante un año y después la reevaluación del riesgo isquémico y de sangrado; si persiste el alto riesgo isquémico se podrá continuar con doble antiagregación; sin embargo, si el riesgo de sangrado sobrepasa el isquémico se deberá continuar con un solo antiagregante. En este punto es de vital importancia determinar si el paciente se encuentra con infección activa grave por SARS-CoV-2, ya que deberá recibir anticoagulación y, según los datos del estudio previo, estos pacientes tienen una mayor carga trombótica, por lo que se sugiere el uso de inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa, de doble antiagregación y de la anticoagulación, debido a que se pueden administrar hasta cuatro medicamentos antitrombóticos; lo recomendado para la doble antiagregación es el uso de ácido acetilsalicílico y clopidogrel para disminuir el riesgo de sangrado.⁵⁵

Además de los antitrombóticos, es importante completar el tratamiento farmacológico con medicamentos que han disminuido el tamaño del infarto, la remodelación ventricular y el riesgo de mortalidad cardiovascular, como son los betabloqueadores, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y las estatinas.

Los betabloqueadores constituyen un grupo farmacológico ampliamente estudiado en el contexto de los síndromes coronarios agudos y tienen el objetivo principal de disminuir el consumo de oxígeno del miocardio afectado, reducir el tamaño del infarto y con ello evitar el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Su indicación más precisa, con nivel de recomendación IA, es en los pacientes que se presentan con IAM con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%; sin embargo, se debe considerar su uso en cualquier paciente que no presente contraindicaciones (falla cardíaca aguda, choque cardiogénico, bloqueo atrioventricular de alto grado) y su administración idealmente deberá ser en las primeras 24 h del infarto.^{21,23}

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son utilizados para inhibir el remodelado ventricular y disminuir la mortalidad por IAM; su máximo beneficio se aprecia en los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 40%, pero su uso se debe considerar para todo paciente que se presente con síndrome coronario agudo. El uso de estatinas de alta intensidad también tie-

ne un nivel de recomendación IA, ya que reducen el riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares; se deben implementar independientemente de los niveles de colesterol, con el objetivo de reducir el colesterol de lipoproteínas de baja densidad 50% de los niveles basales o lograr un objetivo < 55 mg/dL, con reevaluación entre cuatro y seis semanas; si no se alcanza el objetivo se incrementará la dosis y se realizará una nueva evaluación; se recomienda el uso de otro agente hipolipemiente si no se alcanza el objetivo con el aumento de la dosis.^{21,23}

Apoyo hemodinámico

Los pacientes que tienen infección grave por SARS-CoV-2 sufren deterioro hemodinámico por sobreinfección bacteriana, tromboembolismo pulmonar o lesión miocárdica, reportada hasta en 23% de los casos.⁵⁶ En este contexto, si el paciente sufre un IAM con deterioro hemodinámico el soporte es primordial. En estos pacientes, con perfil hemodinámico de bajo gasto cardiaco con resistencias vasculares sistémicas elevadas, se debe tener un adecuado volumen intravascular antes de iniciar el empleo de vasopresores e inotrópicos;⁵⁷ para esto existen elementos predictores dinámicos de respuesta al volumen, como son la variabilidad de la integral velocidad-tiempo del tracto de salida del ventrículo izquierdo, la variabilidad de la presión de pulso, el índice de distensibilidad de la vena cava inferior y la elevación pasiva de las piernas; si a pesar de tener una adecuada precarga persiste el estado de choque, se deberá iniciar el empleo de vasopresores, con norepinefrina de manera inicial y vasopresina como segunda línea. Si aún no se alcanza la presión arterial media > 65 mmHg y se presenta bajo gasto cardiaco (índice cardiaco < 2.2 L/min/m²) habrá que iniciar con inotrópicos.⁵⁷⁻⁶⁰ En caso de que el estado de choque sea secundario a IAM hay que recordar que el único tratamiento que ha demostrado disminución de la mortalidad a seis meses es la revascularización temprana.⁶¹

Cuando el paciente se encuentra en estado de choque refractario con dosis máximas de vasopresores e inotrópicos se deberá considerar el apoyo mediante asistencia mecánica circulatoria o ventricular. Uno de los principales dispositivos de asistencia circulatoria es el balón de contrapulsación intraaórtica, cuyos beneficios principales son la disminución de la poscarga, la mejoría de la perfusión coronaria y la asistencia de 0.5 a 1 L de gasto cardiaco; sin embargo, su uso ha disminuido a raíz de los resultados publicados en el estudio IABP-Shock II, en el cual no se encontraron diferencias en la mortalidad a 30 días, en comparación con el tratamiento médico conservador.⁶² La mejor indicación del uso de balón de contrapulsación intraaórtica es en los pacientes con choque cardiogénico con complicación mecánica del infarto del miocardio.²¹

Actualmente se está proponiendo iniciar la asistencia circulatoria o ventricular desde etapas más tempranas. La clasificación novedosa propuesta por la *Society for Cardiovascular Angiography and Interventions* plantea cinco etapas del choque cardiogénico, con la intención de iniciar de manera temprana la asistencia mecánica, con el objetivo de obtener mejores desenlaces en el choque cardiogénico; sin embargo, aún faltan evidencias para determinar si el uso temprano mejora los resultados.⁶³

Entre estos dispositivos se encuentra la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) venoarterial, cuya indicación es el choque cardiogénico refractario a tratamiento convencional óptimo con progresión inminente a falla orgánica múltiple; es importante definir la causa del choque y la terapia destino (puente a recuperación, puente a trasplante, puente a dispositivo de asistencia de larga duración). Aunada a la colocación de ECMO, también es necesaria la colocación de otro dispositivo de asistencia, como el balón de contrapulsación intraaórtica, para disminuir la poscarga que la propia ECMO aumenta (generalmente colocado por abordaje periférico en el contexto de infarto).^{64,65} En el contexto de la pandemia actual, los pacientes con enfermedad crítica por SARS-CoV-2 refractarios al tratamiento convencional (ventilación mecánica con protección pulmonar, uso de relajantes neuromusculares y ventilación en pronación), con indicación para soporte circulatorio con ECMO con configuración venovenosa y a quienes se les agrega choque cardiogénico, la configuración se modifica a una asistencia venoarteriovenosa.

Los pacientes en estado crítico con complicación por choque cardiogénico tienen alto riesgo de lesión renal aguda hasta en 28% de los casos, de los cuales 20% requerirán terapia renal de reemplazo, lo cual confiere un peor pronóstico, mayor mortalidad intrahospitalaria y necesidad de terapia renal de reemplazo a largo plazo.

Comúnmente estos pacientes no toleran las terapias intermitentes, por lo que requieren terapias continuas; la indicación de las guías KDIGO para el inicio de esta terapia es la lesión renal aguda clasificación AKIN II (incremento de la creatinina > 2 veces el nivel basal o uresis < 0.5 mL/kg durante 12 h) con alteraciones que comprometan la vida, como sobrecarga hídrica sin respuesta a los diuréticos y desequilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.⁵⁷

El manejo de los pacientes con síndrome coronario agudo durante la pandemia por SARS-CoV-2 es más complejo, ya que incluye un espectro que va desde la presentación como un síndrome coronario agudo con probabilidad de infección por SARS-CoV-2 asociada hasta un estado crítico por la infección, con el desarrollo de lesión miocárdica durante su evolución. En general, el tratamiento farmacológico del infarto no debe cambiar, sólo hay que evaluar con mayor precaución el riesgo trombótico y el riesgo hemorrágico, y determinar la mejor opción de la asistencia circulatoria (farmacológica o mecánica) en caso necesario.

REFERENCIAS

1. **Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG et al.:** COVID-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens* 2021;35(1):4-11. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>.
2. **Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroder S et al.:** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
3. **Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J et al.:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;141:1648-1655. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
4. **Barbaro NR, Fontana V, Modolo R et al.:** Increased arterial stiffness in resistant hypertension is associated with inflammatory biomarkers. *Blood Press* 2015;24(1):7-13. <https://doi.org/10.3109/08037051.2014.940710>.
5. **Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T et al.:** Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-810. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
6. **Carlson FR, Bosukonda D, Keck PC, Carlson WD:** Multiorgan damage in patients with COVID-19. Is the TGF- β /BMP pathway the missing link? *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2020;5:1145-8. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.09.003>.
7. **Zhou F, Yu T, Du R et al.:** Clinical course and risk factors for mortality of adults in patients with COVID-19 in Wunan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
8. **Atri D, Siddiqi HK, Lang JP et al.:** COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2020;5(5):518-536. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.002>.
9. **Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al.:** Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2231-64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>.
10. **Beitzke D, Salgado R, Francone M et al.:** Cardiac imaging procedures and the COVID-19 pandemic: recommendations of the European Society of Cardiovascular Radiology (ESCR). *Int J Cardiovasc Imaging* 2020;36(10):1801-1810. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01892-8>.
11. **Choi AD, Abbara S, Branch KR et al.:** Society of Cardiovascular Computed Tomography guidance for use of cardiac computed tomography amidst the COVID-19 pandemic Endorsed by the American College of Cardiology. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2020;14(2): 101-104. <https://doi.org/10.1016/j.jcct.2020.03.002>.
12. **Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA et al.:** COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020;21(6):592-598. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeaa072>.
13. **Bogoch II, Watts A, Thomas Bachli A et al.:** Potential for global spread of a novel coronavirus from China. *J Travel Med* 2020;27:taaa011. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa011>.
14. **García S, Albaghdadi MS, Meraj PM et al.:** Reduction in ST-segment elevation cardiac catheterization laboratory activations in the United States during COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2871-2872. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.011>.
15. **De Filippo O, D'Ascenzo F, Angelini F et al.:** Reduced rate of hospital admissions for ACS during COVID-19 outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med* 2020;383:88-89. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2008111>.

- org/10.1056/NEJMc2009166.
16. **Huet F, Prieur C, Schurtz G et al.:** One train may hide another: acute cardiovascular diseases could be neglected because of the COVID-19 pandemic. *Arch Cardiovasc Dis* 2020; 113:303-307. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.04.002>.
 17. **Dharma S, Andriantoro H, Dakota I et al.:** Organisation of reperfusion therapy for STEMI in a developing country. *Open Heart* 2015;2:e000240. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2015-000240>.
 18. **Dharma S, Juzar DA, Firdaus I et al.:** Acute myocardial infarction system of care in the third world. *Neth Heart J* 2012;20:254-259. <https://doi.org/10.1007/s12471-012-0259-9>.
 19. **Daniels MJ, Cohen MG, Bavry AA et al.:** Reperfusion of ST segment-elevation myocardial infarction in the COVID-19 era: business as usual? *Circulation* 2020;141:1948-1950. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047122>.
 20. **Arias Mendoza A, González Pacheco H, Araiza Garaygordobil D et al.:** Acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak in Mexico City: what to expect in the future in developing countries? *Salud Púb Méx* 2021;63(2):163-165. <https://doi.org/10.21149/11853>.
 21. **Ibáñez B, James S, Agewall S et al.:** 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>.
 22. **Torres Escobar G, González Pacheco H, Cruz JLB et al.:** Impact of COVID-19 on reperfusion strategies for acute coronary syndromes. *Arch Cardiol Méx* 2020;90(Supl):62-66. <https://doi.org/10.24875/ACM.M20000069>.
 23. **Collet JP, Thiele H, Barbato E et al.:** 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020;29:ehaa575. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
 24. **Rozado J, Ayesta A, Morís C et al.:** Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2020;20(Supl E):2-8. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(20\)30028-5](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(20)30028-5).
 25. **Huang C, Wang Y, Li X et al.:** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 26. **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. *Intens Care Med* 2020;46: 846-8. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
 27. **Wang D, Hu B, Hu C et al.:** Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 28. **Guo T, Fan Y, Chen M et al.:** Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5(7):811-818. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
 29. **Tam CF, Cheung KS, Lam S et al.:** Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hong Kong, China. *Circ Cardiovasc Qual Out* 2020;13:e006631. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631>.
 30. **Kulkarni P, Mahadevappa M:** COVID-19 pandemic and the reduction in ST-elevation myocardial infarction admissions. *Postgrad Med J* 2020;96:436-437. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-035437>.

- 1136/postgradmedj-2020-137895.
31. **Rodríguez Leor O, Cid Álvarez B, Pérez de Prado A et al.:** Impacto de la COVID-19 en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La experiencia española. *Rev Esp Cardiol* 2020;73(12):994-1002. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.08.002>.
 32. **Lim ZJ, Ponnappa Reddy M, Afroz A et al.:** Incidence and outcome of out-of-hospital cardiac arrests in the COVID-19 era: a systematic review and meta-analysis. *Resuscitation* 2020;157:248-258. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.025>.
 33. **Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A et al.:** ST-segment elevation in patients with COVID-19—A case series. *N Engl J Med* 2020;382(25):2478-2480. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>.
 34. **Mahmud E, Dauerman HL, Welt FGP et al.:** Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: a position statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *J Am Coll Cardiol* 2020;76(11):1375-1384. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.039>.
 35. **Tran K, Cimon K, Severn M et al.:** Aerosol-generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS ONE* 2012;7:e35797. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035797>.
 36. **Solano López J, Zamorano JL, Pardo Sanza A et al.:** Factores de riesgo de muerte hospitalaria en pacientes con infarto agudo del miocardio durante la pandemia de la COVID-19. *Rev Esp Cardiol* 2020;73(12):985-993. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.07.023>.
 37. **Zeng J, Huang J, Pan L:** How to balance acute myocardial infarction and COVID-19: the protocols from Sichuan provincial People's hospital. *Intens Care Med* 2020;46:1111-1113. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05993-9>.
 38. **O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al.:** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:e78-140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>.
 39. **Dauerman HL, Sobel BE:** Synergistic treatment of ST-segment elevation myocardial infarction with pharmacoinvasive recanalization. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:646-651. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00762-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00762-9).
 40. **Larson DM, Duval S, Sharkey SW et al.:** Safety and efficacy of a pharmaco-invasive reperfusion strategy in rural ST-elevation myocardial infarction patients with expected delays due to long-distance transfers. *Eur Heart J* 2012;33:1232-1240. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr403>.
 41. **Alanazi A:** Intubations and airway management: an overview of Hassles through third millennium. *J Emerg Trauma Shock* 2015;8(2):99-107. <https://doi.org/10.4103/0974-2700.145401>.
 42. **Mosier JM, Sakles JC, Law JA et al.:** Tracheal intubation in the critically ill. Where we came from and where we should go. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201(7):775-788. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1636CI>.
 43. **Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA:** Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020;323(15):1499-1500. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3633>.
 44. **Cameli M, Pastore MC, Mandoli GE et al.:** COVID-19 and acute coronary syndromes: current data and future implications. *Front Cardiovasc Med* 2021;7:593496. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.593496>.
 45. **Quintard H, l'Her E, Pottecher J et al.:** Experts' guidelines of intubation and extubation

- of the ICU patient of French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR) and French-speaking Intensive Care Society (SRLF). *Ann Intens Care* 2019;9:13. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0483-1>.
46. **Pisano A, Yavorovskiy A, Verniero L et al.**: Indications for tracheal intubation in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021;35(5):1276–1280. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2020.11.062>.
 47. **Higgs A, McGrath BA, Goddard C et al.**: Guidelines for the management of tracheal intubation in critically ill adults. *Br J Anaesth* 2018;120(2):323–352. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.10.021>.
 48. **Luo M, Cao S, Wei L et al.**: Precautions for intubating patients with COVID-19. *Anesthesiol* 2020;132:1616–1618. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003288>.
 49. **Aggarwal G, Cheruiyot I, Aggarwal S et al.**: Association of cardiovascular disease with coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity: a meta-analysis. *Curr Probl Cardiol* 2020;45(8):100617. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100617>.
 50. **Schiavone M, Gobbi C, Biondi Zoccai G et al.**: Acute coronary syndromes and COVID-19: exploring the uncertainties. *J Clin Med* 2020;9(6):1683. <https://doi.org/10.3390/jcm9061683>.
 51. **Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D et al.**: ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation* 2020;141(25):2113–2116. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047525>.
 52. **Jain V, Gupta K, Bhatia K et al.**: Management of STEMI during the COVID-19 pandemic: lessons learned in 2020 to prepare for 2021. *Trends Cardiovasc Med* 2021;31(3):135–140. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.003>.
 53. **Sandoval Y, Jaffe AS**: Type 2 myocardial infarction: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(14):1846–1860. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.018>.
 54. **Choudry FA, Hamshere SM, Rathod KS et al.**: High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(10):1168–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.022>.
 55. **Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D et al.**: COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(23):2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
 56. **Yang X, Yu Y, Xu J et al.**: Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8(5):475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
 57. **Van Diepen S, Katz JN, Albert NM et al.**: Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136(16):e232–e268. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000525>.
 58. **Henry TD, Tomey MI, Tamis Holland JE et al.**: Invasive management of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e815–e829. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000959>.
 59. **Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM et al.**: Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intens Care Med* 2020;46(5):854–887. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
 60. COVID-19 Treatment Guidelines Panel: *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines*. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.

61. **Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG et al.:** Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock? *N Engl J Med* 1999;341(9):625-634. <https://doi.org/10.1056/NEJM199908263410901>.
62. **Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al.:** Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012;367(14):1287-1296. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal208410>.
63. **Baran DA, Grines CL, Bailey S et al.:** SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;94(1):29-37. <https://doi.org/10.1002/ccd.28329>.
64. **Brogan TV, Lequier L, Lorusso R, Maclaren G, Peek G:** *Life support: the ELSO Red Book*. 5ª ed. ELSO, 2017.
65. **Keebler ME, Haddad EV, Choi CW, McGrane S, Zalawadiya S et al.:** Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock. *JACC Heart Fail* 2018;6(6):503-516. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.11.017>.

Cirugía cardiotorácica y COVID-19

Guillermo Careaga Reyna

A fines de 2019 aparecieron los primeros informes de una neumonía de etiología desconocida en Wuhan, China. Pocos días después se identificó un coronavirus que presentó una mutación reciente que lo hace resistente a los medicamentos habituales y desarrolla síntomas después de un periodo de incubación de 2 a 15 días. Esta infección, llamada COVID-19, es producida por el coronavirus mutado, ahora denominado SARS-CoV-2, y una vez establecida puede evolucionar a una respuesta inflamatoria sistémica muy severa, con altas posibilidades de muerte.¹

La pandemia por COVID-19 ha generado una afectación muy importante en los sistemas de salud de todo el mundo y ha modificado por completo la forma de vivir, convivir, educar y trabajar en todas las áreas.^{2,3} Las acciones más importantes en este contexto son aislar y disminuir la velocidad de transmisión de la infección por SARS-CoV-2, y reducir el daño y la mortalidad causados por la enfermedad.^{2,4} Así, esta pandemia ha obligado a las instituciones de salud a disminuir progresivamente las intervenciones quirúrgicas para minimizar la transmisión de la enfermedad, toda vez que este riesgo aumenta con un mayor número de pacientes con COVID-19 internados, así como a preservar el personal, el equipo de protección y otros recursos para atender a los pacientes con COVID-19.⁵ Estas acciones, obviamente apropiadas, han sido de un gran impacto en la atención médica habitual. La cirugía cardiotorácica y los procedimientos diagnósticos se han diferido de manera global y uniforme, de tal manera que, aunque en algunas áreas del mundo el impacto de la pandemia ha sido heterogéneo en la magnitud de la presencia de pacientes con COVID-19 y la mortalidad de ellos, el efecto en el volumen de cirugía, la educación y la seguridad ha sido generalizado.^{6,7}

Ante una situación de tanta complejidad, y en apego a conceptos éticos, ningún integrante del personal de salud, cualquiera que sea su área de formación o especialidad, puede evadir su responsabilidad para afrontar la pandemia, aunque sea desde una posición diferente a la habitual, con base en las nuevas necesidades de atención requeridas.⁸

Un ejemplo de la modificación y la coordinación de acciones para atender la pandemia sin dejar de lado la atención de urgencias médico-quirúrgicas no relacionadas con el COVID-19, como las que requieren cirugía cardiotorácica, es lo que ocurrió en Lombardía, Italia, donde de 20 centros de cirugía cardiaca 16 fueron reconvertidos para la atención de pacientes con COVID-19, por lo que las unidades de cuidado posquirúrgico y coronario fueron destinadas a la atención de pacientes en estado crítico por COVID-19, y los otros cuatro centros fueron considerados como referencia para la cirugía cardiaca de urgencia o que no podía diferirse más de 60 días, y debieron estar en posibilidad de recibir a pacientes con COVID-19 para cirugía y casos sin COVID-19 con el mismo propósito.⁸

Otro ejemplo es Suecia, donde la demanda de camas de terapia intensiva creció cinco veces más de lo habitual y los procedimientos quirúrgicos cardiotorácicos electivos disminuyeron. El personal se reubicó y reeducó para la atención de pacientes con COVID-19 en pocos días. Se tenían que hacer cosas que no se pensó que fuera posible realizarlas. Entre lo relevante es que siempre será conveniente contar con un sistema de salud adaptable. Además, a pesar de la psicología del ser humano, sus mecanismos de defensa y su resistencia al cambio, se logró esta transformación gracias a la percepción común de la urgencia y la necesidad de responder a ella. No se cerró el espacio ante un recurso humano muy especializado escaso, sino que se integró en los equipos de atención personal con poca experiencia para atender la demanda creciente.⁹

Además de la reconversión de los hospitales, otro factor a considerar es que los pacientes mayores de 65 años de edad con cardiopatías o neumopatías —o ambas—, obesidad y diabetes mellitus se han considerado individuos de alto riesgo de complicaciones graves en caso de contraer COVID-19, por lo que deben evitar el contacto con otras personas; este tipo de pacientes son los que habitualmente están en el perfil de los que requieren cirugía cardiotorácica.¹⁰

Una vez detectada la infección por SARS-CoV-2 la primera medida es el aislamiento, acompañado de la higiene frecuente de las manos y general, que han mostrado utilidad en los pacientes de riesgo, como los que han sido receptores de trasplante cardiaco, pues con este tipo de cuidado en un grupo de 79 pacientes sólo cuatro desarrollaron infección de las vías respiratorias superiores y de esos cuatro sólo uno tuvo un resultado positivo para SARS-CoV-2, sin que se registraran defunciones.¹¹ A estos cuidados básicos se adiciona la aplicación de medidas de soporte de acuerdo con la gravedad de la afección, pues hasta el momento no hay un tratamiento específico y eficaz,¹² aunque es evidente que en los casos

graves existe la necesidad de apoyo ventilatorio prolongado en los pacientes con COVID-19, que puede llevar a la realización de una traqueostomía para el mejor cuidado de la vía aérea. La traqueostomía es un procedimiento generador de aerosoles, situación que debe ser evitada para disminuir la posibilidad de contagio del personal de salud. Sin embargo, en los casos que seguramente sí van a requerir la traqueostomía la recomendación es realizar el procedimiento abierto dos o tres semanas después de la intubación, con reacción en cadena de la polimerasa negativa. Con la idea de tener un procedimiento más seguro, se ha modificado la técnica de la traqueostomía percutánea mediante la introducción del broncoscopio por fuera del tubo endotraqueal, lo que disminuye la generación de aerosoles, además de definir muy claramente el papel que desempeña cada integrante del equipo que participará en el procedimiento. Así se ha logrado realizar esta técnica con seguridad para el paciente y sin evidencia de contagio del personal de salud involucrado.¹³ Cuando el apoyo ventilatorio no es suficiente y las posibilidades de recuperación existen aun en casos muy complejos, se observa 65% de supervivencia en los pacientes con COVID-19 que fueron apoyados con oxigenación por membrana extracorpórea, en su modalidad venovenosa, que en la experiencia de los autores de esa revisión utilizan las vías venosas femoral y yugular. De este tipo de apoyo hay un precedente de 79% de supervivencia en la pandemia de influenza H1N1. Cuando el paciente tiene un bajo gasto la oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial ofrece más ventajas. Sin embargo, en caso de que el daño neurológico sea severo, exista falla terminal o haya contraindicación para reanimar, se debe evitar este apoyo cardiopulmonar.¹⁴

El impacto colateral de la pandemia en la cirugía cardiotorácica involucra diferentes aspectos y etapas. Se sabe que la patología cardiovascular es un factor de riesgo en los pacientes con COVID-19 con 13.2% de mortalidad, además de la reducción de personal para atender a estos pacientes y la escasez de sangre y sus derivados para poder realizar la cirugía cardiotorácica. En un segundo momento se pierde el seguimiento rutinario de los pacientes y algunos de ellos se presentan ya en etapas complicadas de la enfermedad, aunado a la consecuente reducción de acciones preventivas y de educación y formación de residentes, que han sido reasignados a otras actividades, además de la necesidad de utilizar plataformas electrónicas en su formación. Un caso similar son los pacientes en espera de trasplante, en cuyo caso se recomienda elegir los casos que realmente requieren el procedimiento de urgencia o a corto plazo. Ante estos momentos es necesario tener información real y actualizada tanto de la morbimortalidad por COVID-19 como de la patología no relacionada con el COVID-19, para fortalecer la educación del paciente y la comunidad, además de que con estos datos se planea la suspensión o el envío de pacientes para ser intervenidos en otros centros.¹⁵ Así, las recomendaciones generales son evitar los procedimientos electivos, sobre todo en los periodos de incremento de casos —las llamadas oleadas—;

en esta situación es indispensable informar con toda claridad a los pacientes en quiénes se ha diferido algún procedimiento quirúrgico y quedan en espera de cirugía, los riesgos y beneficios de esperar o desarrollar el procedimiento quirúrgico, con base en el comportamiento de la pandemia y el tipo de padecimiento del paciente, además de que el equipo multidisciplinario debe buscar y ofrecerle al paciente otras opciones no quirúrgicas de tratamiento que lo beneficien, en tanto es posible internarlo para ser intervenido quirúrgicamente.¹⁶

En caso de determinar que la cirugía no se difiera es necesario evitar la espera prolongada para ella; si definitivamente no se encuentran opciones terapéuticas diferentes del tratamiento quirúrgico hay que disminuir al máximo la estancia hospitalaria con un cuidado perioperatorio óptimo y después con el uso de tecnología de la información mediante comunicación virtual con el paciente y los familiares para el seguimiento extrahospitalario.¹⁷

Ante la inevitable necesidad de tener que efectuar algún procedimiento quirúrgico de emergencia y en caso de que la intervención quirúrgica se deba realizar en pacientes que presenten COVID-19, obligadamente se utilizarán las medidas de protección personal necesarias, que incluyen respiradores N95, protección ocular y doble guante, y el personal involucrado en la atención deberá permanecer bajo vigilancia 14 días después del procedimiento, pues es evidente que si no se dispone de la protección adecuada el riesgo de contagio para el personal de salud y sus contactos intrahospitalarios y extrahospitalarios (p. ej., familiares) es elevado. El personal que participe en la cirugía deberá ser el mínimo indispensable, y todos los insumos necesarios deberán estar en la sala de cirugía para evitar entradas y salidas innecesarias durante la intervención. Se recomienda disminuir en lo posible el uso de equipos de electrocoagulación generadores de aerosoles. Los pacientes con COVID-19 deberán permanecer en las áreas que se han destinado y adaptado para su cuidado y aislamiento en las unidades médicas.^{4,13}

Con base en las cualidades que se distinguen en el cirujano cardiorácico, como son la experiencia en conceptos de aislamiento por contacto y áreas estériles, la capacidad de análisis del riesgo-beneficio, la detección de medidas terapéuticas inefectivas, el manejo de la vía aérea, el tratamiento de las complicaciones de la ventilación mecánica, el cuidado perioperatorio de los pacientes quirúrgicos electivos y urgentes, el uso de oxigenación por membrana extracorpórea, la capacidad de innovación cuando es necesaria y alto nivel de rendimiento y respuesta mental en situaciones que involucran una gran presión emocional. el papel del cirujano cardiorácico en los hospitales reconvertidos cambió de la actividad quirúrgica a la atención de pacientes con COVID-19 en apoyo a los neumólogos, los anestesiólogos y los médicos intensivistas, además del cuidado de pacientes que no podían ser egresados de las unidades de cuidados intensivos, como los pacientes con hemodiafiltración, con apoyo de balón intraaórtico de contrapulsación o con heridas infectadas que requerían atención intrahospita-

ria,⁸ de tal suerte que el cirujano cardiotorácico debe considerar ante este nuevo gran reto una serie de nuevas interrogantes a resolver: cómo realizar con seguridad la cirugía cardiotorácica, cómo prevenir y detectar oportunamente la infección por SARS-CoV-2 en el hospital y cómo proteger al personal involucrado en la atención.¹⁶ Un ejemplo de lo aquí anotado es que se debe asegurar la calidad de los insumos de protección, pues al igual que en otros países parte de estos recursos se obtienen de las donaciones, ante la escasez de proveedores.⁴

Durante los picos de la pandemia, y de acuerdo con el tipo de patología, se hacen diversas recomendaciones para la realización de la cirugía cardiotorácica. Por ejemplo, para determinar el tipo de procedimientos a realizar en caso de cirugía torácica no cardíaca relacionada con oncología se han considerado tres etapas: en la etapa I, con pocos pacientes con COVID-19, se realiza en el menor tiempo posible la resección de masas tumorales grandes, nódulos y tumores esofágicos y de pared torácica, y se inicia la sustitución de cirugía por atención médica al máximo posible. En la fase II, con más pacientes hospitalizados con COVID-19 y ya con recursos limitados, se atienden las complicaciones de patología oncológica que requieran tratamiento quirúrgico y se difieren al menos tres meses los procedimientos electivos; en la fase III, con un gran número de casos hospitalizados, sólo se realiza cirugía de emergencia.¹⁶

Los ejemplos de cirugía cardíaca urgente son la cardiopatía isquémica por enfermedad del tronco coronario izquierdo con angina y la estenosis valvular aórtica con un área $< 0.4 \text{ cm}^2$, que además ha presentado síncope o angina.¹⁸ En este último caso se debe considerar la condición clínica del paciente para efectuar un procedimiento definitivo alterno, como el implante percutáneo de válvula aórtica, la valvuloplastia como puente a cirugía posterior o a implante percutáneo de válvula aórtica, o definitivamente la cirugía para el reemplazo valvular aórtico, por ser la única opción en estos casos.

Siempre se deberán considerar la condición clínica y la seguridad del paciente, del personal de salud y de los familiares, por lo que la decisión se debe sustentar en evidencias sólidas y en la comunicación clara y precisa entre el equipo, el paciente y los familiares.¹⁹

Es conveniente en este punto reiterar que la pandemia por COVID-19 ha desafiado a los sistemas de salud del mundo y que en el paciente con trasplante de corazón el reto ha sido mayor, ya que este grupo en particular recibe terapia inmunosupresora.¹²

En EUA el número de trasplantes de corazón disminuyó 40% y el de pulmón 67% durante la etapa más complicada de la pandemia. La Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón recomienda que los pacientes en espera de trasplante de órganos torácicos positivos a SARS-CoV-2 sean retirados de la lista y que para reingresarlos se espere el periodo de 14 días de evolución y dos pruebas negativas seriadas al menos 48 h antes del trasplante. La evaluación del

donante debe incluir los antecedentes; si tuvo infección, ésta debe haber sido resuelta al menos 28 días antes del proceso de procuración.²⁰

Como parte del cuidado del paciente con trasplante de corazón se han propuesto tres etapas de la enfermedad y con base en ellas aplicar las medidas necesarias para lograr la recuperación de los pacientes.¹²

Básicamente en la descripción de la enfermedad coinciden en lo que ya se ha observado ampliamente en otros pacientes no necesariamente trasplantados. La etapa I o inicial implica síntomas leves que requieren tratamiento sintomático y aislamiento. La etapa II, con afección pulmonar, es subdividida en IIa, con la aparición de sintomatología respiratoria, imágenes radiológicas y tomográficas en vidrio despulido sin hipoxia, y en IIb con hipoxia, en la que se requiere adicionar esteroides al tratamiento, además de otras medidas de apoyo ventilatorio. La etapa III es testigo de hiperinflamación sistémica con elevación de interleucinas (IL-2, IL-6, IL-7), dímero D, proteína C reactiva, factor estimulante de granulocitos y factor de necrosis tumoral, entre otros mediadores de respuesta inflamatoria, en la que se asocia una elevada mortalidad, a pesar de las medidas de soporte óptimo aceptadas.¹²

En tanto exista controversia acerca de que la inmunosupresión en el paciente con trasplante de corazón es un factor predisponente para enfermar por COVID-19 y de que la modificación de la respuesta inflamatoria tiene alguna influencia en la evolución de la enfermedad, la realización de trasplantes debe ser cuidadosamente analizada. El riesgo de inmunosupresión en el receptor y el hecho de que el corazón donado provenga de un donante infectado deben ser estrictamente evaluados mediante el estudio de la condición clínica previa, la realización de pruebas de antígeno o reacción en cadena de la polimerasa, y el área de procedencia del donante, debido al impacto local de la pandemia, entre otros factores.¹⁶ Los receptores en espera deben mantenerse en aislamiento, evitar las aglomeraciones y el contacto con personas sospechosas de ser portadoras de COVID-19 o padecerlo, y llevar a cabo la desinfección de su vivienda y la higiene de las manos durante el tiempo que sea necesario, pues no hay que olvidar que la limitación de los viajes ha disminuido la posibilidad de trasladar órganos.²¹ Estas mismas medidas de cuidado, protección y prevención aplican para los pacientes con trasplante de corazón o cualquier otro órgano, además de enfatizar que ante cualquier síntoma deben acudir de inmediato a recibir atención médica,^{21,22} pues en una revisión de 28 pacientes con trasplante reciente que desarrollaron infección aguda 25% requirieron intubación y la mortalidad fue de 25%.²⁰

Es evidente que después de los brotes de COVID-19 la vuelta a los quirófanos no será igual, pues se requiere adaptarse a las nuevas condiciones de vida que ha impuesto esta pandemia.⁹

Cuando haya pasado la etapa más complicada de la pandemia la actividad quirúrgica deberá volver a realizarse en forma progresiva, con base en los lineamien-

tos que establezca cada país y desde un punto de vista ético; igual que durante los preparativos para enfrentar la pandemia y la progresión de la misma, el reinicio de las actividades se debe sustentar en conceptos éticos operacionalizados, con el objetivo de maximizar los beneficios. Se debe tomar en consideración que puede haber inequidad en los sistemas de salud del mundo, por lo que se requerirá valorar la proporcionalidad entre el riesgo y el beneficio, y la proporcionalidad sin discriminación, con transparencia y con justicia en el proceso, además de una comunicación clara con el paciente y la sociedad.⁶

Una vez establecidas estas bases no hay que olvidar el cuidado de los pacientes y los trabajadores de la salud en el reinicio de la cirugía cardiotorácica. Tres acciones son esenciales para lograr este propósito: sana distancia, rastreo para la detección de COVID-19 y equipos de protección personal usados cuidadosa y racionalmente.⁵

Además de los lineamientos establecidos por las autoridades sanitarias en diferentes países, algunos se han apoyado en el consenso de líderes académicos de diferentes sociedades quirúrgicas. Un ejemplo de ello es EUA, donde con base en estas opiniones se han recomendado tres fases para el reinicio de los procedimientos cardiotorácicos, incluso de grandes vasos periféricos. En la fase 2 sólo se atienden casos muy graves, por ser la etapa en la que hay un gran número de contagios y pacientes hospitalizados con COVID-19. En la fase 1, ya con un menor número de pacientes con infección por SARS-CoV-2, se incrementa la opción de procedimientos, y en la fase 0 se realizan los procedimientos de manera normal, obviamente con las recomendaciones y las precauciones anotadas.

En los diferentes países el reinicio de la actividad quirúrgica se ha organizado con base en la estructura y la organización de los procesos de atención de sus sistemas de salud, y con ese sustento y la disponibilidad de recursos se ha clasificado en etapas o fases. Por ejemplo, en una organización por fases con base en los procesos, en la fase I —de preparación— se debe considerar fundamentalmente un decremento de los casos de COVID-19 al menos 14 días consecutivos y para el reinicio de la actividad quirúrgica los hospitales deben tener suficiencia en recursos y personal, incluso en equipos de protección personal. La fase II implica la detección y la revaloración de los pacientes, con la actualización de exámenes necesarios, incluso con pruebas para detectar la presencia de SARS-CoV-2; en caso de positividad de estas pruebas los procedimientos deberán ser diferidos hasta que se negativice el resultado.

La fase III implica formalmente el reinicio de la actividad quirúrgica con procedimientos electivos, que deben ser priorizados por el equipo multidisciplinario y deben ser enfáticos en la prevención de infecciones asociadas a la atención a la salud. Finalmente, en la fase IV el proceso se realiza ya de manera cotidiana, con las adecuaciones a los procesos para mantener la seguridad del personal y de los pacientes.²³

Además de estas etapas de retorno a la productividad quirúrgica diferida, los procedimientos se agruparon específicamente, como se describe a continuación:

1. Intervencionismo coronario percutáneo para el tratamiento del infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (p. ej., uso obligado de equipo de protección personal e intervencionismo coronario primario en la etapa 2) y del infarto del miocardio sin elevación del segmento ST.
2. Cateterismo electivo: como el implante de prótesis aórtica percutánea (aceptado en fase 2 para los pacientes graves, hospitalizados), el mitra-clip, el cierre de la comunicación interauricular y el conducto arterioso permeable.
3. Cirugía cardíaca: revascularización en los pacientes hospitalizados graves (fase 2), cirugía valvular, disección aórtica, endocarditis, trasplante con soporte ventricular, tumores cardíacos.
4. Electrofisiología.
5. Ecocardiografía transtorácica: todo paciente hospitalizado.
6. Cateterismo cardíaco: en fase 2 a todo paciente hospitalizado sintomático.
7. Resonancia magnética nuclear cardíaca: pacientes hospitalizados en casos seleccionados.
8. Medicina nuclear: fase 2 de casos seleccionados hospitalizados.
9. Falla cardíaca/trasplante: todos los pacientes hospitalizados (fase 2).
10. Vascular periférico: tratamiento de isquemia crítica de las extremidades, endoprótesis aórticas; fase 2: pacientes hospitalizados, casos muy seleccionados externos.⁶

En la clasificación por procedimientos se ejemplificaron algunas recomendaciones para la fase 2.

Siempre que sea posible se privilegiarán los procedimientos de mínima invasión y corta estancia si son igual de efectivos que los abiertos habituales, y se considerará la capacidad de reserva del hospital ante posibles rebrotes de COVID-19.⁶

Un punto a considerar, igual de importante que la atención de la patología quirúrgica cardiorádica, es la formación de residentes, que se ha tenido que adecuar sustancialmente, debido a la limitación de las intervenciones quirúrgicas, la redistribución del personal quirúrgico a las áreas de atención de COVID-19, la modificación de los espacios en los hospitales y la necesidad del aislamiento protector, e incluso el confinamiento domiciliario, de tal manera que ahora se han sustituido las sesiones académicas presenciales por sesiones virtuales y simulación para compensar en lo posible la falta de práctica quirúrgica en tanto dure la contingencia.³

Ante este complejo entorno actual, que quizá tenga una duración mayor que la esperada, y de acuerdo con las condiciones en las que se desarrolle la pandemia

en el mundo, para la formación de los futuros cirujanos cardiotorácicos hay que considerar sobre todo su seguridad durante el periodo de residencia. Se ha llegado a sugerir que, al igual que con Ébola, los pacientes con COVID-19 deben ser vistos por el personal adscrito a los hospitales y no por los médicos residentes, además de evitar la visita múltiple, que aumenta el riesgo de exposición. Puede ser necesario que roten en áreas no quirúrgicas, con la ventaja de adquirir más habilidades y destrezas diferentes, pero menor práctica quirúrgica, la cual puede ser compensada con la rotación a las unidades médicas que tengan una operación más regular en cuanto a la realización de procedimientos de cirugía cardiotorácica. Ha sido necesario tomar clases a distancia para evitar el contacto y a través de la enseñanza en línea utilizar aplicaciones que les permitan realizar la simulación de los protocolos de entrada y salida de la derivación cardiopulmonar, revascularización coronaria y cirugía valvular, entre otras. Todo lo anterior debe estar acompañado del manejo de estrés, pues el residente de cirugía cardiotorácica habitualmente se desarrolla en un entorno de alta presión, que aunado a la pandemia pueden condicionar *burnout*, depresión, frustración, etc. La selección de residentes y el proceso de certificación se han modificado mediante el uso de tecnología de informática y comunicación. En otros países se ha considerado incrementar el periodo de adiestramiento para el desarrollo de habilidades quirúrgicas en cuanto sea posible el reinicio de la actividad quirúrgica y en tanto fomentar la investigación en estas generaciones.²⁴

El perfil del cirujano cardiotorácico ahora más que nunca debe ser integral y no fragmentado, con base en las preferencias locales por intereses personales o grupales, que dejan de lado la visión integral de la necesidad presente y futura de los conocimientos, las habilidades y las destrezas que deben adquirir los futuros cirujanos cardiotorácicos, para que pueden desarrollarse en un nuevo escenario para la cirugía cardiotorácica mundial.

REFERENCIAS

1. **Hanaei S, Rezaei N:** COVID-19: developing from an outbreak to a pandemic. *Arch Med Res* 2020;51(6):582-584. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.04.021>.
2. **Drake D, Morrow CD, Kinlaw K et al.:** Cardiothoracic surgeons in pandemics: ethical considerations. *Ann Thorac Surg* 2020;110(2):355-358. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.006>.
3. **Lewis EE, Taylor LJ, Hermsen JL et al.:** Cardiothoracic education in the time of COVID-19: how to teach it. *Ann Thorac Surg* 2020;110(2):362-363. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.002>.
4. **Luc JGY, Vervoort D, Han JJ et al.:** Part of the cure or spreader of the disease? *Ann Thorac Surg* 2020;110(2):359-361. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.103>.
5. Thoracic Surgery Outcomes Research Network: COVID-19 guidance for triage of operations for thoracic malignancies: a consensus statement from Thoracic Surgery Outcomes Research Network. *Ann Thorac Surg* 110(2):692-696. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur>.

- 2020.03.005
6. **Wood DA, Mahmud E, Thourani VH et al.:** Safe reintroduction of cardiovascular services during the COVID-19 pandemic. *Ann Thorac Surg* 2020;110(2):733-740. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.017>.
 7. **Ad N:** Innovations—the COVID-19 pandemic. *Innovations* 2020;15(4):295.
 8. **Bonalumi G, di Mauro M, Garatti A et al.:** The COVID-19 outbreak and its impact on hospitals in Italy: the model of cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57(6):1025-1028. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa151>.
 9. **Ahlsson A:** Why change? Lessons in leadership from COVID-19 pandemic. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;58(3):411-413. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa252>.
 10. **Haft JW, Atluri P, Ailawadi G et al.,** on behalf of The Society of Thoracic Surgeons COVID-19 Task Force and Workforce for Adult Cardiac and Vascular Surgery: Adult cardiac surgery during the COVID-19 pandemic: a tiered patients triage guidance statement. *Ann Thorac Surg* 2020;110(2):697-700. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.003>.
 11. **Ren ZL, Hu R, Wang ZW et al.:** Epidemiologic and clinical characteristics of heart transplant recipients during the 2019 coronavirus outbreak in Wuhan, China: a descriptive survey report. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):412-417. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.008>.
 12. **Siddiqui HK, Mehra MR:** COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):405-407. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>.
 13. **Ángel L, Kon ZN, Chang S et al.:** Novel percutaneous tracheostomy for critically ill patients with COVID-19. *Ann Thorac Surg* 2020;110(3):1006-1011. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.010>.
 14. **Sanford Z, Madathil RJ, Deatrck KB et al.:** Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19. *Innovations* 2020;15(4):306-312. <https://doi.org/10.1177/1556984520937821>.
 15. **Vervoort D, Luc JGY, Percy E et al.:** Assessing the collateral damage of the novel coronavirus: a call to action for the post-COVID-19 era. *Ann Thorac Surg* 2020;110(3):757-760. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.015>.
 16. **Chen KN, Gao S, Liu L et al.:** Thoracic surgeons's insights: improving thoracic surgery outcomes during the coronavirus disease 2019 pandemic. *Ann Thorac Surg* 2020;110(2):349-352. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.006>.
 17. **Maurizi G, Rendina EA:** A high-volume thoracic surgery division into the storm of the COVID-19 pandemic. *Ann Thorac Surg* 2020;110(2):353-354. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.03.015>.
 18. **Bonalumi G, di Mauro M, Garatti A et al.:** The COVID-19 outbreak and its impact on hospitals in Italy: the model of cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57(6):1025-1028. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa151>.
 19. **Basman C, Kliger CA, Pirelli L et al.:** Management of elective aortic valve replacement over the long term era of COVID-19. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020;57(6):1029-1031. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezaa152>.
 20. **Pasrija C, Shah A, Kaczorowski DJ et al.:** Cardiac and pulmonary transplant considerations during COVID-19 pandemic. *Innovations* 2020;15(4):313-315. <https://doi.org/10.1177/1556984520937007>.
 21. **Aslam S, Mehra MR:** COVID-1: yet another coronavirus challenge in transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):408-409. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.007>.
 22. **Woolley AE, Mehra MR:** Dilemma of organ donation in transplantation and the CO-

- VID-19 pandemic. *J Heart Lung Transplant* 2020;39(5):410-411. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.017>.
23. **Frankel WC, Nguyen TC, Weiss AJ:** Charting a safe and expeditious course back to elective cardiac surgery during the COVID-19 pandemic. *Innovations* 2020;15(4):296-299. <https://doi.org/10.1177/1556984520930066>.
 24. **Yanagawa B, Iannacone EM, Kaneko T et al.:** Cardiothoracic surgical residency programs: a pandemic playbook. *Innovations* 2020;15(4):300-305. <https://doi.org/10.1177/1556984520937656>.

Trombosis arterial y venosa en SARS-CoV-2

María Elizabeth Enríquez Vega, Jorge García Dávila

Desde diciembre de 2019, cuando surgió la enfermedad por coronavirus 2019, SARS-CoV-2 o enfermedad por COVID-19 en la provincia de Wuhan, China, y se extendió rápidamente por aquel país y el resto del mundo, se han publicado las características biológicas y clínico-epidemiológicas de la infección.

La enfermedad por coronavirus puede tener un amplio espectro de presentaciones clínicas, lo que en algunos casos conduce a una condición crítica con malos resultados a largo plazo y discapacidad residual que requiere rehabilitación posaguda. Además del síndrome respiratorio con graves complicaciones incapacitantes, el estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con COVID-19 puede conducir a un alto riesgo trombótico, con un impacto drástico en el pronóstico y la mortalidad. La infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo se asocia a complicaciones trombóticas arteriales y venosas. En un registro estadounidense de pacientes con enfermedad por COVID-19 se produjeron complicaciones trombóticas en 2.6% de 229 pacientes hospitalizados que no estaban críticamente enfermos y en 35.3% de 170 pacientes en estado crítico hospitalizados.¹

TROMBOSIS VENOSA EN SARS-CoV-2

Se dispone de datos contrastantes acerca de la prevalencia del tromboembolismo venoso (TEV), incluida la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) en la enfermedad por COVID-19.²

La TVP y la EP son las principales manifestaciones de la tromboembolia venosa o TEV. La TVP y la EP comparten factores de riesgo comunes y en la mayoría de los casos la EP es una consecuencia de la TVP.

El sello distintivo del COVID-19 es la inflamación profunda, descrita como una “tormenta de citocinas”, que se caracteriza por niveles altos de interleucina (IL) 1, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa y otras citocinas inflamatorias. La inflamación promueve la trombosis a través de diversos mecanismos, incluida la activación de células endoteliales, plaquetas y monocitos, la vía del factor tisular-factor VIIa y la alteración de la fibrinólisis y las vías anticoagulantes naturales.²

El primer mecanismo posible es la tormenta de citocinas, causada por una infección viral. Varios estudios han informado concentraciones de citocinas plasmáticas significativamente más altas en los pacientes con COVID-19 que en los adultos sanos; un nivel elevado de IL-6 se asoció a infección por COVID-19 más grave. Las citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-6, inducen fuertemente la expresión de factores tisulares en las superficies de las células endoteliales y los leucocitos, en especial los monocitos. Los factores tisulares constituyen el iniciador principal de la cascada de coagulación sanguínea y contribuyen en gran medida al estado de hipercoagulación en la infección por COVID-19. Las citocinas inflamatorias también pueden desencadenar la liberación de multímeros ultragrandes del factor von Willebrand del endotelio, causando microangiopatía trombótica; esto se ha confirmado en la autopsia en pacientes que murieron por COVID-19.⁴ El segundo mecanismo potencial es la disfunción endotelial inducida por virus. El SARS-CoV-2 es capaz de infectar directamente el endotelio vascular al ingresar en las células a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina, lo que da como resultado la liberación masiva de activadores del plasminógeno y la inhibición de la fibrinólisis.⁵

Los resultados de un metaanálisis dirigido por el Dr. Minno² muestran consistentemente que el COVID-19 se puede asociar a complicaciones tromboembólicas, y reportan que la prevalencia de TEV es de 30% en los pacientes con COVID-19, la de TVP es de 20% y la de EP es de 18%. Los modelos de regresión en este metaanálisis mostraron que un aumento de la edad se asocia a una mayor prevalencia de TEV, TVP o EP, mientras que un aumento del índice de masa corporal se asocia a una mayor prevalencia de EP. No se encontró un impacto en el sexo masculino en los resultados evaluados.¹

La gravedad de la infección por COVID-19 puede ser determinante en la aparición de TEV, ya que los pacientes críticamente enfermos están postrados en cama en la unidad de cuidados intensivos debido a una enfermedad infecciosa aguda que determina insuficiencia respiratoria, con una puntuación de predicción de Padua > 5 (postrado en cama: 3 puntos; infección: 1 punto; insuficiencia respiratoria: 1 punto).³

La trombogenicidad del COVID-19 ha llevado a algunos autores a preguntarse si una prevalencia tan excepcionalmente alta de complicaciones trombóticas debería interpretarse como una consecuencia de un proceso trombótico localizado en los pulmones más que como un fenómeno embólico; asimismo, hipotetizan que la reacción inflamatoria en los pulmones causa disfunción endotelial, lo que conduce a la formación de microtrombos pulmonares. En consonancia con esto, el análisis histológico de los vasos pulmonares en los pacientes con COVID-19 mostró trombosis y microangiopatía generalizada; los microtrombos capilares alveolares son nueve veces más prevalentes en los pacientes con COVID-19 que en los pacientes con influenza H1N1.⁴ Esto puede tener implicaciones importantes, ya que la composición de los émbolos pulmonares y los microtrombos pulmonares es diferente. De hecho, los émbolos reflejan la composición de la parte distal de los trombos venosos de los que se originan y los microtrombos pulmonares contienen una gran cantidad de plaquetas y fibrina. Es razonable suponer que una composición tan diferente puede tener un impacto significativo en las estrategias tanto terapéuticas como profilácticas.²

El dímero D es un producto de la degradación de la fibrina que actúa como marcador sustituto de la fibrinólisis y suele estar elevado en los episodios trombóticos; sin embargo, también puede estar elevado en diversas afecciones, como el embarazo, el estado posoperatorio, la malignidad, la sepsis y la edad avanzada, lo que reduce su especificidad.

Los niveles elevados de dímero D son un hallazgo común en los pacientes con COVID-19 y el diagnóstico de TEV puede ser un desafío. Por tanto, el índice de sospecha de TEV debe ser alto en el caso de síntomas típicos de TVP, hipoxemia desproporcionada con respecto a las patologías respiratorias conocidas o disfunción ventricular derecha aguda inexplicada.

En un análisis de regresión multivariable de 191 pacientes, Zhou y col.⁶ informaron que el riesgo de muerte era 18 veces mayor (razón de momios 18.42; IC 95% de 2.64 a 128.55) para los pacientes ingresados con un nivel de dímero D $> 1 \mu\text{g/mL}$ vs. $< 0.5 \mu\text{g/mL}$. Cui y col.⁷ informaron que los niveles de dímero D también se correlacionaron con el riesgo de tromboembolismo venoso: un nivel de $3 \mu\text{g/mL}$ tenía una sensibilidad de 70%, una especificidad de 96.7% y un valor predictivo positivo de 87.5%. Maatman y col.⁸ señalaron que la profilaxis estándar contra la tromboembolia venosa fracasó en 29 de 109 pacientes en la unidad de cuidados intensivos, y de esos 29 todos tenían niveles de dímero D $> 3.0 \mu\text{g/mL}$.

La trombocitopenia en el momento de la presentación se asoció a un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte, con una diferencia media ponderada de $31 \times 10^9/\text{L}$ en el recuento de plaquetas entre los pacientes con enfermedad grave y no grave. Los autores observaron una gran heterogeneidad en los estudios, con tasas informadas de trombocitopenia en la enfermedad grave entre 4 y 57.7%.⁹

Es probable que el COVID-19 asociado a coagulopatía sea multifactorial y que los pacientes que lo padecen compartan muchos de los factores de riesgo clásicos de tromboembolismo venoso que se observan en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto por otras causas, como inmovilidad, catéteres largos e inflamación sistémica, por lo que se recomienda que todos los pacientes portadores de COVID-19 que se encuentren hospitalizados y tengan sospecha de TVP sean sometidos a un tamizaje mediante ecografía en el punto de atención (POCUS, por sus siglas en inglés), que es el método de imagen de elección en los pacientes de alto riesgo. El POCUS es la ecografía que realiza un médico capacitado al pie de la cama en cualquier punto de la atención clínica, y está enfocada en una situación clínica concreta,¹⁰ que en estos casos es la TVP de los miembros inferiores. Por más de 50 años el ultrasonido ha sido una herramienta de diagnóstico ampliamente utilizada en distintas especialidades médicas. Tiene la ventaja de ser un método de diagnóstico reproducible, con buena aceptación por parte del paciente, económico y sin efectos adversos. En los últimos años, gracias a la disminución del tamaño de los equipos, la mejora en la calidad de la imagen y la reducción de los costos, el ultrasonido se ha propuesto como herramienta para la evaluación al pie de la cama del paciente.

En relación con el manejo de la TEV, los Institutos Nacionales de Salud, la Sociedad Estadounidense de Hematología y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia actualmente no recomiendan un tratamiento más allá de la profilaxis estándar, excepto para una indicación establecida.⁹ Se recomienda la profilaxis contra la trombosis venosa profunda en todos los pacientes en el momento del ingreso, utilizando heparina de bajo peso molecular (o heparina no fraccionada en aquellos con insuficiencia renal, o fondaparinux en los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina).

¿Cuáles son los valores de corte razonables para el recuento de plaquetas u otros parámetros de coagulación para considerar la suspensión de la anticoagulación en los pacientes con COVID-19? La Sociedad Americana de Hematología¹¹ recomienda que en los pacientes que ya reciben anticoagulación por TEV o fibrilación auricular las dosis terapéuticas deben continuar, pero es posible que sea necesario suspenderlas si el recuento de plaquetas es $< 30 \times 10^9/L$ o si el fibrinógeno es $< 1.0 \text{ g/L}$. Se requiere una evaluación individual del paciente para equilibrar los riesgos de trombosis y hemorragia.

Destacan que la tromboprofilaxis debe continuar incluso en el contexto de trombocitopenia, siempre que el recuento de plaquetas sea $> 20 \times 10^9/L$ y el fibrinógeno sea $> 0.5 \text{ g/L}$. El tiempo de protrombina anormal o el tiempo de tromboplastina parcial activado no son una contraindicación para la tromboprofilaxis farmacológica.¹¹

El enfoque de la *Cleveland Clinic* para la profilaxis y el tratamiento de la anticoagulación en el COVID-19 se basa en el tamizaje POCUS de tromboembo-

lismo venoso y la profilaxis intensificada en los pacientes de alto riesgo. Divide a los pacientes en tres categorías:⁹

- **Categoría 1:** dímero D < 3.0 µg/mL de unidades equivalentes de fibrinógeno y sin evidencia de tromboembolismo venoso. Los pacientes reciben profilaxis estándar y se recomienda la enoxaparina en dosis de 40 mg por vía subcutánea cada 24 h; en el paciente con más de 100 kg las dosis son de 40 mg por vía subcutánea cada 12 h; se debe llevar un control mediante pruebas de dímero D en serie.
- **Categoría 2:** dímero D > 3.0 µg/mL de unidades equivalentes de fibrinógeno y tamizaje POCUS negativo. Los pacientes reciben tromboprofilaxis intensificada con enoxaparina en dosis de 40 mg por vía subcutánea cada 12 h; en los pacientes que pesan más de 100 kg la dosis de enoxaparina es de 60 mg por vía subcutánea cada 12 h.
- **Categoría 3:** trombosis confirmada. Los pacientes reciben anticoagulación completa.

Si la sospecha clínica de trombosis venosa o embolia es alta y el paciente no tiene contraindicaciones para la anticoagulación, la anticoagulación completa se debe iniciar empíricamente si no se dispone de inmediato de pruebas POCUS o confirmatorias. Se recomienda la heparina no fraccionada en dosis inicial en bolo de 60 U/kg y continuar con 12 U/kg/h; para un tiempo de tromboplastina parcial activado objetivo de 49 a 67 seg se emplea enoxaparina en dosis de 1 mg/kg de superficie corporal cada 12 h.

Duración de la anticoagulación

La anticoagulación debe continuar durante seis semanas para la trombosis asociada al catéter y durante al menos tres meses para el tromboembolismo venoso. Los pacientes convalecientes con dímero D persistentemente elevado (más del doble del límite superior de lo normal) se pueden beneficiar de la profilaxis o el tratamiento prolongados.⁴

TROMBOSIS ARTERIAL EN SARS-CoV-2

Los síntomas iniciales más comunes del COVID-19 son fiebre, tos, fatiga, anorexia, mialgias y diarrea. La enfermedad grave comienza aproximadamente una semana después de la aparición de los síntomas y la disnea es el síntoma más co-

mún, acompañado de hipoxemia, que condiciona falla respiratoria. Además del impacto pulmonar de esta infección se han identificado manifestaciones cardíacas, renales, hepáticas y hematológicas, así como rabdomiólisis, coagulopatía y choque.

La isquemia aguda de la extremidad es una emergencia vascular común que se caracteriza por la disminución súbita de la perfusión de una extremidad, que amenaza su viabilidad. Se considera aguda si ocurre dentro de las dos semanas de la aparición de los síntomas.¹²

La etiología puede ser multifactorial, pero generalmente ocurre una oclusión trombótica en el contexto de un segmento arterial tratado previamente o asociada a enfermedad arterial aterosclerótica.

Existen pocos reportes acerca de las complicaciones trombóticas arteriales, tales como evento vascular cerebral isquémico agudo, isquemia aguda de la extremidad, trombosis aórtica o infartos esplénicos, así como presentaciones atípicas de los eventos trombóticos. Los mecanismos fisiopatológicos por los que el COVID-19 afecta al sistema cardiovascular no han sido completamente entendidos y los datos acerca de la prevalencia y factores de predicción de las complicaciones cardiovasculares son aún limitados. Puede estar asociada a enfermedad tromboembólica arterial y venosa con base en la inflamación excesiva, la hipoxia, la inmovilización y un cuadro clínico parecido a la coagulación intravascular diseminada (CID). Este patrón es consistente con el mecanismo de daño endotelial e hipercoagulabilidad en la infección por SARS-CoV-2; los efectos a largo plazo del COVID-19 en el sistema cardiovascular son desconocidos.¹³

La relación exacta entre la ocurrencia de eventos trombóticos arteriales y el SARS-CoV-2 sigue siendo poco clara.¹² La mayoría de los pacientes con trombosis arterial presentan enfermedad grave crítica. No se ha observado una correlación entre la severidad del COVID-19 y el grado de trombosis arterial ni un patrón típico de cardioembolismo, sino un cuadro de trombosis *in situ*. Se ha reportado una tendencia de trombosis arterial en los hombres con niveles significativamente más altos de dímero D, así como una tasa de mortalidad más alta. El segmento arterial más afectado ha sido el aortoiliaco, seguido del segmento femoropoplíteo, las arterias tibiales y las arterias de los miembros superiores, así como las carótidas. Los resultados a los 30 días revelan que las principales complicaciones resultantes de la trombosis arterial son las amputaciones mayores y la muerte intrahospitalaria por complicaciones de COVID-19.¹⁴

Mecanismos fisiopatológicos de la trombosis arterial

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) ha sido identificada como un receptor funcional para los coronavirus. La infección por el SARS-CoV-2 está

mediada por la unión de su proteína pico con la ECA2, la cual es altamente expresada en los neumocitos tipo II en el sistema respiratorio. Entre 30 y 40% de los pacientes infectados se encuentran asintomáticos. De los pacientes que desarrollan síntomas 81% son leves (neumonía leve o sin neumonía) y 14% son moderados (disnea e hipoxia). Sin embargo, 5% de los pacientes sintomáticos desarrollan una activación endotelial intensa con una respuesta inflamatoria exuberante, similar al síndrome de liberación de citocinas, el cual ha sido asociado a síndrome de distrés respiratorio y falla orgánica múltiple. La tasa general de fatalidad es de 2.3%. El receptor de ECA2 es altamente expresado en el sistema cardiovascular, por lo que hay múltiples implicaciones cardiovasculares en el COVID-19. Los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente están en un riesgo incrementado de eventos adversos graves. Además, las infecciones graves han sido asociadas a lesión miocárdica, con un impacto en la mortalidad. Finalmente, los pacientes con COVID-19 pueden tener anomalías tromboticas y de la coagulación, promoviendo un estado de hipercoagulabilidad, que resulta en una tasa incrementada de eventos tromboticos y tromboembolicos. En los pacientes que requieren hospitalización la tasa de algún evento trombotico es de alrededor de 16%, variando entre 11.5% sin cuidados intensivos y 29.4% en las unidades de cuidados intensivos.¹³

En los seres humanos la abundante expresión de receptores ECA2 en las células endoteliales aumenta su vulnerabilidad para la unión con el SARS-CoV-2, la fusión de membrana y la entrada viral, causando infección y lesión vascular resultante, así como disfunción y endotelitis.

La endotelitis es una respuesta inmunitaria dentro del endotelio en los vasos sanguíneos, los cuales llegan a estar inflamados. El tropismo del SARS-CoV-2 en los receptores ECA2 a lo largo de la yuxtaposición anatómica cercana de los neumocitos tipo II con la red vascular pulmonar puede producir una reacción inflamatoria severa, la cual puede conducir a un estado de hipercoagulabilidad pulmonar generalizada.

La capacidad del SARS-CoV-2 para infectar a las células endoteliales y producir una intensa reacción inflamatoria local es crítica para el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica. La severidad de la inflamación sistémica en respuesta al SARS-CoV-2 ha permitido que algunos autores comparen sus características con una tormenta de citocinas o síndrome de activación de macrófagos, también conocida como linfocitosis hemofagocítica secundaria. Las características clave de un síndrome de tormenta de citocinas son los hemofagocitos y la coagulopatía consuntiva aguda, que conduce a CID. La CID ha sido también observada en la neumonía por COVID-19, usualmente en pacientes críticamente enfermos. Estos hallazgos sugieren que ocurre una coagulopatía intravascular pulmonar inicial en los pacientes con neumonía por COVID-19, distinta de una CID convencional. La respuesta extensiva a las citocinas en la vasculatura pul-

monar puede conducir a una respuesta inflamatoria sistémica en los casos graves de COVID-19.

La trombosis arterial aguda sintomática es diagnosticada clínicamente y confirmada por un ultrasonido Doppler dúplex color o una angiogramografía.¹⁵

En los pacientes que presentan isquemia de las extremidades superiores o inferiores se deberá realizar un ultrasonido dúplex.¹⁶ Una de las ventajas del ultrasonido dúplex arterial es la portabilidad del equipo para realizarlo al lado de la cama del paciente. Se requiere un tamizaje POCUS.¹⁴

En los pacientes con sospecha de oclusión aortoiliaca se realiza una angiogramografía para valorar la extensión de la enfermedad y el tamaño del vaso.¹⁶

En ocasiones se pueden realizar dos modalidades de estudios, como en el caso de los pacientes que presentan datos clínicos de afectación neurológica, a quienes se les realiza angiogramografía magnética, además de hacerles una evaluación con ultrasonido dúplex carotídeo como parte del protocolo del *ictus*.

Antes de la evaluación por estudios de imagen y en los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico se debe determinar el estatus de infección por SARS-CoV-2 a través del expediente clínico, mediante el reporte del cultivo nasofaríngeo para SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa.¹⁴

En todos los pacientes con sospecha clínica de isquemia aguda de la extremidad aortoiliaca infrainguinal o de la extremidad superior hay que realizar los estudios de laboratorio sanguíneos de rutina, incluyendo la creatinfosfocinasa y el dímero D, así como radiografía de tórax y electrocardiografía. Durante el curso de la hospitalización el paciente debe ser monitoreado, utilizando la ecocardiografía transtorácica para la identificación de fuentes embólicas cardíacas.¹⁶

La severidad de la insuficiencia arterial aguda es categorizada de acuerdo con la presentación clínica y sirve como guía para tomar decisiones relacionadas con los estudios de imagen adicionales y llevar a cabo la revascularización de acuerdo con la clasificación de Rutherford (cuadro 10-1).¹⁷

Con base en la experiencia inicial reportada, de los pacientes con complicaciones tromboembólicas arteriales positivos para SARS-CoV-2 40% fueron tratados de manera exitosa con trombectomía quirúrgica abierta, 27% sólo con anticoagulación con infusión terapéutica sistémica de heparina y 33% no fueron tratados.

Los pacientes no tratados fueron relacionados con la gravedad de la isquemia en la presentación de COVID-19 grave. Ningún paciente fue tratado solamente por procedimientos endovasculares.¹⁴

La mayoría de los datos acerca de los regímenes de tratamiento se derivan de los estudios retrospectivos, muchos con un tamaño de muestra pequeño. Por lo tanto, el nivel de evidencia es bajo y las recomendaciones actuales sobre el monitoreo, el diagnóstico y el tratamiento de la trombosis asociada a COVID-19 están basados en su mayor parte en los consensos de opiniones de expertos.¹³

Cuadro 10-1. Clasificación de Rutherford

Categoría	Descripción/ pronóstico	Pérdida sensitiva	Debilidad muscular	Flujo arte- rial	Flujo venoso
I	La extremidad es viable, permanece así sin intervención terapéutica alguna	Ninguna	Ninguna	Audible	Audible
II	La extremidad está amenazada y requiere una revascularización para su salvación IIa. La amenaza no es inmediata IIb. La amenaza es grave, el salvamento de la extremidad es urgente	IIa. Mínima (dedos) o ninguna	Ninguna	IIa. No audible	IIa. Audible
		IIb. Más de los dedos, dolor en reposo		IIb. No audible	IIb. Audible
III	La extremidad tiene una isquemia irreversible y ha desarrollado un infarto, de forma que ya no es posible salvarla	Profunda o anestesias	Profunda, parálisis (rigor)	No audible	No audible

En cuanto a la técnica quirúrgica, se realiza una revascularización (procedimiento quirúrgico para incrementar el flujo sanguíneo en un territorio isquémico). La trombectomía abierta se lleva a cabo en el quirófano, con el paciente bajo anestesia locorregional o anestesia local y sedación intravenosa, utilizando 80 U/kg de heparina intravenosa en el momento del pinzamiento arterial y profilaxis con antibióticos. Se puede recurrir a los injertos autólogos o sintéticos, los cuales pueden seguir la distribución anatómica normal del vaso afectado o colocarse en posición extraanatómica, aunque su uso en este tipo de pacientes no está bien documentado.

Durante el periodo posoperatorio los pacientes deberán recibir anticoagulación mediante infusión intravenosa continua de heparina, para alcanzar el tiempo parcial de tromboplastina activado. De acuerdo con el tiempo de presentación, las complicaciones se consideran perioperatorias cuando ocurren durante los primeros 30 días, o tardías cuando se presentan después de un mes, y son clasificadas como complicaciones relacionadas con el procedimiento y complicaciones relacionadas con el injerto. De acuerdo con la gravedad se clasifican en leves, cuando presentan una resolución espontánea o se requiere alguna intervención que no prolongue la estancia intrahospitalaria; moderadas, cuando se requiere una intervención significativa con hospitalización > 24 h, que resulte en una amputación

menor (procedimiento quirúrgico que implica la resección parcial de un segmento distal de la extremidad inferior: falanges, transmetatarsiana; usualmente no requiere rehabilitación ni ortesis complejas para que el paciente sea independiente); y graves, cuando se necesita una intervención quirúrgica o endovascular mayor, o ambas, o cuando producen una convalecencia prolongada, una amputación mayor (procedimiento quirúrgico que implica la resección parcial de un segmento de la extremidad a nivel supracondíleo o infracondíleo, y hasta desarticulación. Se requiere un programa intenso de rehabilitación y ortesis complejas, y no se permite la total reincorporación del paciente a la vida productiva),¹⁷ una discapacidad permanente o la muerte. La revascularización exitosa del segmento tratado es definida como la ausencia de reoclusión temprana (< 30 días), la ausencia de isquemia persistente del antepié, la ausencia de amputación mayor o la muerte dentro de las primeras 24 h. Los pacientes no candidatos a cirugía de revascularización son aquellos que presentan neumonía grave por COVID-19 en condición moribunda (presión arterial de oxígeno 47 mmHg) y estado clínico Rutherford III.¹⁶

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se encuentran en riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas arteriales agudas significativas, las cuales parecen ser vistas con más frecuencia en la distribución de los grandes vasos y asociadas a pocos o ningún factor de riesgo sugestivo de trombosis arterial *in situ*.

Los pacientes con SARS-CoV-2 positivos con tromboembolismo arterial presentan niveles significativamente altos de dímero D y un índice de masa corporal más elevado.

Un estado hiperinflamatorio puede producir un estado transitorio hipercoagulable y favorecer la formación de tromboembolismo arterial, con una preponderancia de afectación aortoiliaca.

REFERENCIAS

1. **Piazza G, Morrow D:** Diagnosis, management and pathophysiology of arterial and venous thrombosis in COVID-19. *JAMA* 2020;324(24):2548-2549. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.23422>.
2. **Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I et al.:** COVID 19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost* 2020;46(7):763-771. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1715456>.
3. **Barbar S, Noventa F, Rossetto V et al.:** A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost* 2010;8(11):2450-2457. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.04044.x>.
4. **Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al.:** Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383(02):120-128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

5. **Han H, Ma Q, Li C et al.:** Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):1123-1130. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>.
6. **Zhou F, Yu T, Du R et al.:** Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
7. **Cui S, Chen S, Li X et al.:** Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(6):1421-1424. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>.
8. **Maatman TK, Jalali F, Feizpour C et al.:** Routine venous thromboembolism prophylaxis may be inadequate in the hypercoagulable state of severe coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020;48(9):e783-e790. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004466>.
9. **Mucha SR, Dugar S, McCrae K et al.:** Coagulopathy in COVID-19: manifestations and management. *Cleve Clin J Med* 2020;87(8):461-68. <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc024>.
10. **García Ceberino PM, Faro Míguez N, Beltrán Ávila FJ et al.:** Point of care ultrasound (POCUS) in diagnosis of proximal deep vein thrombosis among COVID-19 hospitalized patients with a high rate of low molecular weight heparin prophylaxis. *Med Clin (Barc)* 2021; en prensa. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.01.012>.
11. American Society of Hematology: *COVID-19 resources. COVID-19 and coagulopathy: frequently asked questions*. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>.
12. *Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica de miembros inferiores*. Ciudad de México, Secretaría de Salud, 2017. <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-007-08/ER.pdf>.
13. **Ortega Paz L, Capodanno D, Montalescot G et al.:** Coronavirus disease 2019-associated thrombosis and coagulopathy: review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic management. *J Am Heart Assoc* 2021;10(3):e019650. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019650>.
14. **Indes JE, Koleilat I, Hatch AN et al.:** Early experience with arterial thromboembolic complications in patients with COVID-19. *J Vasc Surg* 2021;73:381-389. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.07.089>.
15. **Kashi M, Jacquin A, Dakhil B et al.:** Severe arterial thrombosis associated with COVID-19 infection. *Thromb Res* 2020;192:75-77. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.025>.
16. **Bellosta R, Luzzani L, Natalini G et al.:** Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg* 2020;72:1864-1872. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.04.483>.
17. **Creager M, Kaufman J, Conte M:** Acute limb ischemia. *N Engl J Med* 2012;366:2198-206. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl006054>.

Anticoagulación y COVID-19

Antonio González Chávez, Martín de Jesús Sánchez Zúñiga

La enfermedad por COVID-19 (SARS-CoV-2) ha sido reconocida como desencadenante de eventos trombóticos/hemorrágicos que pueden ser tan graves como la coagulación intravascular diseminada (CID). De acuerdo con los reportes a nivel mundial, existe una variedad de espectros de la presentación que están asociados de manera directa a la infección viral o indirectamente como consecuencia de la respuesta inflamatoria secundaria; el riesgo de eventos trombóticos o hemorrágicos, o ambos, aumenta con el grado de severidad de la infección, sumado a los factores de riesgo existentes (figura 11-1).¹

Las manifestaciones hematológicas más frecuentes por la infección por COVID-19 incluyen elevación del dímero D y trombocitopenia, las cuales están directamente asociadas a una mayor gravedad, requerimientos de ingreso a la unidad de cuidados intensivos y uso de ventilación mecánica. Diferentes estudios han reportado que la gravedad está directamente relacionada con una mayor elevación de los productos de degradación de la fibrina y la prolongación del tiempo de protrombina (cuadro 11-1).²⁻⁵ En los pacientes con COVID-19 se considerarán como factores de riesgo trombótico alto los siguientes:⁶

1. Enfermedad grave por COVID-19 con proteína C reactiva > 150 mg/L, dímero D > 1 500 ng/mL, ferritina > 1 000 ng/mL, linfocitopenia con < 800 cél.
2. Dímero D > 3 000 ng/mL.
3. Antecedentes personales o familiares de enfermedad trombótica venosa.
4. Antecedentes personales de enfermedad trombótica arterial.
5. Trombofilia biológica conocida.

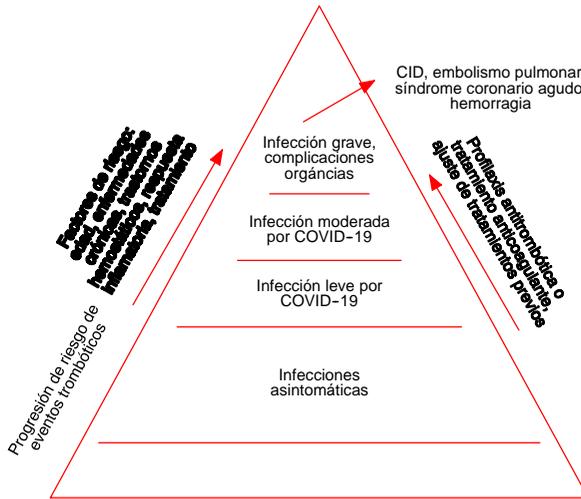


Figura 11-1. Riesgo de eventos tromboticos y hemorrágicos en la enfermedad por COVID-19. CID: coagulación intravascular diseminada.

- 6. Cirugía reciente.
- 7. Gestación.
- 8. Terapia hormonal sustitutiva.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES TROMBÓTICAS/HEMORRÁGICAS EN EL COVID-19

- 1. Infección por COVID-19 leve o extrahospitalaria: evaluar el riesgo de

Cuadro 11-1. Factores de riesgo y eventos tromboticos/hemorrágicos en la enfermedad por COVID-19

Factores de riesgo	Alteraciones de la coagulación	Principales efectos esperados
Enfermedad grave, fiebre, diarrea, sepsis, insuficiencia hepática, disfunción renal, falla cardíaca, enfermedad oncológica, EPOC, genética, tratamiento anticoagulante previo, tratamiento para COVID-19	Aumento del dímero D. Aumento de productos de degradación de la fibrina, consumo de fibrinógeno. Prolongación de los tiempos de coagulación (tiempo de protrombina). Trombocitopenia	Microtrombosis pulmonar (tromboembolismo pulmonar). Coagulopatía intravascular diseminada. Lesión miocárdica (infarto agudo del miocardio)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

eventos trombóticos y hemorrágicos, particularmente en los pacientes con antecedentes y factores de riesgo.

- Los individuos con tratamiento antitrombótico conocido deberán continuar con él bajo constante evaluación clínica, debido a la progresión de la severidad de la enfermedad por COVID-19.
 - Los individuos con tratamiento a base de antagonista de la vitamina K, que no tengan índice normalizado internacional en rangos adecuados y no tengan forma de monitoreo, deberán ser tratados con anticoagulantes orales directos; si no hay disponibilidad de ellos la heparina de bajo peso molecular es una alternativa (fondaparinux, enoxaparina, dalteparina).⁷
- 2.** Infección por COVID-19 de moderada a grave, con tratamiento intrahospitalario, sin marcadores de CID: los individuos hospitalizados con COVID-19 deben tener una evaluación formal y completa del riesgo tromboembólico/hemorrágico.
- Los individuos con COVID-19 con riesgo de enfermedad trombótica, sin marcadores de CID, deben recibir tratamiento farmacológico estándar (heparina de bajo peso molecular, como fondaparinux, dalteparina y enoxaparina); si hay alguna contraindicación, la profilaxis mecánica debe ser aplicada. La heparina no fraccionada puede estar indicada en casos de insuficiencia renal.
- 3.** Infección por COVID-19 de moderada a grave, con tratamiento intrahospitalario, con marcadores o confirmación de CID: los individuos hospitalizados con COVID-19, deben tener una evaluación formal y completa del riesgo tromboembólico/hemorrágico (cuadro 11-2).⁸⁻¹⁰
- En los individuos con marcadores de CID, sin sangrado, se debe administrar la profilaxis antitrombótica farmacológica (fondaparinux en dosis de 2.5 mg por vía subcutánea cada 24 h, dalteparina a razón de 5 000 UI subcutáneas cada 24 h y enoxaparina en dosis de 40 mg por vía subcutánea cada 24 h). La heparina de bajo peso molecular puede estar indica-

Cuadro 11-2. Escala de evaluación de la coagulación intravascular diseminada de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*

Variable	Valor	Puntuación
Plaquetas 10 ³ /μL	De 50 000 a 100 000	1
	< 50 000	2
Prolongación del tiempo de protrombina, en segundos	De 3 a 6	1
	> 6	2
Fibrinógeno (mg/dL)	< 100 mg/dL	1
Dímero D (ng/mL)	De 1 000 a 3 000	1
	> 3 000	2

La puntuación ≥ 5 indica coagulación intravascular diseminada.

Cuadro 11-3. Anticoagulantes en la enfermedad por COVID-19

Fármaco	Dosis profilácticas	Dosis terapéuticas
Enoxaparina	40 mg cada 24 h, ajustar por peso 80 kg = 60 mg > 100 kg = 80 mg Vía subcutánea	1 mg/kg/cada 12 h
Bemiparina	3 500 UI cada 24 h < 60 kg = 2 500 UI Vía subcutánea	115 UI/kg/día
Fondaparinux	2.5 mg cada 24 h Vía subcutánea	< 50 kg = 5 mg cada 24 h De 50 a 100 kg = 7.5 mg cada 24 h > 100 kg = 10 mg cada 24 h
Heparina no fraccionada	5 000 UI cada 12 h IMC > 30 = 5 000 UI cada 8 h vía subcutánea	80 UI/kg bolo inicial, continuar con 18 UI/kg en infusión endovenosa continua
Nadroparina	3 800 UI cada 24 h > 70 kg = 5 700 UI cada 24 h vía subcutánea	Ajustar la dosis por cada 10 kg de peso corporal desde 3 800 UI cada 12 h hasta 8 550 UI cada 12 h si el peso es > 90 kg
Dalteparina	5 000 UI cada 24 h > 100 kg = 7 500 UI cada 24 h > 140 kg = 5 000 UI cada 12 h vía subcutánea	200 UI/kg al día, por 30 días; continuar con 150 mg/kg/día; la dosis máxima es de 18 000 UI por día

IMC: índice de masa corporal.

da en caso de insuficiencia renal, aclaramiento de creatinina en menos de 30 mL/min y dosis habituales de 5 000 UI por vía subcutánea cada 8 a 12 h (cuadro 11-3).

- En los individuos que reciben tratamiento anticoagulante crónico en dosis terapéuticas, con marcadores de CID y sin sangrado, es razonable indicar la anticoagulación en dosis terapéuticas, evaluando el riesgo de hemorragia y ajustando según las condiciones clínicas y el mayor riesgo de eventos de trombosis (enoxaparina en dosis de 40 mg subcutánea cada 24 h o 1 mg/kg/día; en caso de insuficiencia renal brindar heparina no fraccionada por vía endovenosa continua para mantener un tiempo de tromboplastina parcial activada entre 50 y 70 seg) (cuadro 11-4).
- Los individuos con tratamiento antiplaquetario conocido (síndrome coronario, intervención coronaria percutánea), con marcadores de CID y sin hemorragia deben ser individualizados para la toma de decisiones de tratamiento según el riesgo trombótico y hemorrágico. Es recomendable continuar el tratamiento antiplaquetario dual si el conteo plaquetario es mayor de 50 000 mm³ plaquetas; si es menor de 50 000 pero mayor de 25 000 hay que reducir a monoterapia; si el conteo plaquetario es menor de 25 000 es recomendable suspenderlo.

Cuadro 11-4. Contraindicaciones de anticoagulación en el COVID-19

Uno o más de los siguientes criterios, a menos que el riesgo de trombosis sea mayor que el de sangrado

Sangrado activo

Trastorno hemorrágico adquirido

Enfermedad hemorrágica hereditaria sin tratamiento

Tratamiento anticoagulante crónico

Anestesia por punción lumbar, epidural o espinal 4 h antes o en las siguientes 72 h

Trombocitopenia $< 25\,000\text{ mm}^3$ plaquetas

Enfermedad vascular hemorrágica aguda

Hipertensión arterial descontrolada $\geq 230/120\text{ mmHg}$

- Los individuos que son egresados después de sufrir enfermedad moderada o grave y que tienen alto riesgo de eventos trombóticos, sin riesgo elevado de sangrado, deben ser considerados para recibir tratamiento antitrombótico profiláctico hasta 45 días. La actividad física y la movilidad no están contraindicadas.
- 4. Síndrome coronario agudo, embolismo pulmonar y COVID-19: las intervenciones médicas deben ser evaluadas de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y el riesgo-beneficio para el paciente, así como el riesgo del personal de salud involucrado en las medidas terapéuticas (p. ej., intervención coronaria percutánea). No existe alguna recomendación diferente de los algoritmos de tratamiento antiplaquetario o anticoagulante, o ambos, en los pacientes con síndrome coronario agudo.
 - En los individuos con enfermedad tromboembólica venosa (embolismo pulmonar) hay que complementar el estudio y el tratamiento de acuerdo con los algoritmos existentes, evaluando el riesgo de sangrado y complicaciones.
- 5. Sin infección por COVID-19.
 - Los individuos sin COVID-19 con tratamiento antitrombótico crónico no deben suspender el tratamiento; no hay estudios que demuestren que esto aumente el riesgo de infección, por lo que hay que continuar con el monitoreo por vía de la telemedicina.
 - En los individuos sin COVID-19 que desarrollan un nuevo evento trombótico se debe priorizar el tratamiento en el domicilio; si requieren hospitalización, deben ser egresados lo antes posible y continuar su monitoreo por vía de la telemedicina.
 - Los individuos sin COVID-19 y con enfermedades de alto riesgo (cáncer activo, enfermedad tromboembólica, enfermedad cardiopulmonar, etc.) deben aumentar la actividad física y la movilidad, recibir profilaxis mecánica y tener una evaluación objetiva del riesgo trombótico y hemo-

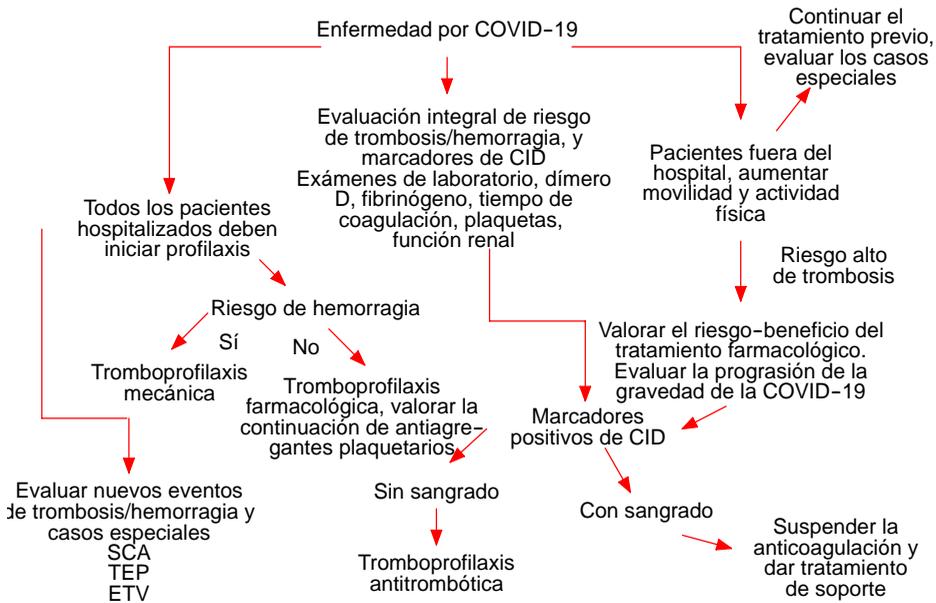


Figura 11-2. Algoritmo del tratamiento anticoagulante para los pacientes con diagnóstico de COVID-19. CID: coagulación intravascular diseminada; SCA: síndrome coronario agudo; TEP: tromboembolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólica venosa.

rrágico. De acuerdo con la evaluación del riesgo trombótico y si no hay aumento del riesgo de sangrado, la profilaxis farmacológica debe ser considerada (figura 11-2).

REFERENCIAS

1. **Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D et al.:** COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state of the art review. *JACC* 2020;75(23):2950-2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
2. **Lippi G, Plebani M, Michael Henry B:** Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;506:145-148. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
3. **Lippi G, Plebani M:** Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58(7):1131-1134. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.
4. **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. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
5. **Shi L, Wang Y, Wang YD et al.:** D-dimer is associated with the risk of mortality in coronavirus disease 2019 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(16):8576-8579. https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22655.

6. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia: *Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19*. <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-anti-trombotico-pacientes-COVID-19.pdf>.
7. **Piera Carbonell A, Frías Vargas M, García Vallejo O et al.**, en nombre del Grupo de Trabajo de Vasculopatías de SEMERGEN: COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en atención primaria (COVID-19 and thromboprophylaxis: recommendations for our clinical practice in primary care). *Semergen* 2020; 46(7): 479-486. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.07.007>.
8. **Guillermo Espósito C, Casais P, Cesarman Maus G et al.**: Guía de profilaxia y tratamiento antitrombótico para pacientes con COVID-19. Consenso del Grupo Cooperativo Latinoamericano en Hemostasia y Trombosis (CLAHT)]. *Arch Cardiol Mex* 2021; en prensa. <https://doi.org/10.24875/ACM.20000291>.
9. **Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB et al.**: ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost* 2020;18(8): 2060-2063. <https://doi.org/10.1111/jth.14860>.
10. **Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK et al.**, Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86(5):1327-1330. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1616068>.

Abordaje neurofisiológico en casos de alteraciones neurológicas y COVID-19

*Miguel Ángel Collado Corona, Ingrid Charlotte Contreras Guerrero,
Guillermo Noriega Morales*

Es bien sabido que el coronavirus involucra el sistema respiratorio, pero tiene también una alta capacidad neuroinvasiva. Los síntomas más comunes son tos, fiebre y fatiga, aunque suelen presentarse cefalea o disnea, hasta llegar al desarrollo de cuadros de neumonía con un severo distrés respiratorio.

En cuanto a las manifestaciones neurológicas asociadas, se han reportado entre 36 y 73% en los pacientes con COVID-19.^{1,2} Un informe de 214 pacientes con COVID-19 en China refiere un compromiso neurológico en 45.5% de los casos con un cuadro grave de la enfermedad y 30.2% con cuadros de menos gravedad,³ con alteraciones del estado de conciencia, crisis febriles, convulsiones, ataxia, desórdenes del sistema nervioso periférico y el sistema musculoesquelético, encefalopatía, encefalitis, enfermedad vascular cerebral, encefalopatía hemorrágica aguda necrosante y mielitis transversa.^{4,5} Estas patologías pueden surgir en el contexto de daño hipóxico, alteraciones metabólicas y cardiorrespiratorias, etc., pero se menciona de forma predominante el papel patogénico de la tormenta de citocinas y el estado proinflamatorio de hipercoagulabilidad con elevación de la proteína C reactiva, el dímero-D y la ferritina. La recurrente y notable afección de anosmia como parte del síndrome COVID-19 sugiere una posible e importante ruta de neuroinvasión a través de la vía olfatoria.

En este capítulo se describirán las características del abordaje neurofisiológico en estas alteraciones neurológicas en los pacientes con COVID-19.

Los pacientes con un cuadro grave de COVID-19 presentan alteraciones respiratorias, multiorgánicas, metabólicas y electrolíticas. En general, el paciente en estado crítico desarrolla alteraciones del estado mental, las cuales es recomenda-

ble abordar para descartar la posibilidad de un estado epiléptico no convulsivo, que con frecuencia es pasado por alto, con las consecuencias de tipo inflamatorio que esto conlleva, además de que se suma la dificultad de realizar una valoración clínica del estado mental en los pacientes intubados y sedados.

En los casos de crisis convulsivas o estado epiléptico se debe identificar si la presentación es primaria o se trata de una recurrencia de un cuadro de epilepsia ya conocida, para realizar el tratamiento acorde a las guías establecidas.^{4,6} Las crisis epilépticas son relativamente raras, ya que hasta el momento se reportan en sólo 1% de los pacientes con COVID-19,² aunque se presentan como convulsiones sintomáticas agudas en el contexto del involucramiento del sistema nervioso central por el SARS-CoV-2; al igual que en otras patologías neurológicas en el COVID-19, no se descarta que ocurran por una causa neuroinvasiva directa, pero hasta ahora parece ser que son debidas sobre todo a un mecanismo secundario al estado proinflamatorio de hipercoagulación y al compromiso sistémico multiorgánico del COVID-19, por lo que también pueden ocurrir en el contexto de una epilepsia preexistente con una recurrencia de convulsiones o ser exacerbación de éstas. En la mayoría de los casos se ha visto una mayor tendencia de eventos clínicos de tipo convulsivo en los pacientes positivos a COVID-19 que en los negativos, independientemente de una historia previa de epilepsia, sugiriendo un rol patogénico del SARS-CoV-2 en estos eventos potencialmente epileptiformes;³ sin embargo, aún son necesarios más estudios para esclarecer el riesgo de convulsiones en el COVID-19.

El electroencefalograma (EEG) es el estudio que mejor ayuda a evaluar la actividad eléctrica cerebral en los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos por estado crítico con COVID-19, en especial por la dificultad para realizar una exploración neurológica en estos pacientes sedados e intubados. Ante compromiso del estado de alerta este estudio ayuda a corroborar de forma objetiva alguna sospecha de disfunción cerebral y a excluir otros cuadros neurológicos, además de aportar un valor pronóstico, ya que es muy útil en el proceso de recuperación neurológica y ofrece una importante contribución en el entendimiento de la fisiopatología del SARS-CoV-2.

Para una valoración integral se recomienda realizar el monitoreo continuo en cualquier paciente en condiciones críticas con un cambio en el estado de conciencia, déficit cognitivos agudos o convulsiones, que permita realizar un diagnóstico oportuno y favorezca la obtención de mejores resultados en la atención del paciente.⁷

La pandemia ha beneficiado la publicación de guías clínicas para la realización de los estudios neurofisiológicos (EEG, potenciales evocados, velocidades de conducción, electromiografía, etc.) en el ambiente hospitalario, principalmente en la unidad de terapia intensiva, con estrictas medidas de higiene, para asegurar la protección del paciente, del personal encargado de realizar el estudio y de la

calidad del estudio; estas medidas incluyen principalmente contar con una justificación clínica adecuada para la realización del estudio. Hay que procurar que el estudio sea realizado por una sola persona cuando esto sea posible, enfatizando las estrictas medidas de higiene antes y después del contacto con el entorno del paciente, la adecuada disposición del material desechable y la desinfección del equipo completo.⁸ En el caso del EEG practicado en el gabinete, no se recomienda realizar la maniobra de activación mediante hiperventilación, para prevenir efectos que pudieran desestabilizar aún más al paciente crítico, así como para evitar la producción de aerosoles para protección del personal encargado de realizar el estudio.^{4,9}

Las diferentes publicaciones han descrito los resultados del EEG realizado en los pacientes con COVID-19 cuyas alteraciones neurológicas ameritaron la realización del estudio; sin embargo, hasta el momento han sido reportados cambios inespecíficos, como lentificación generalizada del ritmo de fondo con ritmos theta y delta difusos, ondas lentas de predominio anterior o anomalías focales.^{4,9-12}

En un reporte de 11 pacientes se describen características de lentificación de la actividad de fondo con pérdida de gradientes y ausencia de reactividad en todos los pacientes con enfermedad grave y crítica, destacando la presencia de ondas trifásicas (figura 12-1) y de enlentecimientos intermitentes generalizados en los pacientes en estado crítico que evolucionaron a un estado más grave de la enfermedad o a un desenlace fatal.¹² En una serie de 28 pacientes se menciona un patrón predominante de ondas agudas frontales con presentación bilateral simétrica-

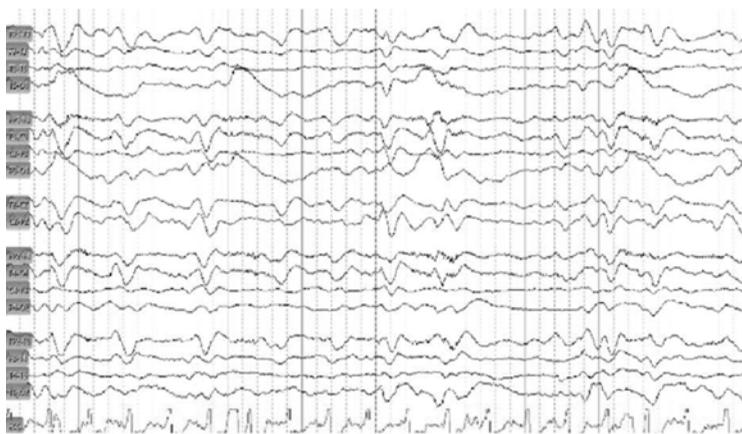


Figura 12-1. Electroencefalograma con patrón predominante de ondas agudas frontales con presentación bilateral simétrica, asimétrica y unilateral, así como ondas trifásicas y ondas agudas temporales.

ca, asimétrica y unilateral, así como ondas trifásicas y ondas agudas temporales en un paciente con historia previa de epilepsia.³

Un informe de dos casos describe descargas epileptiformes (en el contexto de un paciente posoperado de glioma de alto grado y otro paciente en estado de coma con hipernatremia severa). En los pacientes con desenlace fatal se describió una actividad generalizada en ritmos alfa y theta, sugerente de un coma alfa, y los autores correlacionan las alteraciones en los EEG con el grado de severidad del COVID-19, así como con los niveles más bajos de oxigenación que presentaron los pacientes; con estos datos se sugiere como hipótesis de fisiopatología un daño debido a encefalopatía metabólica/hipóxica, sin descartar la posibilidad de un severo compromiso por microangiopatía cerebral.¹ En otro informe de casos de pacientes con COVID-19 grave y desenlace fatal se describen EEG iniciales con lentificación generalizada de la actividad de fondo, descargas epileptiformes repetitivas de predominio bifrontal (después de seis a ocho días del internamiento), que evolucionó a actividad trifásica claramente periódica con deterioro de la actividad de fondo (días 18 a 21), y el subsecuente deterioro del estado neurológico sin aparente correlación con el estado respiratorio.¹³ En otro informe de 22 pacientes los autores observaron una alta incidencia del patrón de coma alfa (en cinco pacientes), presentado de forma generalizada, simétrica y con predominio anterior en cuatro de los pacientes, con lo que establecieron una posible predilección del SARS-CoV-2 por la formación reticular ascendente en el tallo cerebral,¹⁴ que explicaría en cierta forma los problemas de sueño que presentan los pacientes durante la enfermedad y después de haberla sufrido.

Otra indicación del EEG es su obtención como apoyo para el diagnóstico de lesión cerebral catastrófica y muerte cerebral.^{4,14-17}

Se cree que si las alteraciones en el EEG ocurren por un daño directo del SARS-CoV-2 o como consecuencia indirecta de los efectos sistémicos complejos, o una mezcla de ambos, es importante investigar a fondo las características especiales que se puedan presentar, para poder establecer las adecuadas indicación e interpretación de los estudios neurofisiológicos; para lograr esto se requiere complementar la información existente mediante la publicación de más estudios de investigación, ya que la experiencia con que se cuenta es aún reducida, por lo que la difusión de resultados ayuda a comprender mejor la enfermedad.

IMPLICACIONES NEUROFISIOLÓGICAS EN LA PATOLOGÍA NERVIOSA PERIFÉRICA CAUSADA POR COVID-19

Ya ha sido abordada la asociación del SARS-CoV-2 a manifestaciones neurológicas, como encefalopatías y encefalomiелitis, eventos cerebrales vasculares is-

quémicos y hemorrágicos, anosmia y enfermedades neuromusculares; cabe destacar que las secuelas de éstas no sólo se derivan del daño primario viral, sino también de la gravedad de sus complicaciones o secuelas con afección multisistémica. Aunado a esto, la condición inédita de la pandemia presenta retos particulares por su presentación súbita; el aumento progresivo de su incidencia y prevalencia, la presencia en la población con secuelas y el pendiente de esclarecer el seguimiento a mediano y largo plazos obligan a contar con conocimientos y herramientas eficientes y adaptadas a este nuevo panorama.

A continuación se describen las implicaciones neurofisiológicas en las patologías nerviosas periféricas en el contexto del SARS-CoV-2. Entre las patologías neuromusculares en el contexto agudo de la enfermedad destacan el síndrome de debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos (ICU-AW, por sus siglas en inglés) y en el contexto crónico el síndrome de Guillain-Barré (polineuropatía inflamatoria aguda desmielinizante). En los pacientes con COVID-19 que desarrollen debilidad de las extremidades y cambios sensitivos es importante distinguir las patologías del nervio periférico, las musculares o las inflamatorias de la médula espinal, que involucran cuerpos neuronales de las astas anteriores y se pueden presentar con parálisis flácida. Cada una de estas patologías requiere un abordaje multidisciplinario en el que juegan un papel importante las valoraciones clínica y neurofisiológica como auxiliares para el diagnóstico, la estratificación, el pronóstico y el seguimiento. Es importante tomar en cuenta las particularidades neurofisiológicas que puedan presentarse vinculadas al SARS-CoV-2 por sobre el trasfondo de su presentación ya conocida.

SÍNDROME DE DEBILIDAD ADQUIRIDA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

El síndrome de debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos se presenta en el contexto general del paciente hospitalizado manejado con ventilación mecánica invasiva, y ha tomado gran importancia en esta pandemia, debido al requerimiento de cuidados intensivos con dicho apoyo ventilatorio en los pacientes con SARS-CoV-2. De forma histórica, la incidencia de ICU-AW aumenta según la gravedad y la duración de la enfermedad de fondo, y la presencia de otras complicaciones, como sepsis, hiperglucemia/hipoglucemia, falla orgánica múltiple e incluso ciertos medicamentos, como los relajantes musculares, los corticosteroides y los antibióticos, entre otros.⁴

Las primeras descripciones de este síndrome datan del decenio de 1980 y se relacionan con la implementación y los avances en las unidades de cuidados críticos y el uso de ventilación mecánica. El paciente presenta clínicamente alteracio-

nes sensitivas, debilidad y atrofia, con afección en las extremidades y los músculos respiratorios, lo cual causa a su vez dificultades para el retiro del ventilador, estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos —con aumento de la morbilidad y la mortalidad—, secuelas a mediano y largo plazos e importante incremento de los costos en general.

El término ICU-AW abarca la miopatía del paciente crítico, la polineuropatía del paciente crítico (PPC) y la combinación de ellas. Aunque no se conoce a fondo su fisiopatología ni se ha determinado la causa primaria, se supone como causa primordial la disfunción muscular en la mayoría de los casos; en algunos casos las dos entidades se presentan por igual, pero se ha reportado un mejor pronóstico en la PPC. Se han determinado factores de riesgo en el estado basal de salud del paciente, como las enfermedades crónico-degenerativas, y también en la severidad de la enfermedad de fondo y la duración de la ventilación mecánica. Los últimos reportes en los pacientes con SARS-CoV-2 no destacan diferencias del ICU-AW en general y sólo la describen como una condición importante que debe ser tomada en cuenta en los pacientes con COVID-19 con requerimientos de ventilación mecánica prolongada.

Por otro lado, los reportes de afección musculoesquelética con mialgia, fatiga y elevación de los niveles séricos de creatinina van de 19.3%⁵ a entre 60 y 70%,⁴ de la cual no se cuenta con un abordaje diagnóstico mediante estudios de velocidades de conducción o electromiografía, lo que hace difícil descartar una condición agregada de miopatía en el paciente crítico y la PPC a dicho daño muscular. Es importante investigar y difundir un adecuado abordaje neurofisiológico para la correcta definición de estas afecciones y el subsecuente manejo.

El diagnóstico del ICU-AW se basa en criterios clínicos y neurofisiológicos con estudios de neuroconducción y electromiografía, y más adelante biopsia muscular. En los pacientes con COVID-19 las características neurofisiológicas reportadas de la PPC se describen como un patrón de polineuropatía simétrica axonal sensitivo-motora.¹⁵ Tanto en la PPC como en la miopatía del paciente crítico es posible encontrar amplitudes disminuidas del potencial de acción muscular; su diferenciación recae en las alteraciones de conducción sensitivas que son propias de la PPC, cuyas señales son más susceptibles de verse afectadas por los múltiples artefactos propios del ambiente del área de terapia intensiva.

Este abordaje neurofisiológico se realiza acorde a los protocolos habituales (figura 12-2), abarcando estudios de la velocidad de neuroconducción, las respuestas tardías y la electromiografía de aguja, con muestreo en las extremidades proximales y distales. En cuanto a los electrodos de captación, se utilizan electrodos superficiales, a excepción de los casos con edema periférico importante, que requiere la utilización de electrodos de aguja monopolar.¹⁵

En cuanto al manejo, se recomienda seguir las guías actuales de tratamiento adaptadas a las condiciones individuales del paciente.¹⁶



Figura 12-2. Equipo de electrodiagnóstico utilizado para realizar estudios de las velocidades de neuroconducción, electromiografía y potenciales evocados en forma ambulatoria y en la unidad de cuidados intensivos.

Aunque el comportamiento del síndrome ICU-AW en el SARS-CoV-2 hasta ahora no se ha reportado diferente al antes descrito, son necesarios más estudios, en especial para determinar el pronóstico. Se espera la aparición de un mayor número de casos conforme avance la pandemia y con éstos el incremento de la estancia en la unidad de cuidados intensivos con apoyo mecánico ventilatorio, lo que obliga al estudio a fondo de dichas complicaciones, para determinar su rol neurofisiológico y patológico en los diferentes retos que presenta el paciente con enfermedad por COVID-19.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (POLINEUROPATÍA INFLAMATORIA AGUDA DESMIELINIZANTE)

El síndrome de Guillain-Barré es una complicación neurológica de cuidado. Se han reportado casos en los pacientes con COVID-19, con sospecha de su génesis, igual que en el contexto de otras enfermedades virales, pero destacando el periodo corto de latencia; su aparición suele ocurrir dentro de los primeros 5 a 10 días del inicio de los síntomas respiratorios, aunque se puede desarrollar semanas después de la infección.⁴

Debido al riesgo particular de complicaciones en los pacientes después de haber sufrido COVID-19, se requiere un diagnóstico oportuno, por lo que es preciso mantener una vigilancia adecuada en caso de presentar dificultad respiratoria y debilidad, con el fin de implementar de forma oportuna y rápida el ingreso hospitalario con cuidados intensivos para el apoyo ventilatorio.

El síndrome de Guillain-Barré es una polirradiculopatía aguda caracterizada por debilidad simétrica, rápidamente progresiva, casi siempre con irradiación de sentido distal a proximal, arreflexia, síntomas sensitivos y en ocasiones afección de los nervios craneales. En los pacientes con COVID-19 la gravedad de los cuadros va desde déficit sensitivos menores hasta tetraparesias severas, incluyendo complicaciones disautonómicas y descripciones de variantes con casos de parálisis de los nervios craneales, como parálisis facial, neuropatía oculomotora aislada y síndrome de Miller Fisher.

Los casos graves presentan una rápida progresión de la debilidad y llegan a involucrar los músculos respiratorios, provocando insuficiencia respiratoria y la necesidad de soporte ventilatorio. Hasta el momento, y de forma global, no se ha observado una correlación de la gravedad del COVID-19 con la incidencia o la gravedad del síndrome de Guillain-Barré, pero un estudio italiano reporta un aumento regional de la incidencia de este síndrome durante la epidemia, en comparación con los tres años previos.²

Los reportes neurofisiológicos muestran un predominio de patrón desmielinizante hasta en 86% de los casos, aunque también se reportan casos con patrón axonal.^{2,4,10}

Hasta el momento no se sabe de casos de polineuropatía crónica inflamatoria desmielinizante secundarios a SARS-CoV-2, pero por ser una neuropatía de naturaleza crónica, como su nombre lo indica, no se puede descartar como posible complicación, y es importante tenerla presente como parte del seguimiento de estos pacientes a largo plazo.

Igual que ocurre en el ICU-AW, en el SARS-CoV-2 son necesarios más estudios para esclarecer la presentación de este tipo de patologías.¹⁵ Conforme progresan la pandemia y las diferentes variantes virales se vuelve necesario un adecuado seguimiento de los pacientes con el conocimiento y las herramientas adecuadas para una correcta valoración de dichas complicaciones, por lo que se reitera la importancia del papel del apoyo neurofisiológico como parte de los diferentes retos que presenta el paciente con COVID-19 durante el transcurso de la enfermedad y después de la presentación de ella.

REFERENCIAS

1. **Cecchetti G, Vabanesi M, Chieffo R et al.**: Cerebral involvement in COVID-19 is associated with metabolic and coagulation derangements: an EEG study. *J Neurol* 2020;267: 3130-3134. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09958-2>.
2. **Maury A, Lyoubi A, Peiffer Smadja N et al.**: Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: a narrative review for clinicians. *Rev Neurol* 2021; 177:51-64. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.10.001>.
3. **Galanopoulou AS, Ferastraoraru V, Correa DJ et al.**: EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: a small case series preliminary report. *Epilep-*

- sia Open* 2020;5:314–324. <https://doi.org/10.1002/epi4.12399>.
4. **Berlit P, Bösel J, Gahn G et al.:** Neurological manifestations of COVID-19—guideline of the German Society of Neurology. *Neurol Res Pract* 2020;2:51. <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00097-7>.
 5. **Ahmad I, Rathore FA:** Neurological manifestations and complications of COVID-19: a literature review. *J Clin Neurosci* 2020;77:8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>.
 6. **Carroll E, Neumann H, Agüero Rosenfeld ME et al.:** Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2020;61:e135–e139. <https://doi.org/10.1111/epi.16683>.
 7. **Máñez Miró JU, Díaz de Terán FJ, Alonso Singer P et al.:** Emergency electroencephalogram: usefulness in the diagnosis of nonconvulsive *status epilepticus* by the on-call neurologist. *Neurologia* 2018;33:121–128. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2016.05.007>.
 8. **San Juan D, Jiménez CR, Camilli CX et al.:** Guidance for clinical neurophysiology examination throughout the COVID-19 pandemic. Latin American chapter of the IFCN Task Force-COVID-19. *Clin Neurophysiol* 2020;131:1589–1598. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.04.011>.
 9. **Canham LJW, Staniaszek LE, Mortimer AM et al.:** Electroencephalographic (EEG) features of encephalopathy in the setting of COVID-19: a case series. *Clin Neurophysiol Pract* 2020;5:199–205. <https://doi.org/10.1016/j.cnp.2020.06.001>.
 10. **Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al.:** Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020;19:767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
 11. **Petrescu AM, Taussig D, Bouilleret V:** Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: a systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin* 2020;50:155–165. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2020.06.001>.
 12. **Shkurovich Bialik P, Evangelio Miranda JD, Maldonado Torres GÁ:** Hallazgos electroencefalográficos en pacientes con diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2/COVID-19. *An Med (Mex)* 2020;65:194–200. <https://dx.doi.org/10.35366/95676>.
 13. **Flamand M, Perron A, Buron Y et al.:** Pay more attention to EEG in COVID-19 pandemic. *Clin Neurophysiol* 2020;131:2062–2064. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2020.05.011>.
 14. **Koutroumanidis M, Gratwicke J, Sharma S et al.:** Alpha coma EEG pattern in patients with severe COVID-19-related encephalopathy. *Clin Neurophysiol* 2021;132:218–225. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2020.09.008>.
 15. **Cabañes Martínez L, Villadóniga M, González Rodríguez L et al.:** Neuromuscular involvement in COVID-19 critically ill patients. *Clin Neurophysiol* 2020;131:2809–2816. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2020.09.017>.
 16. Canadian Society of Clinical Neurophysiologists (CSCN), Canadian Association of Electroneurophysiology Technologists (CAET), Association of Electromyography Technologists of Canada (AETC) et al.: Practice guidelines for Canadian neurophysiology laboratories during the COVID-19 pandemic. *Can J Neurol Sci* 2021;48(1):25–30. <https://dx.doi.org/10.1017/cjn.2020.184>.
 17. **Valdés E, Agarwal S, Carroll E et al.:** A special consideration in the assessment of catastrophic brain injury and determination of brain death in patients with SARS-CoV-2. *J Neurol Sci* 2020;417:117087. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2020.117087>.

Manifestaciones neurológicas de los coronavirus y el COVID-19

*Francisco Aguilar Rebolledo, Artemio López García,
Hilario Campos Durán*

ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) producida por el SARS-CoV-2 ha sido un reto para los servicios de salud de todo el mundo. Los coronavirus son una familia de virus que afectan principalmente el aparato respiratorio humano, pero también pueden extenderse al sistema nervioso central (SNC). Las epidemias o pandemias previas de coronavirus incluyen el síndrome respiratorio agudo severo en 2002 y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012.¹

En diciembre de 2019 una serie de casos de neumonía de causa desconocida fueron reportados en Wuhan, China.² Se determinó mediante análisis genético en muestras de estos pacientes que se trataba de un nuevo coronavirus, al que se le denominó SARS-CoV-2, y a la enfermedad relacionada con él, el COVID-19. Debido a su alta transmisibilidad se extendió rápidamente por todo el mundo.³ La Organización Mundial de la Salud la declaró pandemia.^{4,5}

Con el curso creciente de la actual pandemia por COVID-19 han surgido múltiples reportes de manifestaciones neurológicas asociadas a este virus, con afectación mundial. Se recuerda que se deben seguir las recomendaciones de la Secretaría de Salud, pues la epidemia no ha terminado.⁴

La Organización Mundial de la Salud señaló que la epidemia era una urgencia de salud pública y pidió seguir las siguientes recomendaciones: conservar la sana distancia de 1.5 m, usar cubrebocas de manera obligada, lavarse las manos las veces necesarias con base en los seis tiempos del lavado, usar alcohol en gel a 70% y sanitizar los espacios.

CORONAVIRUS. ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que contiene en su interior una cadena única positiva de RNA. Su envoltura, cuyo diámetro oscila entre 60 y 140 nm, le confiere una morfología redondeada o elíptica.⁶ Su genoma contiene elementos específicos que facilitan la replicación del virus y la formación de proteínas esenciales estructurales.⁷ El genoma completo se aisló de nueve pacientes de Wuhan, China, y se apreció que consta de un RNA de cadena única de 29 903 pares de bases, que guarda una estrecha relación (88%) con dos betacoronavirus aislados en murciélagos.⁸ Los estudios filogenéticos sugieren que los murciélagos fueron huésped original y reservorio.⁹ La secuenciación genómica del SARS-CoV-2 comparte una homología de 96.2 y 89%, respectivamente, con los coronavirus RaTG13 y ZXC21 del murciélago, y 82% con el SARS-CoV. El SARS-CoV-2 saltó al ser humano a través de un huésped intermedio, probablemente el pangolín. Su genoma tiene un número variable de marcos de lectura abierta, que son secuencias de RNA comprendidas entre dos codones, uno de inicio de la traducción y otro de terminación. El de mayor tamaño se llama marco de lectura abierta 1a/b y codifica dos poliproteínas, llamadas pp1a y pp1b. El resto de los marcos codifican otras proteínas accesorias y estructurales. El genoma restante codifica cuatro proteínas estructurales que son necesarias para el ensamblaje y la capacidad infecciosa del SARS-CoV-2: glucoproteínas S de superficie, proteína E de envoltura, proteína M de membrana y proteína N de nucleocápside, así como otras proteínas accesorias que interfieren con la respuesta inmunitaria.¹⁰⁻¹² La glucoproteína S está situada en la superficie externa de la envoltura y conforma una estructura tridimensional en el “dominio que se liga al receptor” de la célula huésped, que facilita el anclaje del virus. Consta de dos subunidades: S1, que determina el tropismo por el receptor específico, y S2, que interviene en el proceso de fusión de las membranas celular y viral.¹³

El SARS-CoV-2 se fija al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) e invade las células que expresan dicho receptor.¹¹ El receptor de la ECA2 está presente en los neumocitos del tracto respiratorio inferior —que son la diana principal—, las células del endotelio vascular, los riñones y el músculo liso. El residuo 394 de la glutamina del dominio que se liga al receptor es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor de la ECA2.¹² Tras la unión se produce un cambio conformacional de la proteína S, que facilita la fusión de la envoltura del SARS-CoV-2 con la membrana de la célula infectada y la entrada del RNA genómico al compartimento intracelular. El dominio de ligazón al receptor del SARS-CoV-2 es estructuralmente similar al del SARS-CoV.¹³

Una vez en el interior celular se activa un proceso de traducción de poliproteínas, que se escinden por proteólisis en proteínas menores hasta formar una serie de proteínas no estructurales del complejo transcriptasa-replicasa viral.¹² Se trata

de un proceso muy dinámico en el que después las RNA-polimerasas sintetizan RNA mensajeros subgenómicos, que a su vez se traducirán en proteínas víricas. El ensamblaje final del RNA genómico y proteínas víricas esenciales en los viriones se realiza en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi. Los viriones son transportados en vesículas y finalmente liberados para infectar a otras células en un nuevo ciclo.¹³

ETIOPATOGENIA

Los coronavirus son virus RNA monocatenarios de sentido positivo que albergan el genoma más grande entre los virus de RNA conocidos actualmente, con una longitud de genoma de entre 26 y 32 kb.

Las partículas de virus teñidas muestran una forma típica de corona, con un diámetro de 80 a 120 nm.¹⁴

Son de cuatro tipos: α -coronavirus, β -coronavirus, δ -coronavirus y γ -coronavirus.³ Están ampliamente distribuidos en la naturaleza y causan enfermedades tanto en los animales como en los seres humanos. Además del SARS-CoV-2 hay otros seis coronavirus que se han encontrado en los seres humanos:¹⁵ HCoV-OC43, HCoV-229E, SARS-CoV, HCoV-HKU1, MERS-CoV y HCoV-NL638. Los MERS-CoV, los SARS-CoV y el SARS-CoV-2 pertenecen a los β -coronavirus, que causan diferentes manifestaciones clínicas que van desde resfriado común hasta cuadros respiratorios graves y falla orgánica múltiple.¹⁶

El análisis genómico del SARS-CoV-2 muestra secuencias coincidentes con las del SARS-CoV y el coronavirus del murciélago (SARS-CoV-RaTG13) (79.5 y 96%, respectivamente). Esto podría explicar por qué el SARS-CoV-2 se habría originado de murciélagos. Sin embargo, un estudio experimental ha mostrado que el SARS-CoV-2 se replica escasamente en las células renales del murciélago *Rhinolophus sinicus*. El origen del SARS-CoV-2 sigue siendo un tema controvertido.¹⁷

Por otra parte, varios análisis han demostrado que el SARS-CoV-2 se une al receptor de membrana de la ECA2 a través de una estructura viral, denominada proteína S; la entrada a las células produce la infección. La ECA2 ha sido identificada en los neumocitos tipo II y en otras estirpes celulares.¹⁰ Los estudios experimentales en ratones han demostrado una amplia distribución de las ECA2 en las neuronas de los núcleos del tallo cerebral, involucrados en la regulación de la función cardiorrespiratoria, y en áreas como la corteza motora y el núcleo del rafé.¹⁸

Después de la entrada del SARS-CoV-2 en la célula la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej., interleucina 1, interferón gamma, la proteína atrayente de monocitos 1, etc.) activaría la respuesta inflamatoria T cooperadora 1.

Así, la gravedad de esta enfermedad estaría relacionada con esta “tormenta de citocinas”.¹⁹

Manifestaciones clínicas generales

El periodo medio de incubación es de cinco días (rango medio de tres a siete, con un máximo de 14 días) durante la fase de replicación viral, que dura varios días; las personas pueden presentar síntomas leves, como consecuencia del efecto del virus y de la respuesta inmunitaria innata. La afectación de las vías respiratorias bajas sucede cuando el sistema inmunitario no consigue frenar la propagación y la replicación del virus y los síntomas respiratorios surgen a consecuencia del efecto citopático sobre las neumocitos.^{17,18}

Las principales manifestaciones clínicas del COVID-19 son:

- Fiebre (43.8% en el momento del ingreso y 88.7% durante la hospitalización).
- Fiebre (98%).
- Tos seca (76%).
- Disnea (55%).
- Mialgia o fatiga (44%).
- Anosmia (30%).
- Cefalea (15%).

Los síntomas menos comunes fueron la producción de esputo (34%), el dolor de garganta (15%), los escalofríos (12%), la congestión nasal (5%), las náuseas y los vómitos (5%), la hemoptisis (5%), la diarrea (3%) y la inyección conjuntival (2%).^{2,20}

Neurotropismo del SARS-CoV-2

En un estudio experimental se describió la diferencia del tropismo de algunos coronavirus en diferentes líneas celulares, tanto humanas como animales. Se han especificado la cinética de la replicación viral y los perfiles de daño celular del SARS-CoV-2 y el SARS-CoV. El SARS-CoV-2 mostró una moderada replicación en las células neuronales, no así el SARS-CoV.¹⁵

Por otro lado, un hecho relevante es la alta expresión de receptores de la ECA2 que tiene el cerebro, lo que podría implicar que la penetración de SARS-CoV-2 sea alta en el sistema nervioso. Es probable que la ruta de ingreso del virus sea a través del nervio olfatorio; sin embargo, está la posibilidad de la vía hemática, aunque más alejada, debido a la presencia de la barrera hematoencefálica.¹⁸

Existe un informe reciente de encefalitis asociada a COVID-19, con detección de RNA del SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo. Los estudios futuros permitirán conocer mejor los mecanismos mediante los cuales el SARS-CoV-2 invade el sistema nervioso central.¹⁹

Manifestaciones neurológicas

Los virus respiratorios pueden penetrar en el SNC (neuroinvasión), afectar las neuronas y las células gliales (propiedad conocida como neurotropismo) e inducir diversas patologías neurológicas (neurovirulencia). La hipótesis de las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basan en las siguientes evidencias:

1. Plausibilidad biológica extrapolada de la afectación del SNC por otros virus respiratorios.
2. Evidencia de daño neurológico por coronavirus en otras especies.
3. Modelos animales de infección del SNC por coronavirus humanos.
4. Existencia de complicaciones neurológicas por otros coronavirus.
5. Pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas.

En un estudio descriptivo reciente de 214 pacientes con COVID-19 se anotó que 78 (36.4%) pacientes tenían manifestaciones neurológicas, como mareos, cefalea, alteración del estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular, ataxia, convulsiones, pérdida del gusto, anosmia, alteraciones visuales, dolor neuropático y mialgias. El COVID-19 puede causar compromiso neurológico a través de lesión directa o indirecta. La primera se debería a la replicación viral directa en el sistema nervioso y la segunda sería consecuencia de la activación de la cascada inflamatoria, las alteraciones tóxico-metabólicas, la desregulación inmunitaria o los mecanismos inmunomediados.²⁰

Hay una amplia variedad de presentaciones neurológicas. Las manifestaciones neurológicas se podrían clasificar en tres categorías: manifestaciones del SNC (mareos, dolor de cabeza, alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y convulsiones), del sistema nervioso periférico (alteración del gusto, alteración del olfato, discapacidad visual y dolor neuropático) y musculares (miositis y rabdomiólisis).^{20,21}

Manifestaciones en el sistema nervioso central

El SARS-CoV-2 puede causar encefalitis, enfermedad cerebrovascular o encefalopatía tóxico-metabólica, y presentarse con trastornos del estado de concien-

cia. En las autopsias de pacientes con COVID-19 se han encontrado signos de edema cerebral.

La cefalea se ha descrito entre 8 y 16% de los pacientes con COVID-19. Una cefalea que aparece por primera vez en una relación temporal y estrecha con una infección debe ser modificada como secundaria o atribuible a la infección. Las infecciones sistémicas, que con frecuencia se acompañan de cefalea, incluyen infecciones virales (p. ej., influenza, adenovirus, virus de la inmunodeficiencia humana y virus del Nilo Occidental).

De la misma manera, la encefalitis viral podría acompañarse de cefalea. Por lo tanto, en ambos casos sería esperado que el SARS-CoV-2 pueda causarla.²² De igual forma, la enfermedad cerebrovascular tanto isquémica como hemorrágica se describió en un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 en 5.5 y 0.5% de los casos, respectivamente.¹⁸ El COVID-19 puede predisponer a los pacientes a trombosis arterial y venosa,¹⁹ que quizá sea resultado del estado de hipercoagulabilidad secundario a la cascada inflamatoria y a la disfunción endotelial encontrado en los pacientes graves y con factores de riesgo cardiovascular.²³

Por otro lado, la relación entre el COVID-19 y las convulsiones existe, pero su etiología es menos clara. En una serie retrospectiva de 214 pacientes se presentaron convulsiones en 0.5% de los pacientes, y no se ha encontrado una asociación entre la epilepsia y el COVID-19.²¹ Se debe realizar un adecuado abordaje clínico y electrofisiológico en los pacientes con COVID-19 que presenten esta manifestación clínica.²⁴

Manifestaciones en el sistema nervioso periférico

Los recientes estudios clínicos reportan que las alteraciones del sistema nervioso periférico más comunes fueron hipogeúsia (5.6%) e hiposmia (5.1%). Otros indican que los síntomas son similares a los de la gripe y que la alteración de los nervios craneales fue de 71%. También se reportó pérdida transitoria de los olores y los sabores; este trastorno puede ocurrir incluso antes de las manifestaciones pulmonares. No se conoce el mecanismo exacto de estas alteraciones, pero se plantean varias hipótesis, como el neurotropismo y la afectación de la mielina por cascada inflamatoria.²⁷

Se han reportado varias series de casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) en los pacientes con COVID-19, en distintos centros hospitalarios. Este síndrome es un trastorno inmunomediado. El virus SARS-CoV-2 podría desencadenar una respuesta inmunitaria contra el sistema nervioso periférico. Asimismo, se han descrito dos pacientes que han desarrollado el síndrome de Miller Fisher (una forma del SGB) y polineuritis craneal, el primero con el anticuerpo antiganglió-

sido GD1b-IgG positivo.²⁴ Sin embargo, no está claro si este virus induce la producción de anticuerpos contra gangliósidos específicos que generalmente aparecen en ciertas formas de SGB.^{22,25,26}

El periodo medio de incubación es de cinco días (rango medio de 3 a 7, con un máximo de 14 días). Durante la fase de replicación viral, que dura varios días, los sujetos pueden presentar síntomas leves como consecuencia del efecto del virus y de la respuesta inmunitaria innata. La afectación de las vías respiratorias bajas sucede cuando el sistema inmunitario no consigue frenar la propagación y la replicación del virus, y los síntomas respiratorios surgen a consecuencia del efecto citopático sobre las células pulmonares.²⁷

Las principales manifestaciones clínicas del COVID-19 son fiebre, tos seca, disnea y estrés respiratorio agudo. Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves, como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgias y anosmia. En el cuadro 13-1 se recoge la frecuencia de los síntomas de una serie de 1 099 pacientes ingresados con SARS-CoV-2 en Wuhan.²⁷ Algunos pacientes pueden padecer un síndrome respiratorio agudo severo una semana después de iniciados los síntomas y puede ser mortal. Se estima que la mortalidad global es de 8% y se debe a insuficiencia respiratoria con hipoxia o falla orgánica múltiple.²⁸

El sistema inmunitario adquirido actúa en un segundo momento y la carga viral del SARS-CoV-2 se reduce, pero en algunos pacientes se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, denominada tormenta de citocinas, que recuerda al síndrome de linfocitopenia hemofagocítica desencadenado por otras infecciones virales (cuadro 13-2).²⁹

Los pacientes ancianos o con enfermedades graves constituyen el grupo de población más vulnerable. La hipertensión arterial (44%), la diabetes mellitus

Cuadro 13-1. Frecuencia de los síntomas asociados al COVID-19 (n = 1 099 pacientes)

Tos	68%
Fatiga	38%
Producción de esputo	34%
Disnea	19%
Mialgias/artralgias	15%
Cefalea	14%
Dolor de garganta	14%
Escalofríos	12%
Congestión nasal	5%
Náusea-vómitos	5%
Diarrea	4%
Inyección conjuntival	1%

Cuadro 13-2. Características del síndrome de tormenta de citocinas

	Síndrome hiperinflamatorio agudo
	Hipercitocinemia fulminante y letal
	Habitualmente desencadenado por infecciones víricas
	Presente en 4% de los casos de sepsis
Síntomas cardinales	Fiebre persistente
	Citopenia
	Hiperferritinemia
Afectación pulmonar y síndrome respiratorio agudo grave en al menos 50% de los casos	

(36%), la cardiopatía isquémica (16%), la patología cerebrovascular (12.3%) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (13.5%) son las comorbilidades más frecuentes en las formas graves de COVID-19.^{25,27}

Manifestaciones musculares

Asimismo, en una serie de 214 pacientes se describió lesión muscular en 10.7% de ellos, que en su mayoría fueron casos graves y mostraban una clínica de dolor muscular acompañada de niveles de altos creatinfosfocinasa, lo que sugeriría que el nuevo coronavirus también produciría miopatía, rabdomiólisis y amiotrofia. Sin embargo, no se ha podido aislar el virus del tejido muscular.²⁸

COVID-19 Y LA HIPÓTESIS DE NEURODEGENERACIÓN

Se han encontrado coronavirus en personas con enfermedades neurodegenerativas, como la esclerosis múltiple, la encefalomiелitis diseminada aguda, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson.^{28,29}

La literatura sobre virus previamente estudiados plantea la posibilidad de que el SARS-CoV-2 pueda afectar de manera crónica el SNC. La respuesta inflamatoria provocada en la infección en fase aguda puede desencadenar o acelerar los mecanismos tempranos y subclínicos que subyacen en las primeras etapas de los trastornos neurodegenerativos.

Existe una necesidad urgente de estudios longitudinales para determinar si la pandemia por COVID-19 conducirá a una mayor incidencia de enfermedades neurodegenerativas.³⁰

Síntomas neurológicos inespecíficos y posiblemente de carácter sistémico

La cefalea, las mialgias, el mareo y la fatiga son los síntomas inespecíficos descritos con más frecuencia. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados

con COVID-19 en un hospital de Wuhan, 36.4% presentaron algún tipo de manifestación neurológica, que fue categorizada como afectación del SNC (24.8%), afección periférica (10.7%) y afección musculoesquelética (10.7%). Los síntomas neurológicos más comunes fueron mareo (36 casos), cefalea (28 casos), hipogeusia (12 casos) e hiposmia (5 casos). Los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en los pacientes graves con COVID-19 (45.5 vs. 30%).³¹

En estos estudios no se menciona si los pacientes tenían historia previa de cefalea primaria (migraña) o signos meníngeos. En la serie de Guam y col. de pacientes con COVID-19 no grave, 15% relataron la presencia de mialgias, 13.7% presentaron niveles elevados de creatincinasa (19% en los casos graves) y 0.2% (dos casos) indicaron rabdomiólisis. También se han descrito la rabdomiólisis, el aumento de la creatincinasa y la falla orgánica múltiple como complicación tardía del COVID-19.

Trastornos del olfato y del gusto

La anosmia y, de manera secundaria, los trastornos del gusto, parecen ser muy prevalentes en las personas con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas nasales, y pueden aparecer de modo súbito. La prevalencia de disfunción olfativa y gustativa se ha analizado en un registro de casos de 12 hospitales europeos. Un total de 417 pacientes con COVID-19 de leve a moderado completaron el estudio. Los pacientes respondieron cuestionarios de alteración del gusto y el olfato basados en la encuesta del examen nutricional y de la salud, y la versión corta del cuestionario de trastornos olfativos. Los síntomas más frecuentes fueron tos, mialgia y pérdida de apetito; 85.6 y 88% de los pacientes describieron trastornos del olfato y del gusto, respectivamente, y la disfunción olfativa fue el síntoma inicial en 12% de los casos; 18% de los pacientes no presentaban rinorrea ni obstrucción nasal, pero en este subgrupo 80% tenían anosmia o hiposmia.³²

Encefalopatía

La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de conciencia. El riesgo de padecer un estado mental alterado asociado al COVID-19 es mayor en las personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presentan factores de riesgo vascular (hipertensión) y comorbilidades previas. Los pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos tienen un riesgo mayor de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial del COVID-19. Los pacientes con COVID-19 sufren hipoxia grave, que es un factor de riesgo

de encefalopatía.³³ En el estudio de Mao y col., 15% de los pacientes con COVID-19 grave presentaron alteración del nivel de conciencia y sólo 2.4% de los casos leves. La encefalopatía asociada al COVID-19 puede ser debida a causas tóxicas y metabólicas, y al efecto de la hipoxia o los fármacos. Otro mecanismo indirecto asociado es la presencia de crisis subclínicas. Se ha descrito un caso de COVID-19 que presentó un cuadro encefalopático e incapacidad para seguir órdenes verbales.

El electroencefalograma evidenció ondas lentas de modo difuso en la región temporal bilateral. Los hallazgos patológicos son edema cerebral en ausencia de inflamación del líquido cefalorraquídeo. Se ha detectado edema cerebral en la necropsia de los pacientes fallecidos por COVID-19. El tratamiento es sintomático e incluye el control de la fiebre, el tratamiento de la hipoxia o el uso de medicación antiepiléptica.³⁴

Encefalitis

El SARS-COV-2 debería ser incluido en el diagnóstico diferencial de encefalitis junto con otros virus neurótrofos, como los de la familia del herpes simple, el de la varicela zoster o el virus del Nilo Occidental, entre otros. Los síntomas de encefalitis incluyen fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastornos conductuales y alteración del nivel de conciencia. Un diagnóstico precoz es determinante para asegurar la supervivencia, ya que estos síntomas pueden también suceder en los pacientes con COVID-19 con neumonía e hipoxia grave. Se publicó un caso de encefalitis en una paciente de 56 años de edad, de Wuhan, que fue diagnosticada de COVID-19 en enero de 2020. La paciente fue ingresada en una unidad de cuidados intensivos y presentó disminución del nivel de conciencia, por lo que se le realizó una tomografía computarizada cerebral, que resultó normal. El diagnóstico de encefalitis se confirmó al aislarse el SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo mediante técnicas de secuenciación genómica.

Se describió meningoencefalitis en un hombre japonés de 24 años de edad con síntomas de COVID-19 que presentó crisis epilépticas generalizadas y disminución del nivel de conciencia.

El RNA del SARS-CoV-2 no se detectó en la nasofaringe, pero sí en el líquido cefalorraquídeo mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

El análisis del líquido cefalorraquídeo evidenció 12 células/ μ L (10 mononucleares y dos polimorfonucleares). En la resonancia de encéfalo se observaron áreas hiperintensas en el ventrículo lateral derecho, la región mesial del lóbulo temporal y el hipocampo. El paciente precisó ventilación mecánica invasiva, debido a la neumonía y a las múltiples crisis generalizadas que presentó.³⁴

Encefalopatía necrosante aguda hemorrágica

Se ha publicado un caso de encefalopatía necrosante aguda hemorrágica en una paciente con COVID-19, que presentaba síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental. El diagnóstico se realizó mediante la detección de SARS-CoV-2 por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en una muestra nasofaríngea. La tomografía computarizada cerebral detectó un área hipodensa simétrica y bilateral en el núcleo talámico medial. La resonancia mostró lesiones hemorrágicas que se realizaban tras la administración de contraste, de disposiciones multifocales y simétricas, en forma anular en ambos tálamos, la ínsula y la región medial de los lóbulos temporales.³⁵ La encefalopatía necrosante aguda, aun cuando es relativamente rara, es una complicación descrita en algunas infecciones víricas, incluido el virus de la gripe. Los autores postulan que su patogénesis guardaría relación con el síndrome de la tormenta de citocinas que se ha descrito por el COVID-19.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

La pandemia se ha extendido ampliamente, con más de 247 millones de casos confirmados y más de cinco millones de muertes a nivel mundial, por lo que ha estado bajo constante investigación para entender todos los aspectos de la enfermedad. Recientemente se reportaron varios casos de pacientes con SGB asociado a COVID-19 como manifestación principal, convirtiéndola en la primera enfermedad neurológica autoinmunitaria desencadenada por SARS-CoV-2; sin embargo, es necesario obtener más información para entender completamente los mecanismos inmunopatogénicos implicados en esta asociación. El estudio del líquido cefalorraquídeo evidenció un aumento de las proteínas (124 mg/dL) y la ausencia de células. El examen neurofisiológico reveló un incremento de las latencias distales y la ausencia de ondas F, lo que apunta a una forma de SGB desmielinizante. Los autores sugieren que la paciente estaba infectada por SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del SGB, ya que tenía linfopenia y trombocitopenia. Sin embargo, no se puede excluir que la paciente haya presentado por coincidencia síntomas de COVID-19 y de SGB.³⁵

El SGB es una enfermedad considerada grave que ocurre cuando el sistema inmunitario del afectado ataca al propio cuerpo, específicamente a las células del sistema nervioso periférico. Se denomina enfermedad desmielinizante porque el daño principal se aprecia en la mielina de los nervios periféricos, lo que genera paresia, debilidad muscular y parálisis ascendente de presentación bilateral. Si los daños neurales alcanzan los nervios diafragmáticos el paciente presenta desde

dificultad respiratoria leve hasta la necesidad de asistencia ventilatoria invasiva. Lamentablemente, el SGB mejora con el uso de gammaglobulina intravenosa, sobre todo en las etapas iniciales, con vigilancia de la capacidad respiratoria, el manejo sintomático y el soporte ventilatorio en caso de que se requiera.

También se han planteado mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 puede causar daños neurológicos, como el anclaje del virus a la ACE2 en la barrera hematoencefálica, facilitando su ingreso al sistema nervioso central; también se ha propuesto que existen vías de diseminación neural retrógrada, transcribal y hematológica.³¹

La intubación fue más frecuente en la cohorte afectada por COVID-19 (7/13, 54% vs. 5/22, 23% en COVID-19 negativo) atribuida a la afectación pulmonar por COVID-19. Aunque no es posible descartar por completo la posibilidad de un vínculo, este estudio no encuentra pistas epidemiológicas o fenotípicas de que el SARS-CoV-2 sea causante del SGB.

La incidencia de SGB ha disminuido durante la pandemia, lo que puede indicar la influencia de las medidas de bloqueo que reducen la transmisión de patógenos inductores del SGB, como *Campylobacter jejuni* y virus respiratorios.³⁴

Los informes iniciales de los primeros meses de la pandemia COVID-19 sugirieron que el SGB estaba asociado a la infección por SARS-CoV-2.^{33,34} Los pacientes con SGB con COVID-19 definitivo o probable eran indistinguibles de aquellos sin COVID-19 en términos de presentación clínica, tiempo hasta el nadir, líquido cefalorraquídeo y hallazgos electrofisiológicos, y puntuación de discapacidad de SGB a las cuatro semanas.³⁵

Finalmente, los investigadores no encontraron similitudes genómicas al buscar homología entre el SARS-CoV-2 y los genomas humanos. La única combinación de proteínas fue una poliproteína replicasa viral con una enzima humana, que participa en la modificación de histonas durante el daño del DNA (32% idéntico).

Los síntomas previos al desarrollo de este síndrome fueron, en la mayoría de los casos, ageusia e hiposmia; además, se evidenció una mayor gravedad respecto a los síntomas respiratorios del COVID-19, como la neumonía.²³ El SGB visto en la pandemia, en el que el deterioro de varios nervios craneales en asociación con una neuropatía periférica desmielinizante es una característica muy poco común, sólo afecta a 5% de los casos en algunos informes, pero varía hasta 15%. En este contexto asociado al COVID-19 se puede apreciar la afectación de los nervios craneales en 47% de los pacientes.

Respecto al tiempo de presentación de las primeras manifestaciones neurológicas, fluctúan entre los 5 y los 21 días posteriores a los síntomas por COVID-19. Se recomienda que todos los pacientes en los que se sospeche SGB se realicen un estudio del líquido cefalorraquídeo, ya que es de relevancia para el diagnóstico definitivo.

Otros autores reportaron SGB asociado a la infección por SARS-CoV-2 en una paciente de 62 años de edad que presentó debilidad motora en las extremidades inferiores y síntomas clínicos de COVID-19 con fiebre y tos seca una semana después. El estudio de líquido cefalorraquídeo evidenció un aumento de proteínas (124 mg/dL) y una ausencia de células. El examen neurofisiológico reveló una elevación de las latencias distales y la ausencia de ondas F, lo que apunta a una forma de SGB desmielinizante. Los autores sugirieron que la paciente estaba infectada por SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del SGB, ya que tenía linfopenia y trombocitopenia. Sin embargo, no se puede excluir que la paciente haya presentado por coincidencia síntomas de COVID-19 y SGB.³⁵

Complicaciones cerebrovasculares

Los pacientes ancianos con factores de riesgo vascular parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades. En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 de Wuhan, 11 (5%) presentaron *ictus* isquémico, uno (0.5%) trombosis cerebral de los senos venosos y uno (0.5%) sufrió hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un *ictus* fueron la edad avanzada (edad media de 71.6 años), la presencia de COVID-19 grave, la historia previa de hipertensión, diabetes mellitus o enfermedad cerebrovascular, y la existencia de una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada (aumento de la proteína C reactiva y el dímero D, respectivamente). La mortalidad fue de 38%. En la serie de Mao y col. se describieron cinco pacientes con *ictus* (80% isquémicos) que tenían formas graves de COVID-19, con aumento de los niveles del dímero D, trombocitopenia y afectación orgánica múltiple. En cuanto a la fisiopatogénesis, es sabido que el SARS-CoV-2 se liga a los receptores de la ECA2 en las células del endotelio, lo que puede provocar un aumento de la presión arterial. El incremento de la presión arterial, junto con la presencia de trombocitopenia y los trastornos de la coagulación, son factores que pueden contribuir al aumento del riesgo de *ictus* isquémico y hemorrágico en los pacientes con COVID-19. El síndrome de tormenta de citocinas puede ser otro factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular.³⁶

MIASTENIA GRAVIS Y COVID-19

Diversas evidencias científicas sugieren que el virus SARS-CoV-2 puede penetrar en el SNC y producir complicaciones neurológicas.²⁰ Algunos autores han

reportado casos de encefalopatía, encefalopatía aguda hemorrágica necrosante, meningoencefalitis, cefalea, mialgias, dolor neuropático, hiposmia, ageusia, ataxia, crisis epilépticas, manifestaciones cerebrovasculares y en algunos casos miastenia *gravis* y neuropatía periférica.³⁴

Se trata, por tanto, de pacientes que en el contexto de una infección por SARS-CoV-2 confirmada microbiológicamente desarrollan una diploía con la presencia de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, con mejoría clínica en pocos días hasta su desaparición completa. Se produce un estado autoinmunitario con tropismo sobre la unión neuromuscular, con base en un fenómeno de mimetismo molecular.³¹

AFECTACIÓN DE LOS NERVIOS CRANEALES Y COVID-19

La enfermedad por coronavirus no es una patología nueva, sino que los coronavirus son bien conocidos desde la década de 1960. Existen tres coronavirus que pueden afectar al ser humano: el coronavirus humano 229E, el coronavirus OC43 y el coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Todos ellos sin virus envueltos y tienen un genoma de RNA de cadena larga.

Es probable que los sitios de infección estén relacionados con la presencia de una glucoproteína dipeptidil-4, la cual tiene un receptor humano en el tracto respiratorio inferior, conocido como ECA2. El SARS-CoV-2 se puede transmitir por contacto directo o indirecto con las membranas mucosas de los ojos, la boca y la nariz, por lo que el tracto respiratorio no debe considerarse la única vía de transmisión. Hay estudios recientes que incluso asocian los síntomas entéricos de COVID-19, como náuseas y vómitos, debido a la presencia de enterocitos invasores que expresan ECA2.³⁴

Las manifestaciones clínicas varían desde la ausencia de síntomas hasta una sintomatología franca, como fiebre, tos, diarrea y fatiga; en algunos casos la infección conduce a neumonía grave, síndrome de dificultad respiratoria aguda o muerte.

Actualmente las evidencias clínicas muestran que las infecciones por coronavirus no están limitadas al tracto respiratorio, por lo que se ha catalogado la existencia de manifestaciones neurológicas y oftalmológicas asociadas (figura 13-1 A a D).³⁷

La primera vez que la conjuntivitis se asoció a un coronavirus humano fue en 2004, en un niño de siete meses; más tarde se reportó otro caso en 2005. Sin embargo, fue hasta este nuevo brote (2019) que la conjuntivitis se asoció una vez más a un brote de coronavirus, por lo que es un signo de infección por COVID-19.³⁷

A propósito de un caso con afectación ocular, una mujer de 49 años de edad refirió la presencia de fiebre, astenia, mialgias y cefaleas de tres días de evolución. Al cuarto día inició con diplopía, visión borrosa y fotofobia, tos seca persistente y leve dificultad respiratoria, por lo que solicitó y recibió atención médica, e inició un tratamiento ambulatorio a base de antipiréticos, antiinflamatorios y antibióticos. En esa misma consulta se le solicitó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2, cuyo resultado fue positivo. Se le realizó una resonancia magnética cerebral en el momento agudo del cuadro clínico, que indicó un proceso inflamatorio en el nervio óptico izquierdo y el seno cavernoso derecho, y la radiografía de tórax reveló neumonía multifocal (figura 13-1).³⁷

Manifestaciones neurológicas: *long-haulers*

Long hauler es como se califica a la persona que contrajo la enfermedad por COVID-19 y que continúa presentando síntomas muchas semanas después, mucho después de que la mayoría de los demás pacientes se recuperaron. Los médicos y los investigadores no están seguros de qué causa este fenómeno. Algunos *long haulers* se han organizado en grupos de apoyo y otros han participado en investigaciones dirigidas por pacientes acerca de la enfermedad.³⁸

La condición se define principalmente por la continuación de los síntomas de COVID-19 mucho después de que haya pasado el tiempo habitual de recuperación. Un estudio encontró que el tiempo habitual de recuperación para los casos graves es de 28.6 días y para los casos leves es de 11.1 días.³⁰ La cantidad de días en estudios de este tipo variará, pero esas cifras están en el rango correcto: menos de dos semanas para la recuperación de un caso leve y aproximadamente de cuatro a seis semanas para la recuperación de un caso grave.

Sin embargo, un caso severo que dura mucho tiempo no es lo que generalmente se entiende como *long-hauler*. El caso más típico comienza como leve y no mejora. Podría empeorar a medida que pasa el tiempo, puede tener brotes de vez en cuando y es particularmente malo.³⁸

La hipótesis etiológica propone el origen en las células de los folículos pilosos, el SNC, los ojos y otras células. Cuando el virus se establece en los IPC el sistema inmunitario no puede eliminar el virus y los medicamentos sólo pueden llegar al virus en los IPC del SNC si pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Neuropatía periférica y COVID-19

El cerebro normalmente está protegido de enfermedades infecciosas gracias a la barrera hematoencefálica, un revestimiento de células especializadas dentro de

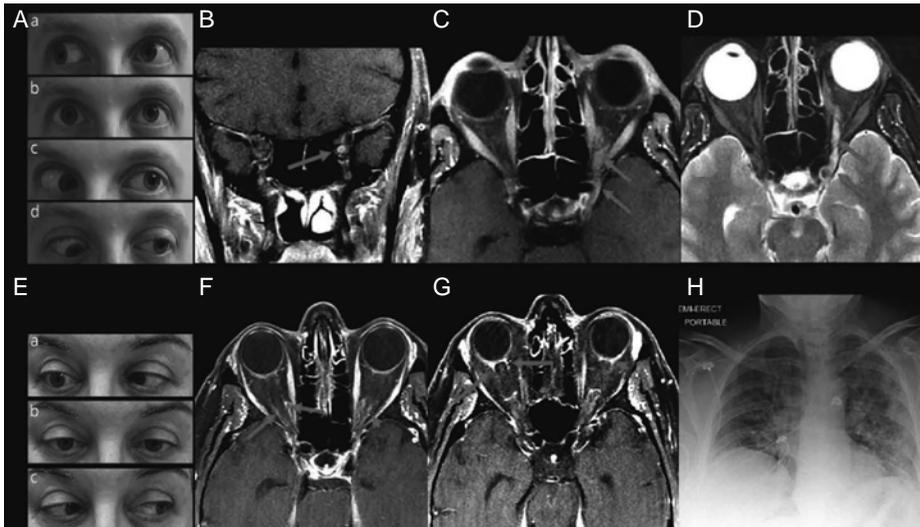


Figura 13-1. Movimientos oculares y hallazgos radiológicos en dos pacientes con COVID-19 y parálisis oculomotora. El examen de movilidad ocular del paciente (A) reveló limitación de la aducción del ojo izquierdo (A-a) y depresión (A-d). Se observó hipertropía sutil del ojo izquierdo en la mirada primaria (A-b), que empeoró en la mirada izquierda (A-c). El realce del nervio motor ocular común izquierdo (flechas) se puede ver en la resonancia magnética (RM) poscontraste con saturación de grasa T1 coronal (B) y axial (C). El agrandamiento y la señal hiperintensa del nervio motor ocular común izquierdo es demostrado (flechas) en la secuencia de resonancia magnética saturada en grasa axial T2 (D). El examen de motilidad del paciente (E) reveló una abducción de 40% del ojo derecho, compatible con una parálisis del abdomen derecho (E-a) y una endotropía en la mirada primaria (E-b). El realce de las vainas perineurales sin afectación de la sustancia del nervio óptico se observó en el ojo derecho (flechas) y el ojo izquierdo (punta de flecha) en la RM poscontraste saturada de grasa axial T1 secuencia (F). Se observó realce de la cápsula de Tenon OD (flechas) y OS (punta de flecha) en la RM poscontraste de saturación de grasa axial T1 (G). La radiografía de tórax reveló neumonía multifocal (H). Tomada con permiso de la referencia 37.

los capilares que atraviesan el cerebro y la médula espinal, que impiden que los microorganismos y otros agentes tóxicos infecten el cerebro.

El hecho de que el SARS-CoV-2 cruce esta barrera sugiere que el virus no sólo puede ingresar en el núcleo del SNC, sino que también puede permanecer allí, con la potencial amenaza de regresar años más adelante y volver a manifestar la enfermedad y sus efectos. El virus parece tener cuatro conjuntos principales de efectos en el SNC y el sistema nervioso periférico:

1. Confusión mental (encefalopatía), en ocasiones acompañada de psicosis y trastornos de la memoria.

2. Encefalitis.
3. Evento vascular cerebral.
4. Neuropatía periférica, secundaria a daño pos-COVID (desarrollando una respuesta autoinmunitaria que culmina en desmielinización del nervio periférico, conduciendo así a una polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica).³⁹

Mecanismos patogénicos

Rutas de propagación: diseminación hematógena frente a la transferencia transináptica.³⁹ La invasión directa del SNC por vía hematógena o por vía linfática, y la diseminación retrógrada a partir de las terminales nerviosas periféricas son teóricamente posibles, y podrían suceder tanto en la fase de inicial como en la tardía del COVID-19. Actualmente se desconoce la ruta exacta por la que el SARS-CoV-2 podría penetrar en el SNC.

Los coronavirus podrían causar disrupción del epitelio nasal y, en ciertas circunstancias que todavía no se comprenden bien, podrían atravesar la barrera epitelial y alcanzar la corriente sanguínea o el sistema linfático, y propagarse a otros tejidos, incluido el SNC.

La ruta transináptica retrógrada desde las terminaciones nerviosas periféricas es biológicamente plausible. Aunque el bulbo olfatorio es bastante eficiente para controlar la invasión viral, algunos coronavirus parecen ser capaces de penetrar en el SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides. La transferencia transináptica está bien documentada para el coronavirus de la encefalomiелitis hemaglutinante porcina y el virus de la bronquitis aviar.

Se ha sugerido una posible vía retrógrada para el SARS-CoV-2 a través de los mecanorreceptores y los quimiorreceptores localizados en los pulmones y el tracto respiratorio, ya que el núcleo del tracto solitario recibe información sensorial a partir de esa localización. Según esta hipótesis, la disfunción de los centros de control cardiorrespiratorios del bulbo raquídeo agravaría el síndrome respiratorio agudo severo y podría causar el fallecimiento.³⁹

Implicaciones en el diagnóstico y el tratamiento

Los aspectos relacionados con el grado de respuesta inmunitaria, el diagnóstico y el tratamiento del COVID-19 necesitan ser evaluados con profundidad en las investigaciones futuras. La respuesta de los anticuerpos sigue un patrón típico, y los anticuerpos IgM desaparecen pasadas las 12 semanas de la infección, mientras que los anticuerpos IgG específicos antiproteína viral S y N persisten un tiempo más prolongado, por lo que desempeñan un papel protector. El diagnós-

tico clínico del COVID-19 se basa en la historia epidemiológica, las manifestaciones clínicas y la confirmación de la exposición al SARS-CoV-2.¹⁵⁻²⁰

Las descripciones iniciales de personas que padecen COVID-19 y que presentan síntomas neurológicos plantean importantes cuestiones. En primer lugar, cuáles son los mecanismos patogénicos que subyacen tras el daño neurológico, si guardan relación con factores específicos individuales del huésped, o si se deben a factores asociados con la neurovirulencia y el neurotropismo del SARS-CoV-2. Algunos síntomas, como la cefalea, son manifestaciones inespecíficas de la infección viral por SARS-CoV-2, pero en algunos casos podrían orientar a ciertas patologías más graves, como meningitis o encefalitis. El grado real de neurotropismo del SARS-CoV-2 todavía debe elucidarse; se debe demostrar la presencia del SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes que padezcan COVID-19 y encefalitis, y realizar el análisis y la secuenciación del virus en muestras de tejido cerebral durante la necropsia.⁴⁰ En el contexto de la actual epidemia puede haber limitaciones para la realización de una resonancia magnética o una punción lumbar en un paciente con COVID-19 con manifestaciones neurológicas o con estado mental alterado, pero una vez que sus condiciones clínicas lo permitan se deberán complementar con imagenología y neuroinmunoanálisis. La incidencia real de las complicaciones neurológicas y su tipo y gravedad son inciertos, por lo que futuros estudios epidemiológicos y de investigación deben aclarar estas lagunas del conocimiento actual.^{40,41} La existencia y el advenimiento de una pandemia que desbordó los servicios de salud han dejado una alta sospecha de que existen factores virales y mutaciones de genes específicos que aumentan la virulencia del SARS-CoV-2, así como factores asociados al huésped, como la edad avanzada, las comorbilidades y la inmunosupresión. Las manifestaciones neurológicas de COVID-19 pueden ser debidas a varios mecanismos, como la invasión directa (por las propiedades neurotrópicas del virus) y los mecanismos indirectos (derivados del estado proinflamatorio, de las alteraciones metabólicas o de la desregulación del sistema inmunitario).

La interacción entre el virus y el huésped implica las condiciones adecuadas que pudiesen explicar las diferencias desde la perspectiva del neurotropismo, la invasión del SNC y la neurovirulencia del SARS-CoV2 en el ser humano; por otra parte, la incidencia real de las complicaciones neurológicas y su tipo, así como la gravedad, son frecuentes y a la vez inciertos, por lo que los futuros estudios epidemiológicos y de investigación deberán adelantarse para esclarecer las dudas del conocimiento actual.

REFERENCIAS

1. **Asadi Pooya AA, Simani L:** Central nervous system manifestations of COVID-19: a systematic review. *J Neurol Sci* 2020;413: 116832. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116832>.

2. **Huang C, Wang Y, Li X et al.:** Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
3. **Wang L, Wang Y, Ye D et al.:** Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020;58:105948. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>.
4. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud: *COVID-19 Datos abiertos*. <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>.
5. **Wu Y, Xu X, Chen Z et al.:** Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020;87:18-22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
6. **Hamid S, Mir MY, Rohela GK:** Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect* 2020;35:100679. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100679>.
7. **Chu H, Chan JF, Yuen TT et al.:** Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe* 2020;1:e14-23. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30004-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30004-5).
8. **Guan W, Ni Z, Hu Y et al.:** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
9. **De Felice FG, Tovar Moll F, Moll J et al.:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the central nervous system. *Trends Neurosci* 2020;43:355-357. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.04.004>.
10. **Matías Guiu J, Gómez Pinedo U, Montero Escribano P et al.:** ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARS-CoV-2? *Neurología* 2020;35:170-175. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.03.001>.
11. **Wang HY, Li XL, Yan ZR et al.:** Potential neurological symptoms of COVID-19. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1-2. <https://doi.org/10.1177/1756286420917830>.
12. **Mao L, Jin H, Wang M et al.:** Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
13. **Lyons Weiler J:** Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity. *J Transl Autoimmun* 2020;3:100051. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100051>.
14. **Gladstone J, Bigal ME:** Headaches attributable to infectious diseases. *Curr Pain Headache Rep* 2020;14:299-308. <https://doi.org/10.1007/s11916-010-0125-7>.
15. **Li Y, Li M, Wang M et al.:** Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020;3:279-283. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>.
16. **Bikdeli B, Madhavan MV, Jiménez D et al.:** COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
17. **Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al.:** Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
18. **Kuroda N:** Epilepsy and COVID-19: associations and important considerations. *Epilepsy Behav* 2020;108:107122. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107122>.
19. **Matías GJ, Gómez PU, Montero EP et al.:** Should we expect neurological symptoms in

- the SARS-CoV-2 epidemic? *Neurologia* 2020;35:170-175. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.03.002>.
20. **Filatov A, Sharma P, Hindi F et al.**: Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020;12(3):e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>.
 21. **Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D et al.**: COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020;296:1527-1315. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
 22. **Moriguchi T, Harii N, Goto J et al.**: A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020;94:55-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>.
 23. **Mao L, Jin H, Wang M et al.**: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
 24. **Rojas M, Restrepo JP, Monsalve DM et al.**: Molecular mimicry and autoimmunity. *J Autoimmun* 2018;95:100-123. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.012>.
 25. **Salinas Aguirre JE, Sánchez García C, Rodríguez Sanchez R et al.**: Características clínicas y comorbilidades asociadas a mortalidad en pacientes con COVID-19 en Coahuila (México). *Rev Clin Esp* 2021; en prensa. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.12.006>.
 26. **Von Oertzen TJ**: COVID-19-neurologists stay aware. *Eur J Neurol* 2020;27:1710-1711. <https://doi.org/10.1111/ene.14365>.
 27. **Baig AM, Khaleeq A, Ali U et al.**: Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction and proposed neurotropic mechanism. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995-998. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>.
 28. **Mao L, Jin H, Wang M et al.**: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
 29. **Mikami T, Harrington M, Steinberg D et al.**: Risk factors for mortality in patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med* 2020;36:17-26. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05983-z>.
 30. **Carfi A, Bernabei R, Landi F et al.**: Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;35:125-48. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
 31. **Akinniyi OA, Amelor S, Desai KD et al.**: *Prevalence and trends of asthma in United States (US) adults, 2005-2016: a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) study (2020)*. Annual SHSP Student Research and Scholarship Day. 1. <https://touro-scholar.touro.edu/shspstudentresearchday/2020/epidemiology/1>.
 32. **Zhang JJ, Cao YY, Dong X et al.**: Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2. *Allergy* 2020;75(7):1809-1812. <https://doi.org/10.1111/all.14316>.
 33. **Li X, Xu S, Yu M et al.**: Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):110-118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
 34. **Camelo Filho AE, Silva AMS, Estephan EP et al.**: Myasthenia gravis and COVID-19: clinical characteristics and outcomes. *Front Neurol* 2020;11:1053. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01053>.
 35. **Alberti P, Beretta S, Piatti M et al.**: Guillain-Barré syndrome related to COVID-19 infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*;7(4):e741. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000741>.

36. **Hess DC, Eldahsahn W, Rutkowski E:** COVID-19-related stroke. *Trans Stroke Res* 2020; 11:322-325. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>.
37. **Dinkin M, Gao V, Kahan J et al.:** COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020;10:1-8. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009700>.
38. **Amesty MA, Alió del Barrio JL, Alió JL:** COVID-19 disease and ophthalmology: an update. *Ophthalmol Ther* 2020;9:1-12. <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00260-y>.
39. **Rubin R:** As their numbers grow, COVID-19 “long haulers” stump experts. *JAMA* 2020; 324(14):1381-1383. <https://doi.org/doi:10.1001/jama.2020.17709>.
40. **Abdelnour L, Abdalla ME, Babiker S:** COVID 19 infection presenting as motor peripheral neuropathy. *J Formos Med Assoc* 2020;119(6):1119-1120. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.04.024>.
41. **Madabhavi I, Sarkar M, Kadakol N:** COVID-19: a review. *Monaldi Arch Chest Dis* 2020;90:1298. <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1298>.

Neuroinflamación y enfermedad microvascular en el COVID-19

*Miguel Ángel Collado Corona, Guillermo Noriega Morales,
Ingrid Charlotte Contreras Guerrero*

La pandemia por COVID-19, causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio grave agudo), ha resultado ser la más larga y grave desde la producida por la influenza en 1918. Ha infectado desde su aparición hasta la publicación de este libro a 247 millones de personas en el mundo y ha producido más de cinco millones de muertes.¹ Aunque la forma de presentación más frecuente es la respiratoria, han ido en franco aumento los reportes de diversas manifestaciones neurológicas, las cuales parecen ser una combinación de complicaciones de enfermedad sistémica, efectos directos de la infección viral e inflamación del sistema nervioso y su vasculatura, que pueden ser parainfecciosos o posinfecciosos.²

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, como el SARS-CoV y el MERS-CoV, causantes del síndrome respiratorio grave agudo (SARS, por sus siglas en inglés) y del síndrome respiratorio del Medio Oriente, respectivamente, con los que comparte mecanismos de infección y hallazgos clínicos; éstos poseen capacidad neuroinvasiva y manifestaciones neurológicas bien documentadas. Los estudios en modelos animales de otros betacoronavirus sugieren que los síntomas surgen por un efecto citopático directo y de forma indirecta por neuroinflamación inducida por citocinas, respuesta inmunitaria celular en las neuronas de la glía y las células endoteliales de la microvasculatura cerebral, así como por inducción de apoptosis, incremento de la permeabilidad vascular y edema. Hasta el momento se han encontrado mecanismos de infección y daño similares producidos por el SARS-CoV-2 (figura 14-1).^{3,4}

La sintomatología neurológica del COVID-19 es un mosaico intrincado; en

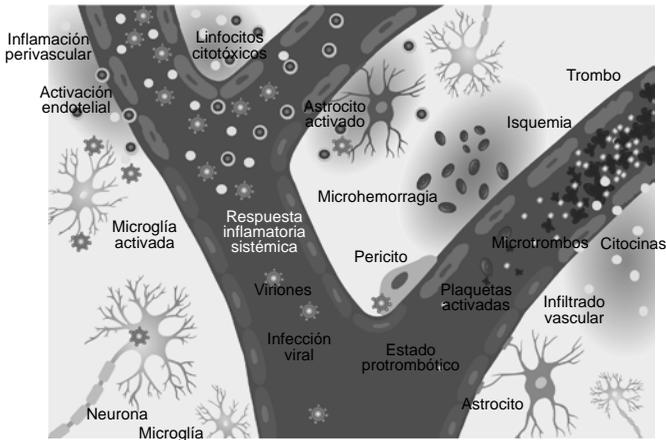


Figura 14-1. Conocimiento actual de los mecanismos predominantes de la enfermedad neurológica en el COVID-19. Los mecanismos incluyen la respuesta inflamatoria sistémica (1), el estado protrombótico (2) y la invasión viral directa (4). Adaptado de la referencia 5.

la mayoría de los casos los síntomas son menores (cefalea, náusea, vómito, mareo, pérdida de los sentidos del olfato y del gusto); sin embargo, en los casos graves se han encontrado ataxia, convulsiones, alteración de la conciencia, eventos vasculares cerebrales (EVC) isquémicos y hemorrágicos, encefalomielitis diseminada aguda, meningitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller Fisher, polineuritis craneal y síntomas psicóticos. Todos ellos han sido observados en todos los grupos etarios, y la presencia de manifestaciones neurológicas graves, principalmente EVC y confusión, en los pacientes hospitalizados por COVID-19 se ha asociado a la lesión de otros órganos, con incremento de la mortalidad.^{3,6}

En un estudio retrospectivo realizado en Wuhan, China, se describieron síntomas neurológicos en 36.4% del total de pacientes hospitalizados (45.5% en los pacientes con infecciones graves), lo que sugiere una relación entre la presencia de síntomas neurológicos y la gravedad. Algunos síntomas incluían mareo, cefalea, alteración de la conciencia, EVC y ataxia.⁷ La incidencia de disfunción olfatoria varía ampliamente entre 33.9 y 86% en distintos países.⁸

INVASIÓN DEL SARS-COV-2 AL SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso central es un órgano intensamente protegido de la mayoría de las infecciones virales, principalmente por la barrera hematoencefálica (BHE)

y por una respuesta inmunitaria efectiva. Los virus pueden infectar el sistema nervioso periférico o central (SNC) a través de las vías hematógica y neuronal retrógrada, sea por infección directa de las terminaciones nerviosas en los tejidos y el transporte axonal hacia el SNC, o por infección de las células del sistema circulatorio, como las células endoteliales o epiteliales de los plexos coroideos, o por leucocitos que finalmente transmitirán la infección a través de la BHE hacia el SNC.^{3,4}

Se sabe que el SARS-CoV-2 se une al receptor de superficie de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA2), que es reguladora del sistema renina-angiotensina, mediante el dominio de unión al receptor presente en sus proteínas S (*spike*). Los receptores ECA2 se encuentran en altas cantidades en las células alveolares tipo II y en las células epiteliales respiratorias; sin embargo, su expresión no se limita al tracto respiratorio.^{3,8} Después de la unión, la escisión de la proteína S por parte de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2) o la catepsina L parece ser indispensable para que se realice la fusión entre la membrana de la célula hospedadora y el virus infectante. La ECA2 también es el receptor de SARS-CoV-1. Algunos estudios sugieren la coexpresión de ECA2 con TMPRSS2/catepsina L en grupos específicos de células en tipos específicos de tejidos en el cuerpo, incluido el cerebro. La expresión en las células del hospedador de la proteasa FURIN (que media la escisión de la proteína S viral) es esencial en el éxito de la infección del virus, particularmente en los medios con niveles bajos de TMPRSS2 y catepsina L (como pudiera ser el SNC).^{3,8}

Se ha demostrado que los inhibidores de ECA2 empleados en los pacientes con hipertensión y diabetes (comorbilidades asociadas a un mal pronóstico) incrementan la expresión de receptores ECA2, acentuando la vulnerabilidad de las células a la infección por el virus.⁹ En estudios murinos se ha descrito un incremento en la expresión de ECA2 y TMPRSS2 con la edad, y se cree que esto pudiera suceder también en los seres humanos, lo que podría hacer que el epitelio olfatorio sea más sensible a la invasión de SARS-CoV-2.⁴ El SARS-CoV-2 a su vez produce una regulación a la baja de la ECA2, conduciendo a desregulación del sistema renina-angiotensina, crucial para la homeostasis neural.³

La vía por la que el SARS-CoV-2 entra en el sistema nervioso central permanece aún sin explicación; sin embargo, y con base en los principales síntomas neurológicos en el COVID-19, son dos las principales rutas propuestas: la dispersión transneuronal a través de los nervios olfatorios (hiposmia) y la vía hematógica posterior a la ruptura de la BHE (síntomas similares a los que se suceden durante un evento vascular cerebral).³

La forma en que los virus cruzan la BHE tiene que ver con varios mecanismos principales: invasión de células endoteliales para atravesar la BHE (transcelular), a través de uniones estrechas (paracelular) y mediante fagocitosis de virus por neutrófilos y macrófagos que pudieran atravesar la BHE (mecanismo de “caballo

de Troya”). Se ha postulado también el paso a través del proceso de endocitosis y exocitosis de las células endoteliales.^{8,10} Se ha observado también una abundante expresión de ECA2 y de receptores de entrada viral asociados al endotelio vascular, las células dendríticas y los macrófagos,³ que son susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 circulante, lo que ocasiona el potencial deterioro de la integridad arquitectónica de la BHE, además de resultar en hipoperfusión con reducción de las moléculas necesarias para la función neuronal, lo que provoca alteraciones cognitivas en los individuos afectados.¹⁰

La infección del SNC acompañada de inflamación sistémica en los pacientes con COVID-19 lleva a la pérdida de integridad de la BHE e inicia una respuesta neuroinflamatoria severa con astrogliosis y activación microglial. Además, la progresión de síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos agudos y crónicos pudiera desencadenarse por neuroinflamación e hipoxia prolongada.¹⁰ Otro aspecto fundamental a tener presente en la invasión del SNC por parte del SARS-CoV-2 es la inducción de altos niveles de inflamación sistémica incitada por las citocinas, las quimiocinas y otras señales inflamatorias, conocida como tormenta de citocinas, la que subsecuentemente lleva a disrupción de la BHE, así como al inicio o la exacerbación de la neuroinflamación, o ambos. Ha sido demostrado en estudios clínicos y preclínicos que la inflamación sistémica por bacterias, virus u otros agentes compromete a la BHE, activa la microglía y los astrocitos, y daña la glía *limitans*.^{10,11} Es importante considerar también que el SARS-CoV-2 infecta varias células del sistema inmunitario, incluyendo los macrófagos, los neutrófilos y las células dendríticas.⁶

Sorpresivamente, los estudios de tejidos han reportado muy baja expresión de ECA2 y TMPRSS2 en el tejido cerebral/neural. La infectividad por SARS-CoV-2 en el tejido neural se ha demostrado hasta el momento actual en las células madre pluripotenciales humanas y los organoides cerebrales humanos, y no directamente en el tejido cerebral humano. Se ha demostrado también infección por SARS-CoV-2 del tejido cerebral de ratones transgénicos, que expresan ECA2 humana mediante administración intranasal.³

En los estudios del epitelio olfatorio humano se ha observado expresión de ambos genes de ECA2 y TMPRSS2 en las células de sostén epiteliales olfatorias y horizontales basales, la glándula de Bowman y las células madre.^{3,8,12} Las observaciones similares del bulbo olfatorio de ratones han mostrado receptores de la ECA2 en células vasculares, predominantemente los pericitos y células inmunitarias del linaje de los macrófagos/monocitos, pero no en las neuronas, y también abundante expresión genómica de ECA2 en las células ciliadas y secretoras de la mucosa nasal y el tracto respiratorio alto.¹² En los estudios transcriptómicos unicelulares se ha observado una coexpresión de ECA2 y TMPRSS2 en los oligodendrocitos y las neuronas inhibitoras entéricas.³ Se documenta también la presencia de SARS-CoV-2 en el tejido endotelial en las áreas adyacentes a necrosis

en las necropsias del SNC de los pacientes con COVID-19. El SARS-CoV-2 ha sido identificado en el líquido cefalorraquídeo.¹³ Recientemente se detectó SARS-CoV-2 en el tejido del lóbulo frontal de un paciente mediante microscopía electrónica de transmisión.¹⁰

La presencia de estos receptores cruciales para la invasión del SARS-CoV-2 en la mucosa nasal, las células no neurales de epitelio olfatorio y los oligodendrocitos provee la posibilidad de entrada del virus a través de vainas de mielina de los nervios olfatorios (primero en bulbo olfatorio y después por diseminación transneuronal a zonas distantes del cerebro).³ En un estudio reciente realizado en el tejido de la mucosa olfatoria de pacientes fallecidos por COVID-19 se demostró la presencia de RNA y proteína S de SARS-CoV-2 en la mucosa olfatoria y las estructuras neurales de ésta (que proponen una proyección al tracto olfatorio). Esto adicionó evidencias del mecanismo de invasión olfatorio transmucoso¹⁴ (figura 14-2).

De la misma manera se ha demostrado la presencia de infección y replicación de SARS-CoV-2 en los enterocitos de organoides intestinales humanos, lo que podría sugerir también diseminación retrógrada a través de las ramas del nervio vago (que hace sinapsis con neuronas inhibitoras entéricas), lo que apoyaría la posible vía de entrada a través del nervio vago (diseminación transneuronal a partir de las neuronas inhibitorias entéricas).³ Se ha postulado también que una vez que el virus alcanza el tallo cerebral a través del XI par craneal pudiera producir disfunción e inestabilidad cardiorrespiratoria en los centros autonómicos.^{3,9}

Se ha propuesto también a la glucoproteína neuropilin-1 como posible receptor de entrada, debido a su expresión en el cerebro humano, incluyendo las neuronas olfatorias, y al hallazgo por medio de inmunohistoquímica en las autopsias de cerebro de los pacientes fallecidos por COVID-19 de proteína S en las neuronas, las células endoteliales de los capilares y los vasos del bulbo olfatorio y el tracto, que también expresan neuropilin-1; esto está apoyado también por la infectividad dependiente de neuropilin-1 en los ratones por vía de epitelio y las neuronas olfatorias después de la administración intranasal.³

NEUROINFLAMACIÓN Y TORMENTA DE CITOCINAS POR SARS-CoV-2

Cuando el SARS-CoV-2 entra en el sistema del hospedador se desencadena una respuesta inmunitaria que comienza con la producción de interferones (INF) como INF- α e INF- β por parte de las células mucosas de las vías respiratorias, que inducen resistencia de las células no infectadas a la replicación viral y activan las células dendríticas y los macrófagos, promoviendo a su vez la producción de

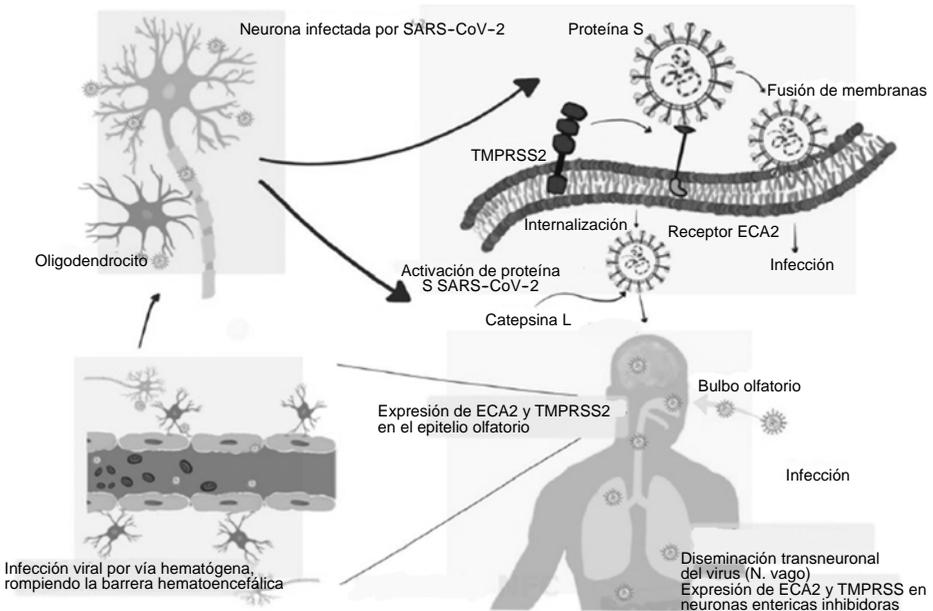


Figura 14-2. Esquema de posibles vías de entrada del SARS-CoV-2 en el cerebro humano. Basado en los patrones de expresión en tejidos/células de receptor de unión viral ECA2 y proteasas asociadas a entrada celular TMPRSS2 (epitelio olfatorio, células formadoras de mielina, neuronas inhibitorias entéricas y endotelio vascular), principalmente transneuronal —a través de las capas de mielina de los nervios olfatorio o vago, o ambos, y hematógono—, atravesando la barrera hematoencefálica, las rutas posibles de entrada del SARS-CoV-2 al cerebro humano. ECA2: enzima convertidora de angiotensina tipo 2; TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina tipo 2. Adaptada de la referencia 3.

citocinas proinflamatorias y eventualmente activación de las células asesinas naturales que eliminarán las células infectadas por el virus.⁹ Estos INF producen también una activación de linfocitos T CD8⁺ y CD4⁺, que a su vez estimularán una respuesta en otras células, como en los linfocitos B, para producir anticuerpos contra la infección viral. Más adelante la infección viral produce un flujo de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, también conocido como tormenta de citocinas. La respuesta inflamatoria al SARS-CoV-2 resulta en cambios sistémicos que potencian la lesión pulmonar y las complicaciones del SNC.⁶

Neutrófilos

Hay un incremento de los niveles de neutrófilos en los pacientes con formas graves de COVID-19, asociado a una relación elevada de neutrófilos-linfocitos. En

los modelos con ratones que expresan hECA2 se ha observado la acumulación de neutrófilos, linfocitos y macrófagos en el intersticio alveolar, que producen su engrosamiento y condicionan daño pulmonar.⁶

Células dendríticas

Se ha detectado su incremento en los lavados broncoalveolares de los pacientes con COVID-19, lo que sugiere que tienen también una participación en la respuesta a la infección. Se ha sugerido también que el SARS-CoV-2 pudiera entrar en las células dendríticas mediante receptores ECA2, micropinocitosis e interacción con el receptor dipeptidil peptidasa-4.⁶

Macrófagos

Actúan como la primera línea de defensa de la respuesta innata contra el SARS-CoV-2. En los pulmones los macrófagos alveolares reaccionan a la liberación de adenosín trifosfato, ácidos nucleicos y oligómeros de proteína ASC, y liberan citocinas proinflamatorias y quimiocinas, atrayendo más macrófagos, monocitos y células T, lo que produce una mayor inflamación. En el sitio de infección los macrófagos fagocitan los virus neutralizados y las células apoptóticas. Los macrófagos expresan ECA2, lo que los hace susceptibles a infección por SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 del macrófago produce una activación atípica con producción de IL-6, TNF, IL-10 y proteína de muerte celular programada 1, factores que complican severamente la respuesta inmunitaria al SARS-CoV-2.⁶

Células T

Después de la tormenta de citocinas las células T son reclutadas a los sitios de infección. Se ha sugerido que una semana después del inicio de los síntomas se puede detectar en sangre la respuesta de las células T y B contra el SARS-CoV-2. Las células CD8⁺ son esenciales para atacar a las células infectadas y las CD4⁺ son importantes en la producción de citocinas y la activación de las células inmunitarias reclutadas. Las células T no expresan ECA2, pero aun así pueden ser infectadas por SARS-CoV-2, lo que sugiere que son infectadas mediante un mecanismo distinto. El SARS-CoV-2 inhibe la respuesta mediada por células T al disminuir la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad clases I y II.⁶ Además, se ha encontrado que en casos graves de COVID-19 hay una reducción

de células T totales, Th1 y Th2.⁹ Adicionalmente se ha observado que las CD8⁺ producen niveles más bajos de IL-2, interferón- γ y granzima B, y una menor degranulación. Se menciona que los pacientes graves por COVID-19 en la unidad de cuidados intensivos presentan una mayor expresión del receptor para proteína de muerte celular programada 1 en células T, en comparación con los pacientes con enfermedad de intensidad leve.⁶

Células B

La respuesta de células B es relevante en el COVID-19 para la formación de anticuerpos que bloqueen la entrada del virus a las células hospedadoras. Junto con las células T son importantes para mantener una memoria a largo plazo y una inmunidad protectora. En los pacientes que se recuperaron de COVID-19 se pueden encontrar picos de anticuerpos específicos neutralizantes, células B de memoria y células Th2, así como la persistencia de estos anticuerpos hasta cinco meses después de presentar la infección. En los pacientes con formas graves de COVID-19 se han encontrado niveles más bajos de células B, en comparación con los casos leves. Además, se ha observado que la producción de anticuerpos neutralizantes (y de memoria) después de la recuperación es menor en los casos leves que en los graves.⁶

Tormenta de citocinas

Es un estado patológico hiperinflamatorio que resulta de un incremento súbito de ciertas citocinas circulantes, que produce una inflamación sistémica avasalladoramente intensa, con exacerbación de la patogénesis viral, la sepsis y la falla orgánica múltiple. Muchas citocinas pueden elevarse en el COVID-19, como IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-18, factor de crecimiento de granulocitos-macrófagos, quimiocina IP-10, proteína quimioatrayente de monocitos (MCP) 1, MCP-3, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MCP-1A), quimiocina atrayente de células T cutánea, INF- γ y TNF- α . Ya que el SARS-CoV es un virus neurotrópico y el SARS-CoV-2 posiblemente también lo es, la infección del SNC de estos virus pudiera producir una tormenta de citocinas y una inflamación crónica en el cerebro (figura 14-3).⁹

La presencia de niveles elevados de citocinas puede indicar un mal pronóstico en el COVID-19. Se han observado niveles más altos de G-CSF, quimiocina IP-10, MCP-1, MIP-1A y TNF- α en los pacientes graves en las unidades de cuidados críticos, en comparación con los pacientes en hospitalización general, así como de IL-2, IL-6, IL-10 y TNF- α en los casos graves *vs.* moderados, lo que

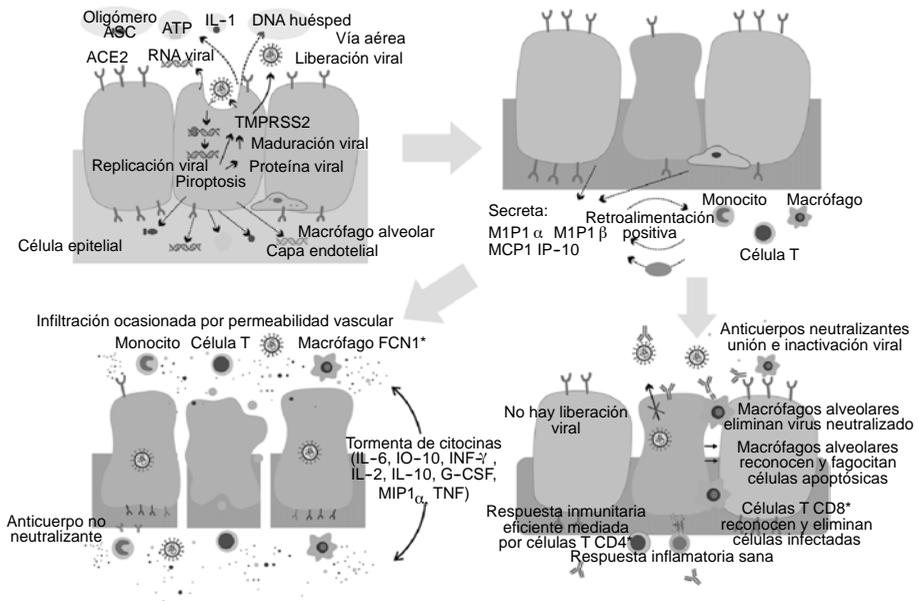


Figura 14-3. Cronología de eventos durante la infección por SARS-CoV-2. Cuando el SARS-CoV-2 infecta células que expresan en su superficie receptores de enzima convertidora de angiotensina (ECA2) y proteasa transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2), la replicación activa y la liberación del virus hacen que la célula hospedadora experimente piroptosis y libere patrones moleculares asociados a daño, incluyendo adenosín trifosfato, ácidos nucleares y oligómeros de proteína ASC. Éstos son reconocidos por células epiteliales vecinas, células endoteliales y macrófagos alveolares, disparando la generación de citocinas proinflamatorias y quimiocinas (incluyendo la interleucina 6 [IL-6], quimiocina IP-10, proteína inflamatoria de macrófagos [MIP1 α], MIP1 β y MCP1). Estas proteínas atraen monocitos, macrófagos y células T al sitio de infección, promoviendo una inflamación adicional (con la adición de INF- γ producido por células T) y estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatorio. En una respuesta inmunitaria no efectiva (lado izquierdo) esto puede producir una acumulación de células inmunitarias en los pulmones, con la consecuente sobreproducción de citocinas proinflamatorias, que eventualmente lesionan la infraestructura pulmonar. La tormenta de citocinas resultante circula a otros órganos, produciendo daño orgánico múltiple. Adicionalmente, los anticuerpos no neutralizantes producidos por las células B pueden empeorar la infección a través de la exacerbación dependiente de anticuerpos, incrementando el daño a los órganos. De forma alternativa, en una respuesta inmunitaria sana (lado derecho) la inflamación inicial atrae células T virus-específicas al sitio de infección, en el que éstas pueden eliminar las células infectadas antes de que haya diseminación del virus. Los anticuerpos neutralizantes en estos individuos pueden bloquear la infección viral, y los macrófagos alveolares reconocen virus neutralizados y células apoptóticas, eliminándolos mediante fagocitosis. En conjunto, estos procesos llevan a la eliminación del virus y a un daño pulmonar mínimo, con recuperación. G-CSF: factor de estimulación de los granulocitos; TNF: factor de necrosis tumoral. Adaptado de la referencia 15.

sugiere una asociación entre el nivel de elevación de citocinas en relación con la gravedad. La elevación de citocinas pudiera también incrementar el riesgo de síntomas neurológicos mediante daño orgánico diseminado y desregulación homeostática, ya que los síntomas neurológicos son más frecuentes en los casos graves de COVID-19.⁹

Otros biomarcadores de inflamación e hipercoagulabilidad se han encontrado también elevados en los pacientes con COVID-19, como el dímero-D, la proteína C reactiva, la ferritina y la procalcitonina, que también se han asociado a mayores gravedad y mortalidad.⁹

La activación de respuestas innata y adaptativa, estimuladas por el procesamiento y la presentación de antígenos virales por parte de células presentadoras de antígenos a linfocitos CD8⁺, células asesinas naturales, con activación excesiva y patogénica, puede producir en algunos pacientes síntomas gripales de leves a graves, manifestaciones respiratorias y fatiga. Algunas citocinas se han relacionado principalmente con esta reacción: TNF, quimiocinas, interleucinas, factores estimulantes de colonias, factores de crecimiento y otras moléculas.⁶

Interferones

En los pacientes con formas graves de COVID-19 se han descrito niveles más bajos de INF- α , genes estimulados por INF e INF- λ , en comparación con los pacientes con formas leves, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 inhibe la producción de INF. En los estudios preclínicos se ha observado que el INF- λ reduce la gravedad de la enfermedad y el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2, pudiendo ser un candidato sólido para el tratamiento de COVID-19.⁹

Factor de crecimiento de granulocitos-macrófagos

Esta citocina involucrada en la producción de granulocitos, células dendríticas, macrófagos y monocitos se ha encontrado elevada en los pacientes con SARS-CoV-2 y pudiera constituir un potencial tratamiento en el COVID-19 (el lenzilimab, un inhibidor del factor de crecimiento de granulocitos-macrófagos, mostró en un estudio de cohorte una reducción de IL-6 y TNF- α , asociada a una mejoría de los parámetros clínicos en los pacientes de alto riesgo).⁶

Interleucina 6

Esta interleucina producida por los macrófagos y los monocitos también se ha encontrado elevada en los pacientes con SARS-CoV-2 desde el inicio de la infec-

ción, y su elevación se ha asociado a presencia de daño pulmonar en los pacientes con COVID-19, además de encontrarse hasta 10 veces más elevada en los pacientes críticos que en otros pacientes y haberse asociado a un incremento del riesgo de intubación y muerte. El tocilizumab es un anticuerpo contra el receptor de IL-6 con evidencia contradictoria sobre su beneficio, pues lamentablemente mostró que no reduce la mortalidad en los pacientes con COVID-19.^{6,9,16}

Interleucina 10

Esta citocina es producida por células T y regula la respuesta inflamatoria innata por disminución de la lesión del tejido por inflamación y citocinas. Se ha encontrado elevación de IL-10 en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, y sus niveles se correlacionan con la gravedad de la enfermedad.⁶

Factor de necrosis tumoral alfa

Se ha relacionado con el paso transcelular de monocitos a través de la BHE, regulando su migración mediante la expresión de ICAM-1. Su presencia también está asociada a incremento de la actividad de la MMP-9, una metaloproteasa involucrada en la degradación de uniones estrechas de la BHE y activadora de las vías neuroinflamatorias, permitiendo la fuga paracelular e incrementando las citocinas proinflamatorias. Los monocitos, las células T y las células dendríticas también expresan MMP-9.¹⁷

Otras citocinas

La IL-1 producida por los macrófagos y los monocitos es una citocina proinflamatoria relacionada con un incremento de la mortalidad. La IL-2 relacionada con la proliferación de células T se ha encontrado elevada en los pacientes graves y críticos con COVID-19. La IL-4 involucrada en la diferenciación de linfocitos B también se encuentra elevada durante la tormenta de citocinas. Las quimiocinas CXCL8, CXCL10 y otras citocinas proinflamatorias se han encontrado también elevadas en los pacientes con SARS-CoV-2.⁶

De forma típica no se observa pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes con COVID-19 con encefalopatía, pero puede haber niveles elevados de proteínas con bandas oligoclonales. Los niveles elevados de citocinas en el líquido cefalorraquídeo y el plasma, la proteína ácida fibrilar glial y las cadenas ligeras de neurofilamento en los pacientes con COVID-19 se piensa que reflejan

una respuesta proinflamatoria sistémica y cerebral que involucra la activación microglial y el daño neuronal subsecuente.⁵

ALTERACIONES MICROVASCULARES POR SARS-COV-2

Múltiples estudios han asociado la infección por SARS-CoV-2 con EVC y vasculopatía a un riesgo de EVC isquémico hasta ocho veces mayor en los pacientes con SARS-CoV-2, en comparación con aquellos con influenza. El SARS-CoV-2 se ha asociado a tromboembolismos arteriales y venosos, con incidencias de tromboembolismo venoso en los pacientes críticos, con un porcentaje de hasta 17 a 27%, y de eventos trombóticos arteriales en 3.7%, asociados a incremento en la mortalidad. Estos eventos son producidos por mecanismos inflamatorios, protrombóticos, la presencia de anticuerpos antifosfolípidos e incluso erosión o ruptura de la placa aterosclerótica o desestabilización de cardiopatías previas por proceso inflamatorio sistémico.^{17,18}

Los pacientes con COVID-19 tienen una elevación marcada de dímero D y de productos de degradación de fibrinógeno, la cual se ha asociado a mal pronóstico en los pacientes con COVID-19,¹⁷ ya que además pueden desarrollar una forma de coagulopatía más grave, conocida como coagulopatía asociada a COVID-19, que es producida por la respuesta inflamatoria sistémica aguda, que se caracteriza por elevación de marcadores de coagulación y de inflamación, trombocitopenia y elevación de los tiempos de coagulación, con predominio del tiempo de protrombina. En algunos pacientes se puede presentar también coagulación intravascular diseminada.¹⁸

La función de la ECA2 con activación del sistema renina-angiotensina se ha relacionado con reducción de la inflamación, formación de trombos y agregación plaquetaria, debido a que el SARS-CoV-2 se une directamente a la ECA2 en los vasos sanguíneos, por lo que se considera que ésta es una posible fuente de disfunción microvascular. Su sobreactivación en el SNC pudiera tener un rol importante en la vasoconstricción de los vasos cerebrales, además de un efecto profibrótico, proinflamatorio y un incremento del estrés oxidativo en el parénquima cerebral.^{17,18} Los estudios patológicos han demostrado daño microvascular y trombosis, con activación de la vía alterna y de la vía de las lecitinas del sistema de complemento.¹⁸

HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD POR COVID-19

En un estudio histopatológico con énfasis en el tallo cerebral y el bulbo olfatorio de 18 pacientes fallecidos por COVID-19 se encontraron áreas de daño micro-

vascular multifocal, con fuga de fibrinógeno con adelgazamiento de la lámina basal de las células endoteliales, mínima inflamación perivascular con activación de la microglía y los macrófagos, e hipertrofia astrocítica sin oclusión vascular. Se observaron también células T CD3⁺ y CD8⁺ en los espacios perivasculares y los lúmenes adyacentes a las células endoteliales, que pudiesen haber contribuido al daño vascular con la microglía activada adyacente a las neuronas, sugestiva de neuronofagia.¹⁹

En un estudio patológico de 18 pacientes que sufrieron estado confusional o alteraciones del estado de alerta y fallecieron por COVID-19 se refirió la presencia de daño hipóxico agudo en el cerebro y el cerebelo, con pérdida de neuronas de la corteza cerebral y el hipocampo, y de células de Purkinje en el cerebelo, sin evidencia de trombos o vasculitis. En algunos se encontraron focos “raros” de linfocitos perivasculares e inflamación focal leptomeníngea, sin anomalías en los bulbos o los tractos olfatorios.²⁰

Otro reporte de 43 pacientes que fallecieron por COVID-19 mostró la activación diseminada de los astrocitos en el cerebro, con activación de la microglía e infiltración de las células T citotóxicas, esencialmente confinada al tallo cerebral y el cerebelo (concordante con hallazgos clínicos que indicaban afección del tallo). Se observaron células T citotóxicas en el tallo y las meninges, y se detectó RNA de SARS-CoV-2 de forma diseminada en el cerebro, particularmente en el tallo, aunque sin una clara asociación a la gravedad de los cambios neuropatológicos, por lo que los autores atribuyen el daño y los síntomas neurológicos a posibles factores adicionales, como la tormenta de citocinas, la estimulación neuroinmunitaria y la infección sistémica por SARS-CoV-2. En los pacientes con lesiones isquémicas cerebrales agudas se concluyó una posible etiología tromboembólica.²¹

La enfermedad por COVID-19 producida por el SARS-CoV-2 con frecuencia presenta —igual que otros betacoronavirus— manifestaciones neurológicas, y aunque no se ha dilucidado el mecanismo preciso de muchas de estas manifestaciones, debido a la súbita e inesperada aparición de la pandemia y, por lo tanto, a la nula experiencia existente acerca de su comportamiento, se han descrito los posibles mecanismos de invasión al sistema nervioso central, la neuroinflamación y la afección al sistema vascular que pudiesen producirlas. Sin duda alguna, estos conocimientos seguirán en aumento conforme exista un mayor número de publicaciones al respecto.

REFERENCIAS

1. *JHU CSSE Coronavirus COVID-19 Global Cases*. <https://arcg.is/0fHmTX>
2. **Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al.**: Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.*2020;19:767-83.

3. **Kumar A, Pareek V, Prasoon P et al.**: Possible routes of SARS-CoV-2 invasion in brain: in context of neurological symptoms in COVID-19 patients. *J Neurosci Res* 2020;98:2376-83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
4. **Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V et al.**: Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* 2020;41(10):2657-2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
5. **Solomon T**: Neurological infection with SARS-CoV-2—the story so far. *Nat Rev Neurol* 2021;17(2):65-66. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00453-w>.
6. **Amruta N, Chastain WH, Paz M et al.**: SARS-CoV-2-mediated neuroinflammation and the impact of COVID-19 in neurological disorders. *Cytokine Growth Factor Rev* 2021; 58:1-15. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.02.002>.
7. **Mao L, Jin H, Wang M et al.**: Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
8. **Achar A, Ghosh C**: COVID-19-associated neurological disorders: the potential route of CNS invasion and blood-brain relevance. *Cells* 2020;9(11):2360. <https://doi.org/10.3390/cells9112360>.
9. **Thepmankorn P, Bach J, Lasfar A et al.**: Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 infection: the spectrum of its neurological manifestations. *Cytokine* 2021;138:155404. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155404>.
10. **Kumar D, Jahan S, Khan A et al.**: Neurological manifestation of SARS-CoV-2-induced inflammation and possible therapeutic strategies against COVID-19. *Mol Neurobiol* 2021; 58(7):3417-3434. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02318-9>.
11. **Tremblay ME, Madore C, Bordeleau M et al.**: Neuropathobiology of COVID-19: the role for glia. *Front Cell Neurosci* 2020;14:592214. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.592214>.
12. **Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C et al.**: Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv.* 2020;6(31):eabc5801. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>.
13. **Altable Pérez M, De la Serna JM**: Neuroinvasion and viral reservoir in COVID-19. *Cureus* 2020;12(10):e11014. <https://doi.org/10.7759/cureus.11014>.
14. **Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C et al.**: Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021;24(2):168-75. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>.
15. **Tay MZ, Poh CM, Rénia L et al.**: The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20:363-374. <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0311-8>.
16. **Salama C, Han J, Yau L et al.**: Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021;384(1):20-30. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>.
17. **MacLean MA, Kamintsky L, Leck ED et al.**: The potential role of microvascular pathology in the neurological manifestations of coronavirus infection. *Fluids Barriers CNS* 2020;17:55. <https://doi.org/10.1186/s12987-020-00216-1>.
18. **Divani AA, Andalib S, Di Napoli M et al.**: Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(8): 104941. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941>.
19. **Lee MH, Perl DP, Nair G et al.**: Microvascular injury in the brains of patients with CO-

- VID-19. *N Engl J Med* 2021;384:481-483. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2033369>.
20. **Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S et al.:** Neuropathological features of COVID-19. *N Engl J Med* 2020;383:989-992. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2019373>.
 21. **Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C et al.:** Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol* 2020;19(11):919-929. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30308-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30308-2).

COVID-19 en la práctica neuroquirúrgica

*Jaime Gerardo Torres Corzo, Dominic Shelby Cervantes,
Mario Alberto Islas Aguilar*

En diciembre de 2019 una nueva enfermedad comenzó a afectar al mundo. Lo que comenzó como un brote en la ciudad de Wuhan, en China, pronto se transformó en una pandemia para la cual la sociedad, la ciencia y la medicina no se encontraban preparadas. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus denominado SARS-CoV-2, tiene múltiples manifestaciones sistémicas.

Moreno Sánchez y col. publicaron un artículo en 2018,¹ luego de hacer un análisis acerca de las pandemias que han azotado a la humanidad, en el que advirtieron que la mutación rápida y frecuente del virus de la influenza al hacerse más contagioso y virulento sugiere la aparición de una pandemia de proporciones insospechadas, tal como se está viviendo en el presente y para la cual no habría preparación.

Aunque en un principio se pensaba que las manifestaciones eran exclusivamente respiratorias, conforme avanzó el conocimiento de la enfermedad se detectaron múltiples síntomas, con afecciones gastrointestinales, vasculares, hematológicas, dermatológicas y neurológicas, entre otras, destacando una activación masiva del sistema inmunitario, que desencadena una tormenta de citocinas, con consecuencias devastadoras.

Es el afán de este capítulo cubrir las manifestaciones neurológicas de la enfermedad observadas en la práctica neuroquirúrgica. Aunque las indicaciones de tratamiento quirúrgico son limitadas, la detección oportuna de las manifestaciones basadas en una alta sospecha diagnóstica llevan a un manejo oportuno y evitan las posibles complicaciones. También se abordará el impacto que ha tenido

la pandemia sobre la práctica de la neurocirugía en México, los cambios en la actuación con el paciente tanto en consulta o al lado de la cama como en el quirófano. Hay que recordar que esta enfermedad continúa en desarrollo y aún se desconoce gran parte de la fisiopatología, las manifestaciones clínicas y el tratamiento de la enfermedad, por lo que es posible que en poco tiempo parte de la información aquí contenida sea obsoleta.

PANORAMA GLOBAL

Desde diciembre de 2019 hasta la publicación de este libro, según los datos de la Universidad Johns Hopkins se han registrado 247 millones de casos confirmados y más de cinco millones de muertes en 192 países.² En México se reportaron un total de 3 800 000 de casos confirmados y más de 288 000 muertes; sin embargo, estas cifras distan de la realidad por el subregistro asociado a múltiples variables, como la falta de aplicación de pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés), la desinformación de la población general y médica —que conforme se ha desarrollado la pandemia ha disminuido— y la mala aplicación de las medidas preventivas por parte de las autoridades correspondientes, lo cual no es ajeno a nuestro país y es un fenómeno global, debido a la aparición súbita e inesperada de la pandemia.

Debido a la dificultad para obtener datos más cercanos a la realidad y poder hacer estimaciones para la aplicación de estrategias preventivas en salud, se utiliza el exceso de mortalidad acumulado, el cual se actualiza de manera mensual. De acuerdo con el corte realizado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía hasta el 15 de marzo del 2021, el exceso de mortalidad acumulado en México es de 417 002, con un porcentaje de exceso acumulado de 49.3%, del cuales la estimación de dicho instituto para las muertes asociadas a COVID-19 es de 294 287, que representan 70.6% del porcentaje de exceso acumulado. Estos datos obtenidos del sitio oficial del gobierno de México son sólo estimaciones, pero permiten observar la disparidad entre las defunciones con la prueba PCR positiva y el exceso de mortalidad atribuible.³

En Latinoamérica, de acuerdo con las cifras de la Organización Panamericana de la Salud de septiembre de 2020, el número de personas infectadas entre el personal de salud sumaban casi 570 000, con más de 2 500 muertes registradas, en las que México y EUA representaban 85% de esas cifras.⁴ En septiembre de 2020 la organización Amnistía Internacional señaló que la mortalidad en el personal de salud en México rebasaba los 1 320 casos de las 7 000 muertes reportadas internacionalmente hasta ese momento. Los datos del último informe redactado por la Secretaría de Salud al 29 de marzo de 2021 indicaron un total de 232 402 casos

acumulados en personal de salud, siendo las enfermeras las más afectadas en 40% de los casos. En el informe se señala que el total de defunciones confirmadas por la Secretaría de Salud son 3 679 y 236 muertes sospechosas, con el mayor número de muertes registrado en la población masculina, con 69%.⁵

SARS-CoV-2

Los coronavirus son una familia de diversos virus que infectan múltiples especies, varían en su tropismo y suelen causar infecciones respiratorias de intensidad variable en los seres humanos. Las especies altamente patogénicas que se conocían hasta el inicio de la pandemia eran el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), identificadas en 2002 y 2012, respectivamente.⁶

El SARS-CoV-2, como fue denominado el virus causante de la pandemia por COVID-19, fue identificado por primera vez el 8 de diciembre en Wuhan, China; el 30 de enero de 2020 fue declarado por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia de salud pública de interés internacional, y el 11 de marzo de 2020 se declaró el estado de pandemia por dicho organismo.

EL SARS-CoV-2 pertenece al subgénero de los *Sarbecovirus*, compartiendo parte del genoma de los betacoronavirus encontrados en el pangolín y el murciélago. Si bien los diversos estudios genéticos sugieren que el virus se originó de forma natural en los animales, y de acuerdo con el último análisis realizado por la Organización Mundial de la Salud, el escenario más probable es la introducción del virus a través de un huésped intermediario seguido por transmisión; las diferencias genéticas entre los virus más cercanos al SARS-CoV-2 son estimados en décadas. El virus con la relación más cercana es un betacoronavirus proveniente del murciélago de la especie *Rhinolophus*; debido a que el aislamiento de coronavirus en los murciélagos es poco común, se han identificado muy pocos genomas completos con la capacidad de unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) humano. Esto hace que sea difícil asegurar el origen del SARS-CoV-2.^{7,8}

El principal mecanismo de virulencia del SARS-CoV-2 es a través de la proteína S (*spike protein*), la cual interactúa con el receptor de la ECA2. La proteína S encontrada en el SARS-CoV-2 formada por las subunidades S1 y S2 es distinta de la encontrada en los otros miembros del subgénero *Sarbecovirus* y comparte 77% de similitud con el SARS-CoV, de 75 a 97.7% con el betacoronavirus de los murciélagos del subgénero y entre 90.7 y 92.6% de los pertenecientes al pangolín.⁸

El SARS-CoV-2 es capaz de unir la proteína S con el receptor ECA2 no sólo de los seres humanos, sino de los animales, como cerdos, hurones, monos *Rhesus*,

civetas, gatos, pangolines, conejos y perros, lo cual implica una posibilidad muy amplia de diseminación que se encontrará limitada por la afinidad de la proteína con el receptor, dependiendo de la especie.⁹

La proteína S necesita un proceso proteolítico para ser endocitada. Se ha demostrado que diversas proteasas participan en este proceso, incluyendo la proteasa transmembrana de serina tipo 2, la cathepsina L y la furina. La proteasa transmembrana de serina tipo 2 suele coexpresarse con el receptor de la ECA2 en diversos tejidos, como las células epiteliales nasales, los pulmones y los bronquios, lo cual explica su tropismo.¹⁰

FISIOPATOLOGÍA EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

De acuerdo con las evidencias actuales, se cree que la ruta por la cual el SARS-CoV-2 alcanza el SNC es nasal, a través de los nervios y los bulbos olfatorios. Como se ha mencionado, la expresión del receptor de ECA2 ocurre principalmente en el tejido respiratorio, pero los enterocitos del intestino delgado, las células endoteliales e incluso las células gliales también la expresan.⁹

A nivel cerebral los sitios con mayor expresión del receptor ECA2 son las células gliales y las neuronas localizadas en el tallo cerebral, el núcleo paraventricular, el núcleo del tracto solitario y la médula rostral ventrolateral; todos ellos son sitios de regulación cardiovascular.^{11,12}

La invasión viral al tejido cerebral no se explica únicamente por la expresión del receptor; igual que en la mayor parte de las infecciones del sistema nervioso central, es necesario una ruptura de la barrera hematoencefálica para facilitar la entrada del patógeno. En el caso de la infección por SARS-CoV-2, la tormenta de citocinas es responsable de las altas mortalidad y morbilidad de la enfermedad y lleva a un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en el cual participan múltiples interleucinas (6 y 8) liberadas por linfocitos y macrófagos que estimulan a otros monocitos y linfocitos T y B; además, la quimiocina MCP-1 es liberada por los monocitos y es responsable de la transmigración de los monocitos a través de la barrera hematoencefálica.¹³ Esto inflama la barrera, aumentando su permeabilidad, facilitando el paso de más citocinas y exacerbando la inflamación cerebral, lo cual explica parte de los síntomas del paciente.

Los síntomas y las secuelas neurológicas no sólo dependen de la infección y la inflamación activa del sistema nervioso central, sino que las múltiples afecciones respiratorias que llevan a un daño a nivel de la membrana alveolocapilar generan hipoxemia que lleva a hipoxia cerebral, con los consecuentes vasodilatación, hiperemia y edema cerebral, que genera cambios en el estado de alerta e incluso en el estado de coma.¹⁴

La falla respiratoria observada en los pacientes con SARS-CoV 2 ha sido sujeta a discusión sobre la posible participación del SNC; sin embargo, algunos autores sostienen que el patrón de falla respiratoria observada es del tipo 1, la cual se asocia a neumonía y se acompaña de niveles bajos de dióxido de carbono e incremento de la frecuencia respiratoria, mientras que la de tipo 2, que es la que se asocia a falla cerebral, no ha sido reportada en los pacientes con SARS-CoV-2 y se caracteriza por niveles bajos de oxígeno, dióxido de carbono elevado y disminución de la frecuencia respiratoria. Esto sigue sujeto a discusión.

De acuerdo con los autores Olds y Kabbani, a nivel cerebral el receptor ECA2 interactúa funcionalmente con el receptor de nicotina nAChRs; en un estudio experimental encontraron que las neuronas y los astrocitos expresados especialmente en el hipotálamo y el tallo cerebral, al ser estimulados con nicotina, fueron más susceptibles de ser infectados por el SARS-CoV-2.¹⁵ Se cree que la vía de señalización del receptor ECA2 protege contra el estrés oxidativo y la neurodegeneración, por lo que su disrupción llevaría a la neurodegeneración de neuronas dopaminérgicas.^{16,17}

Manifestaciones neurológicas de la infección por SARS-CoV-2

Las manifestaciones neurológicas asociadas a COVID-19 son variables y aún no están bien caracterizadas. Los síntomas más reportados son la anosmia, la disgeusia y la cefalea. Los cuadros clínicos hasta ahora reportados implican casos de mielitis transversa aguda, encefalitis y meningitis viral; enfermedad vascular cerebral aguda, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Miller Fisher, entre otros, así como la presencia de síntomas neurológicos aislados, como agitación, signos difusos del tracto corticoespinal —como hiperreflexia—, reflejo extensor plantar bilateral, *clonus* en el tobillo o datos de síndrome disejecutivo —como desorientación, falta de atención y movimientos poco organizados en respuesta a los comandos (cuadro 15-1). En esta sección se abordará únicamente la enfermedad cerebrovascular aguda, incluyendo el evento vascular cerebral isquémico y el hemorrágico.¹²

Evento vascular cerebral agudo

Evento vascular cerebral isquémico

De los eventos vasculares cerebrales agudos reportados, la mayoría son isquémicos —80% aproximadamente. Existen evidencias de que las infecciones respira-

Cuadro 15-1. Manifestaciones neurológicas en la infección por SARS-CoV-2

Evento vascular cerebral isquémico
Hemorragia intraparenquimatosa
Trombosis venosa cerebral
Mielitis transversa aguda
Encefalitis o meningitis
Encefalopatía infecciosa tóxica
Encefalopatía necrosante hemorrágica aguda
Leucoencefalopatía
Síndrome de Miller Fisher
Signos difusos del tracto corticoespinal
Síndrome disejecutivo
Anosmia, disgeúsia, cefalea, agitación
Trastornos del estado de ánimo

torias son un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos vasculares cerebrales agudos; sin embargo, las evidencias no son aún concluyentes. Se ha reportado una incidencia de EVC isquémico (*stroke*) en los pacientes hospitalizados con COVID-19 que va de 2.8 a 6%. Se ha observado que las infecciones virales, como la influenza, incrementan el daño isquémico cerebral en modelos previos, debido a la aparición de la tormenta de citocinas, por lo que se piensa que este es el factor principal asociado al daño en la infección por SARS-CoV-2. Además, estos pacientes muestran niveles elevados de dímero D, trombocitopenia severa, cardioembolismo relacionado con daño cardíaco por el virus y una tendencia a la hipercoagulación, lo cual condiciona un mayor riesgo para la aparición de eventos isquémicos.^{11,12,18}

Hemorragia intraparenquimatosa

La enfermedad por COVID-19 supone una alta incidencia de coagulopatía, con un alto riesgo de eventos tromboembólicos severos y que ponen en riesgo la vida, como tromboembolia venosa y evento vascular cerebral isquémico, lo que ha llevado al uso de anticoagulantes basados en los niveles de dímero D; aunque parece que ha mejorado el pronóstico de los pacientes con COVID-19 grave, se eleva el riesgo de hemorragia intraparenquimatosa.^{11,12,19,20}

Se han reportado algunos casos en la literatura de pacientes con hemorragia intraparenquimatosa en el contexto del COVID-19, sobre todo en las personas mayores con factores de riesgo, como hipertensión, diabetes y enfermedades cardíacas. La infección por SARS-CoV-2 suele generar hipertensión que, sumada a la presencia de trombocitopenia y las alteraciones de la coagulación, incrementa el riesgo de hemorragia.

Existen pocos estudios y reportes de caso referentes a esta condición en la revisión sistemática realizada por Werring y col.,²¹ en la cual se analizaron 47 artículos después de la exclusión. Los autores observaron que de 92 pacientes en los que se logró obtener el momento del inicio de los síntomas, 77% (71 pacientes) desarrollaron síntomas respiratorios antes de la aparición de la hemorragia intraparenquimatosa y que 23% (21 pacientes) de los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento de la hemorragia intraparenquimatosa. Del total de pacientes evaluados (98), 79% (77 pacientes) de los pacientes se encontraban críticamente enfermos (falla respiratoria con ventilación mecánica asistida, choque séptico, falla orgánica múltiple), incluidos 20 pacientes (21%) que recibieron tratamiento con oxigenación por membrana extracorpórea. El resto de los pacientes presentaron enfermedad grave (cuatro pacientes), enfermedad moderada (nueve pacientes), síntomas leves (dos pacientes) y ningún síntoma (cinco pacientes). Se observó una mortalidad de 54%; 18% de los pacientes permanecieron enfermos en el momento del corte y 28% fueron dados de alta. La incidencia calculada fue de 0.13 a 2.03, y 74.4% de los pacientes se asociaron a anticoagulación terapéutica.

Se ha observado que la anticoagulación terapéutica se relaciona con un incremento de cinco veces el riesgo de hemorragia intraparenquimatosa.²¹

La fisiopatología de esta manifestación es compleja, pero las evidencias apuntan a que aparte de los factores expuestos previamente, la disfunción endotelial y el daño a la barrera hematoencefálica por los procesos inflamatorios asociados a la tormenta de citocinas desempeñan un papel principal en la aparición de hemorragia intracerebral.

IMPACTO DE LA ENFERMEDAD POR COVID-19 EN LA PRÁCTICA NEUROQUIRÚRGICA

La vida como la conocíamos hasta finales de 2019 ha ido desapareciendo paulatinamente ante la pandemia por COVID-19.²² En México las actividades educativas, económicas, gubernamentales y sociales han reducido sus funciones presenciales al mínimo, llevándose a cabo la mayoría a través del uso de internet; además, la medicina en general y de forma incuestionable la cirugía, enfrentan el mayor reto de su historia, dado que su práctica ha sido afectada de manera sensible.²³

De acuerdo con los más recientes análisis de laboratorio y el comportamiento en la población, la transmisión del virus es principalmente por contacto y a través de las secreciones de las vías respiratorias,^{24,25} por lo que los equipos de protección personal (EPP) reglamentarios del personal quirúrgico, los anestesiólogos

y el personal de enfermería han tenido que reforzarse con el uso de caretas para cubrir de manera completa la cara, cubrebocas N95 o KN95, respiradores N99 y guantes, además de que hay que evitar tocarse la cara y hay que desechar el EPP de manera completa una vez terminada la cirugía, lo cual conforma un riguroso protocolo de seguridad por parte de todos los participantes.²⁶

La neurocirugía, una disciplina quirúrgica que trata las patologías del sistema nervioso central y el sistema nervioso periférico, ha visto limitada de manera drástica la realización de algunos procedimientos frecuentes, como las resecciones transesfenoidales, para evitar la posible diseminación del virus al cerebro del paciente y el posible contagio del neurocirujano y el equipo de apoyo. Las condiciones actuales de trabajo han hecho más eficientes los procedimientos para minimizar el tiempo de exposición del personal, por lo que es necesario utilizar los conocimientos neuroanatómicos y de técnica quirúrgica adecuadamente. El uso del equipo de protección personal durante el procedimiento puede llegar a ser todo un reto, los cubrebocas N95 suelen ser incómodos, la careta o gafas de protección limitan la visibilidad del campo quirúrgico y en caso de utilizar el mono de protección se incrementa la temperatura corporal y la movilidad del personal se ve limitada.

La máxima hipocrática de “primero no dañar” debería actualmente completarse con “ni dañarme”, lo que implica que la seguridad es prioridad para llevar a cabo la labor diaria.

La vocación que compele al médico a poner los intereses de sus pacientes por encima de los propios ha llevado al contagio y en muchos casos a la muerte de los médicos, el personal de enfermería, laboratorio e intendencia, y a las familias de los trabajadores de salud, debido en gran medida a la falta de recursos para adquirir los equipos de protección indispensables.²⁷

La seguridad sigue siendo prioritaria, por lo que tomar precauciones adicionales al controlar a estos pacientes en el hospital es indispensable. A continuación se emiten recomendaciones basadas en diversas guías.²⁸⁻³⁰

Medidas de seguridad para los neurocirujanos

- 1.** Uso constante y responsable de los equipos de protección personal.
- 2.** Incrementar las medidas de seguridad en el quirófano, aun en el caso de que las pruebas por COVID-19 del paciente resulten negativas, en especial al colocar o retirar la sonda de intubación traqueal.
- 3.** Cuando sea posible un procedimiento alternativo, evitar la cirugía transesfenoidal.
- 4.** No tener contacto ocular directo con la lente del microscopio en caso de ser necesario utilizarlo.
- 5.** Extremar la seguridad cuando se tenga que hacer trépanos o cortar hueso.

Medidas de seguridad hospitalaria

En caso de pacientes con enfermedad neuroquirúrgica asociada a COVID-19:

1. Habilitar un área aislada para el manejo prequirúrgico y posquirúrgico.
2. Habilitar un quirófano especial para este tipo de pacientes.
3. Contar con personal capacitado en el manejo de pacientes neuroquirúrgicos y con COVID-19.
4. Trasladar a los pacientes del área hospitalaria al quirófano en cápsula de biocontención.
5. Ventilar y desinfectar de manera constante todas las instalaciones hospitalarias.
6. Realizar pruebas frecuentes para la detección de COVID-19 en los pacientes y el equipo médico, en especial si se sospecha contagio o ante la presencia de síntomas característicos de la enfermedad.
7. Uso de EPP en todo momento.

Medidas de seguridad para el paciente neuroquirúrgico

1. Realizar pruebas frecuentes para COVID-19.
2. Usar equipo de protección personal.
3. Lavar constantemente las manos y usar gel con alcohol a 70%.
4. Limitar el contacto a una persona que apoye con la asistencia del paciente.
5. Evitar el contacto con familiares y amigos durante el periodo de enfermedad y convalecencia.

Para poder seguir atendiendo a los pacientes con urgencias neuroquirúrgicas se han tenido que implementar estrategias para reestructurar las instalaciones de los hospitales y las vías de acceso a los mismos para minimizar la posibilidad de contagio, y se han creado áreas de aislamiento y habilitado unidades de cuidados respiratorios, modificando la estructura original de los hospitales, todo con el fin de seguir ayudando a los pacientes que así lo requieran.

PANORAMA ACTUAL DE LA NEUROCIRUGÍA EN MÉXICO

Para conocer la situación actual dentro del gremio neuroquirúrgico se llevó a cabo una encuesta en 87 neurocirujanos de diferentes estados del país en un periodo de dos semanas, mediante una plataforma web; las respuestas son descritas y analizadas a continuación.

Las variables analizadas mediante el cuestionario incluyeron la disponibilidad del equipo de protección personal por parte de la institución donde laboran; la realización de cirugías electivas y en qué tipo de institución (pública o privada, o ambas); el área neuroquirúrgica con mayor frecuencia de procedimientos; la perspectiva personal acerca de la afección de la pandemia en la práctica diaria; el número de personas contagiadas por SARS-CoV-2 del equipo neuroquirúrgico; y el porcentaje estimado de pruebas realizadas a los pacientes antes del procedimiento quirúrgico. Se utilizó el paquete estadístico JMP8 (SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989-2019) para el análisis descriptivo de las variables, y el análisis de grupos se realizó de acuerdo con el tipo de variable.

De los 87 neurocirujanos encuestados sólo cuatro (4.6%) refirieron que no realizan cirugías electivas durante esta pandemia, pero 83 (95.4%) indicaron que programan cirugías electivas en las diversas instituciones en las que laboran (figura 15-1).

Los resultados respecto a la provisión del EPP por parte del hospital al personal de salud indicaron que nueve (10.3%) no recibían EPP, 36.8% lo recibían de manera parcial y 52.9% señalaron que recibían EPP completo para ejercer su profesión. No se encontraron diferencias entre los diversos tipos de instituciones (figura 15-2).

Respecto a la apreciación personal del grado de afectación de la pandemia por COVID-19, en la práctica diaria de la neurocirugía 25.3%²² refirieron sentir una afectación total de su práctica, 59.8% de forma parcial y 14.9%¹³ de forma ligera (figura 15-3).

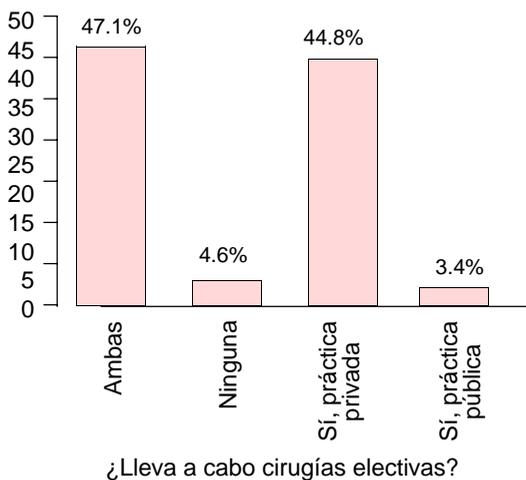
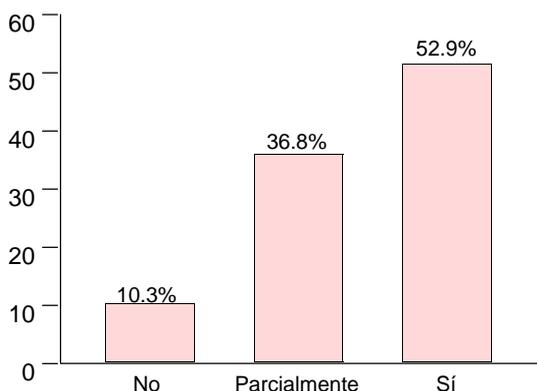


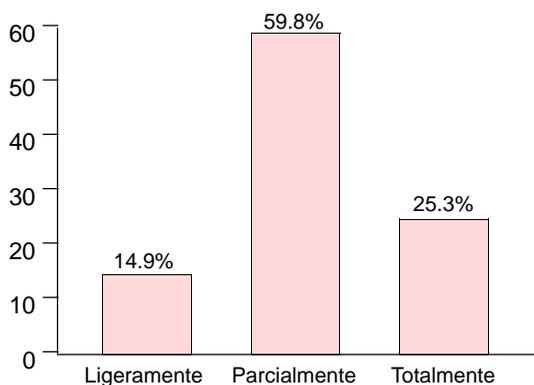
Figura 15-1. Porcentaje de cirugías electivas realizadas de acuerdo con el tipo de práctica.



¿Provee su hospital todas las medidas de seguridad requeridas para el ejercicio de su profesión?

Figura 15-2. Porcentaje de disponibilidad de equipo de protección personal por parte de la unidad hospitalaria.

También se registraron las áreas de especialidades neuroquirúrgicas que suelen ser practicadas con mayor frecuencia, con el objetivo de alcanzar un grado de entendimiento respecto a las subespecialidades que fueron afectadas. Los datos observados en la figura 15-4 representan la relación entre la subespecialidad y el número de neurocirujanos que practican procedimientos electivos en los diferentes tipos de instituciones. Hay que tomar en cuenta que un neurocirujano puede tener diversas áreas de interés o especialización, por lo que la relación mostrada no guarda una relación directa con el número de neurocirujanos encuestados.



¿Cómo se ha visto afectada la práctica de su profesión con la pandemia?

Figura 15-3. Apreciación personal de la afección de la práctica profesional por la pandemia por COVID-19.

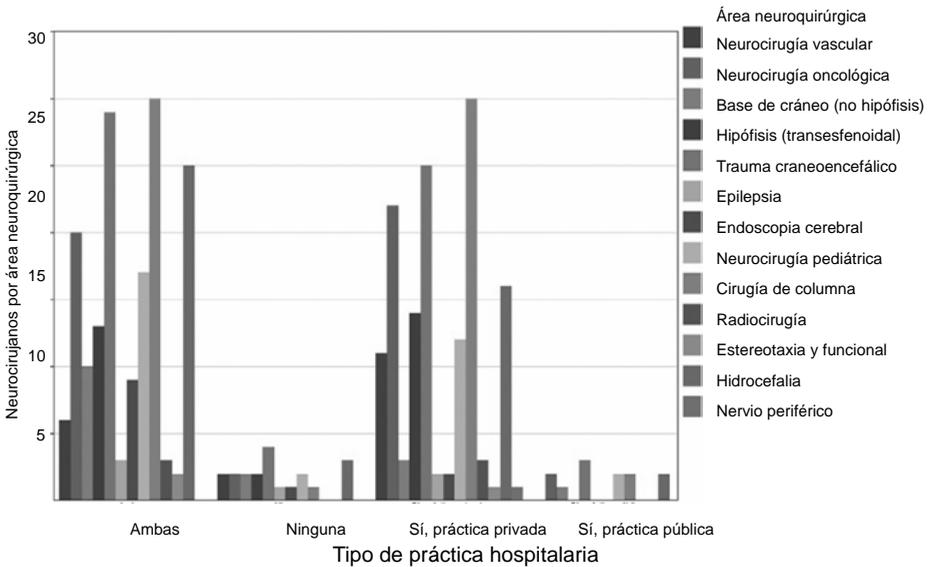


Figura 15-4. Relación entre el área neuroquirúrgica y el tipo de institución.

Se registró el número de infectados en los diversos grupos de trabajo de los neurocirujanos encuestados, con un total de 234 contagios. Al analizar mediante la prueba de t de Student si existía una diferencia entre los neurocirujanos que laboran de forma exclusiva en instituciones privadas y los que no, se observó que el menor número de contagios se registró en los grupos neuroquirúrgicos que laboran sólo en institución privada ($p = 0.0128$; CI -0.3015 ; -2.4613) (figura 15-5).

Al valorar el porcentaje de pruebas aproximadas que se realizan en los pacientes antes de la cirugía se encontró que 51 (58.62%) neurocirujanos realizan de manera rutinaria pruebas de detección contra SARS-CoV-2 en 100% de los procedimientos y siete (8%) no lo hacen en ninguno de sus procedimientos. El resto de los resultados se observan en la figura 15-6.

Al analizar si el porcentaje de pruebas realizadas tenía alguna relación con el número de personas infectadas en los diversos equipos neuroquirúrgicos, no se encontró una diferencia significativa mediante ANOVA ($p = 0.76$), aunque la media del número de infectados fue más baja en el grupo que realiza pruebas de detección a 100% de los pacientes ($\mu = 2.17$, SE 0.38, CI de 1.41 a 2.93) y fue más alta en el grupo que no realiza ningún tipo de prueba ($\mu = 3.57$, SE 1.03, CI de 1.52 a 5.62) (figura 15-7).

Si bien la muestra es pequeña, en comparación con la cantidad total de neurocirujanos activos en el país, la cual se estima en más de 700, permite tener un pano-

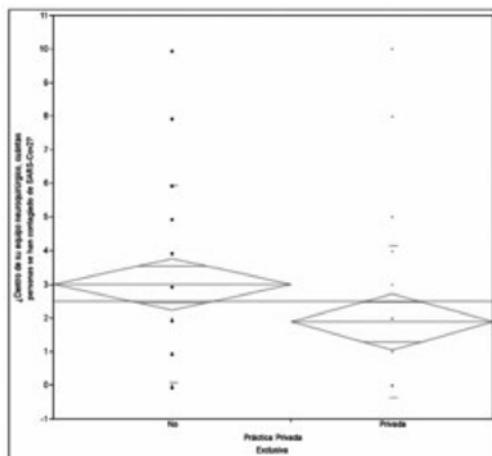


Figura 15-5. Relación entre el número de personas contagiadas y la práctica de la neurocirugía únicamente en institución privada.

rama más amplio acerca de la situación actual de la pandemia y de su impacto en la práctica neuroquirúrgica del país.

El miedo, la desinformación y la falta de equipo de protección durante el inicio de la pandemia afectaron totalmente la práctica de la medicina, con un mayor impacto en el sector privado, ya que se detuvieron casi por completo todos los

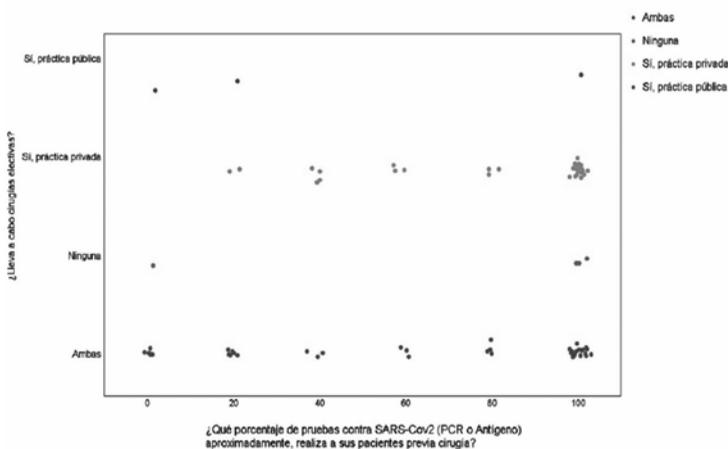


Figura 15-6. Relación entre el porcentaje de pruebas (reacción en cadena de la polimerasa o antígeno) realizadas antes del procedimiento quirúrgico con el tipo de práctica hospitalaria. *Cada punto representa un equipo neuroquirúrgico.

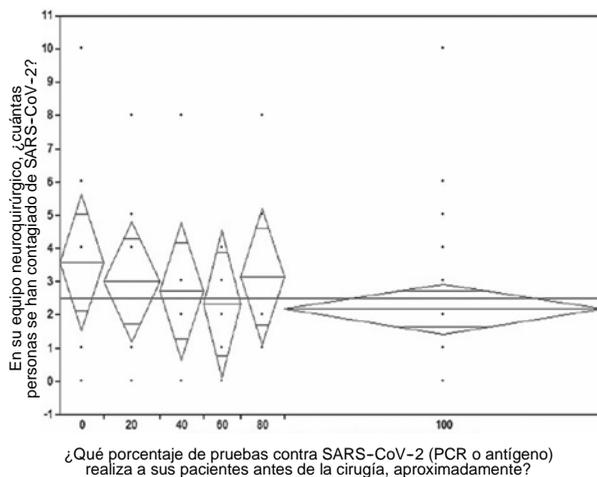


Figura 15-7. Análisis entre grupos de acuerdo con el porcentaje de pruebas realizadas y el número de contagios.

procedimientos electivos y se atendieron sólo las urgencias, esto sin tomar en cuenta que en los distintos picos de la pandemia la ocupación hospitalaria se enfocó en los pacientes con COVID-19, haciendo aún más complicada la realización de este tipo de procedimientos. Actualmente, con el desarrollo de las vacunas y el inicio de las campañas de vacunación, así como el mayor entendimiento del virus, las vías de contagio, la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento, poco a poco las actividades que antes se consideraban rutinarias volvieron a un punto cercano a lo que conocíamos como normal. Sin embargo, aún falta un largo camino por recorrer para corregir el daño que se ha generado y evitar más muertes en el personal de salud y la población en general.

Como se observa en los datos obtenidos, la disponibilidad de equipos de protección personal no es 100% cubierta en las instituciones en gran parte de los casos y debe ser obtenida por medios propios; eso, aunado a la escasez del EPP —que a un año de pandemia se observa en buena parte de las instituciones—, pone en riesgo al personal de salud en general que labora en instituciones tanto públicas como privadas. Esto guarda una relación con la posición global en el número de muertes del personal de salud, y México es uno de los más afectados.

Respecto a la aplicación rutinaria de pruebas de detección de SARS-CoV-2 antes de una cirugía electiva, aún hay controversia, y si bien existen recomendaciones, como las generadas por el *American College of Surgeons*,^{30,31} el juicio clínico, el tipo de práctica y los pacientes deberán ser quienes dicten su aplicación. Aunque los datos obtenidos mediante una encuesta no son la forma más confiable para generar evidencias y conclusiones, debido a la diversidad de la población

mexicana y la dificultad para crear bases de datos en el país, es una forma rápida de conocer de manera general el panorama actual.

La cifra actual de contagios en el personal de salud es muy alta, por lo que es valioso conocer, aunque sea de forma estimada, esta cifra en los equipos neuroquirúrgicos, incluyendo ayudantes, residentes e instrumentistas.

El número de contagios en esta muestra es elevado y, aunque en ambos grupos de la figura 15-5 se observan grupos con hasta 10 personas infectadas a lo largo de la pandemia, es evidente que el menor número de infecciones se concentra en los que laboran sólo en hospitales privados. Al no tener mayor información al respecto no se pueden realizar conclusiones, pero esto da pie a que se realicen nuevos estudios que analicen las diferencias entre las instituciones, como el impacto del tipo de población en cada unidad hospitalaria, la aplicación del protocolo de contención biológica, el número de residentes en las instituciones públicas, el número de pacientes hospitalizados, la atención enfocada sólo en casos de COVID-19 y la tarifa hospitalaria de cada institución privada, entre muchos otros factores que puedan modificar el comportamiento de las infecciones.

El impacto que ha tenido la pandemia en la neurocirugía ha sido amplio, desde la disminución del número de procedimientos, la manera en la que se interroga y explora al paciente y la aplicación de protocolos en los consultorios y los hospitales hasta la pérdida de neurocirujanos, médicos, enfermeras, personal de salud, familiares y amigos, que tiene un impacto directo y emocional en los afectados.

Los datos obtenidos permiten conocer la situación actual y quizá tomar con cautela que la detección rutinaria de SARS-CoV-2 en los pacientes electivos puede impactar de forma positiva en el número de contagios. También estos resultados incitan a seguir con los protocolos de contención y prevención en la práctica privada y a aumentar estas medidas en las instituciones públicas, sin socavar la salud del paciente ni la del médico.

CASOS CLÍNICOS

Caso clínico 1

Paciente de sexo femenino de 64 años de edad que acudió el 22 de diciembre de 2020 al área de urgencias de una institución privada en la Ciudad de San Luis Potosí, México. La paciente tenía antecedente de hipertensión arterial sistémica tratada con losartán en dosis de 50 mg por vía oral cada 12 h. Ingresó por un cuadro que incluía afasia motora y hemiparesia faciocrorporal derecha de seis horas de evolución.

En la exploración física la paciente presentaba tensión arterial de 160/195 mmHg, frecuencia cardiaca de 94 latidos por minuto, frecuencia respirato-

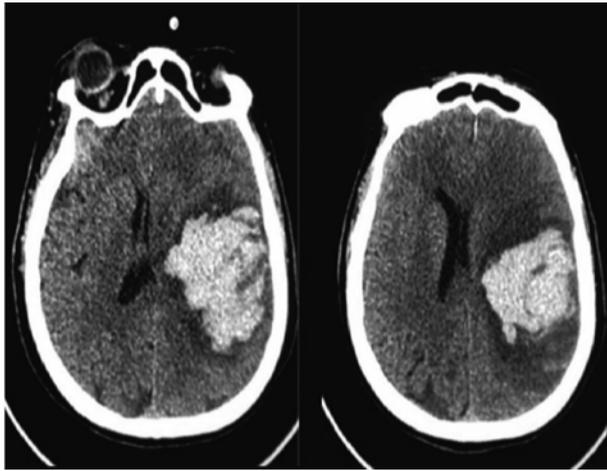


Figura 15-8. Tomografía de cráneo simple realizada a las 36 h. Se observa un área hiperdensa en los lóbulos frontales y el parietal izquierdo, con efecto de masa importante.

ria de 20 respiraciones por minuto, temperatura de 36.6 °C y saturación de oxígeno basal de 94%. La paciente se encontraba con apertura ocular espontánea, afasia motora y hemiparesia faciocrorporal derecha, con desviación de la mirada conjugada hacia la izquierda. Se le realizó tomografía computarizada (TC) simple de cráneo, en la cual no se observaron signos tempranos de isquemia aguda, hemorragias ni otra patología aguda.

Se sospechó evento vascular cerebral isquémico en evolución por clínica. Se inició el tratamiento con líquidos intravenosos, Aspirina®, clopidogrel y rosuvastatina por vía oral y se ingresó en la unidad de cuidados intensivos intermedios. La paciente presentó una evolución favorable y a las 24 h podía hablar, obedecía órdenes y había recuperado la movilidad del hemicuerpo derecho.

A las 36 h la paciente presentó afasia mixta, hemiplejía derecha y descontrol hipertensivo hasta alcanzar cifras de 210/100 y posteriormente estupor. Se procedió a la intubación orotraqueal y a la ventilación mecánica para protección de la vía aérea. Se realizó una TC de control, en la que se observó evento vascular cerebral hemorrágico frontoparietal izquierdo con efecto de masa (figura 15-8).

Se decidió el manejo neuroquirúrgico y se realizó el drenaje del hematoma parenquimatoso por trépano ampliado mediante el *ViewSite Brain Access System* (Vycor Medical Inc., Boca Raton, Florida). La paciente pasó del quirófano a la unidad de cuidados intensivos. A las 36 h posteriores a la cirugía se logró retirar la sedoanalgesia y se extubó a la paciente.

Al día siguiente la paciente presentó escala de coma de Glasgow de 15 puntos y hemiparesia faciocrorporal derecha; sin embargo, inició con polipnea, disnea y

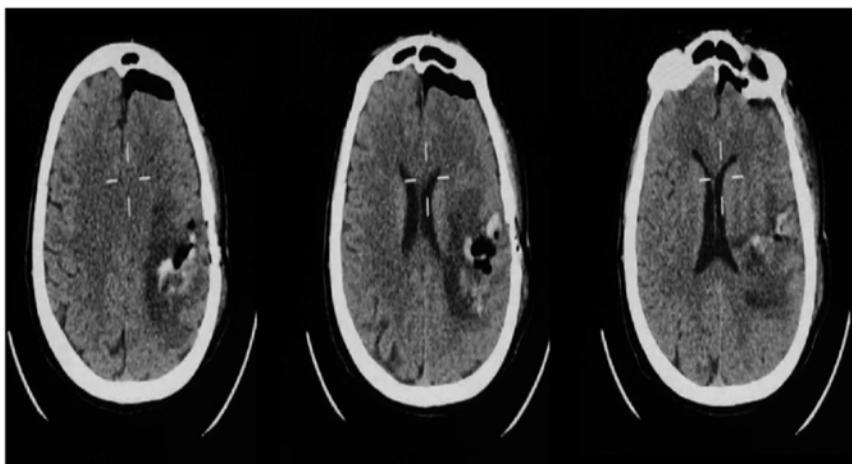


Figura 15-9. Tomografía de cráneo simple posquirúrgica a las 48 h del inicio del cuadro. Se puede observar la disminución de la hemorragia y la ausencia de desviación de las estructuras de la línea media.

desaturación, por lo que requirió apoyo de oxígeno suplementario mediante cánula binasal seguido de intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica por falla respiratoria. Se realizó TC craneal, en la cual se observó hematoma residual sin efecto de masa (figura 15-9). Se realizó TC de tórax de alta resolución, que mostró ambas bases pulmonares en vidrio deslustrado. En la analítica sanguínea se apreciaron leucocitos de 14 400, linfocitos de 2 900, hemoglobina de 10.5 g/dL, plaquetas de 190 000, dímero D de 950 ng/mL, ferritina de 744 ng/mL, proteína C reactiva de 90 y fibrinógeno de 1 074 mg/dL. Se realizó la prueba de reacción en cadena de la polimerasa en un frotis nasofaríngeo para SARS-CoV-2 con resultado positivo.

Se agregaron al tratamiento dexametasona, baricitinib, ceftriaxona y azitromicina. Tras 10 días en la unidad de cuidados intensivos y mejoría de la función pulmonar se procedió a reducir la sedoanalgesia y se logró la extubación. La paciente egresó a su domicilio 16 días después y actualmente se encuentra en rehabilitación pulmonar y física.

Caso clínico 2

Paciente del sexo masculino de 54 años de edad que acudió en diciembre de 2020 al servicio de urgencias de una institución privada en San Luis Potosí, México. En el momento del ingreso el paciente refirió el antecedente de contacto con su hija diagnosticada con infección por SARS-CoV-2. El paciente mostró un cua-

dro de fiebre, tos no productiva y disnea de medianos esfuerzos, así como ataque al estado general de cinco días de evolución.

En la exploración inicial el paciente presentó tensión arterial de 155/102 mmHg, frecuencia cardiaca de 103 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 29 respiraciones por minuto, temperatura de 37.6 °C y saturación de oxígeno basal de 86%. Durante la exploración pulmonar destacó la presencia de estertores crepitantes bibasales. El paciente se encontraba consciente y orientado, con 15 puntos en la escala de coma de Glasgow, isocoria y fuerza y sensibilidad conservadas en las cuatro extremidades. El resto de la exploración física fue normal.

Se le realizó una radiografía de tórax, en la que se observó consolidación en ambos lóbulos inferiores. Los exámenes sanguíneos mostraron niveles de leucocitos de 7 400, linfocitos de 2 400, hemoglobina de 14 g/dL, plaquetas de 408 000, dímero D de 556 ng/mL, ferritina de 544 ng/mL, proteína C reactiva de 245 y fibrinógeno de 874 mg/dL, así como las funciones hepática y renal y la coagulación normales. Se realizó reacción en cadena de la polimerasa en frotis nasofaríngeo para SARS-CoV-2 con resultado positivo.

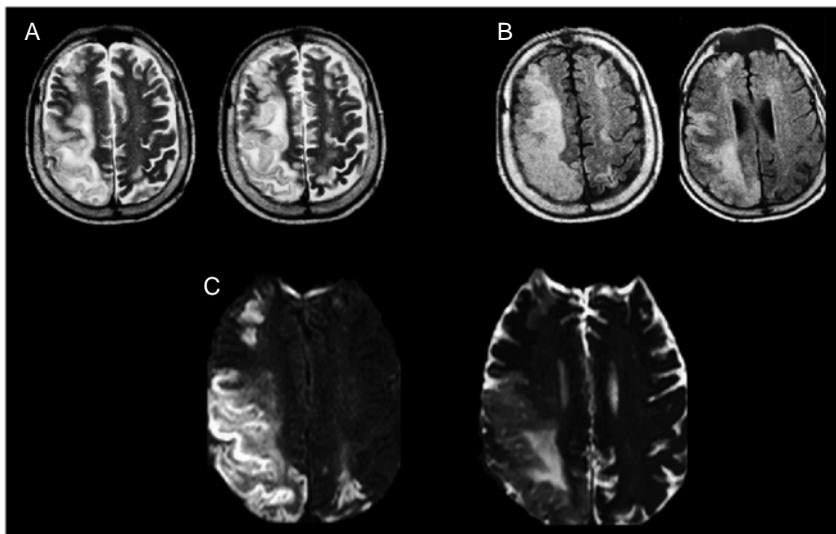


Figura 15-10. Resonancia magnética simple de encéfalo. Los cambios observados en las distintas secuencias se relacionan con la presencia de evento vascular cerebral isquémico. **A.** Secuencia T2W-IRM; se observan cambios en la intensidad de señal alrededor de las regiones frontal, parietal y occipital derechas, así como en la región frontoparietal izquierda. **B.** Secuencia de resonancia magnética con recuperación de la inversión atenuada de fluido; se hacen evidentes las regiones con hiperintensidad. **C.** Secuencia de resonancia magnética con técnica de difusión; se hace evidente la restricción a la difusión.

El paciente recibió tratamiento con dexametasona, colchicina, baricitinib, ceftriaxona, azitromicina y oxígeno suplementario mediante mascarilla reservorio. Al día siguiente se añadieron polipnea y disnea, por lo que se requirió apoyo con oxígeno suplementario por cánula binasal. Esa misma noche precisó intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica asistida por falla respiratoria aguda. Se agregaron al manejo enoxaparina y Aspirina® profiláctica. Tras nueve días en la unidad de cuidados intensivos y mejoría de la función pulmonar se procedió a reducir la sedoanalgesia y se logró la extubación.

Al día siguiente y con el retiro total de la sedación el paciente mostró ausencia de respuesta con el entorno y los estímulos. Se le realizó TC de cráneo, que no mostró signos de isquemia aguda, hemorragia intracraneal ni otros datos de patología aguda. En los cuatro días posteriores el paciente continuó sin respuesta al entorno; sólo mostró apertura ocular espontánea con la mirada fija hacia arriba, por lo que se le realizó una resonancia magnética de encéfalo simple con técnica de difusión (figura 15-10).

Tras 60 días hospitalizado recibiendo rehabilitación pulmonar y física intensiva el paciente recuperó el lenguaje y la movilidad del hemicuerpo derecho, por lo que pudo volver a su domicilio.

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 tiene manifestaciones neurológicas múltiples, por lo que se debe tener una alta sospecha clínica en todos los pacientes para prevenir contagios y complicaciones, así como iniciar el tratamiento oportuno. El impacto que ha generado esta enfermedad es inmenso y probablemente aún no es posible dimensionar las múltiples consecuencias en la vida diaria y la práctica profesional. La neurocirugía continúa, como todas las disciplinas médicas, adaptándose a los retos que la pandemia impone. El análisis situacional permite adoptar medidas para seguir combatiendo a este enemigo invisible, por lo que las nuevas evidencias permitirán afrontarlo con mayor éxito.

REFERENCIAS

1. **Moreno F, Coss Rovirosa MF, Alonso de León MT et al.**: Las grandes epidemias que cambiaron al mundo. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2018;63(2):151-156. <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2018/bc182p.pdf>.
2. **Dong E, Du H, Gardner L**: An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):533-534. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
3. Instituto Nacional de Estadística y Geografía: Exceso de mortalidad. 2021;10. <https://coronavirus.gob.mx/exceso-de-mortalidad-en-mexico/>.
4. Organización Panamericana de la Salud: COVID-19: rueda de prensa. 2020;0-3. <https://www.paho.org/es/documentos/rueda-prensa-semanal-sobre-covid-19-palabras-apertura-directora-2-septiembre-2020>.
5. Secretaría de Salud: COVID-19, personal de salud, 29 de marzo 2021. 2021;14. <https://www.gob.mx/salud/documentos/informes-sobre-el-personal-de-salud-covid-19-en>

mexico.

6. **Singh A, Shaikh A, Singh R et al.:** COVID-19: from bench to bed side. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14(4):277-281. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.011>.
7. **Report J:** WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part. 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>.
8. **Hu B, Guo H, Zhou P et al.:** Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 2021;19(3):141-154. <http://dx.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
9. **Shang J, Ye G, Shi K et al.:** Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020;581(7807):221-224. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.
10. **Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S et al.:** SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020;181(2):271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
11. **Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H et al.:** COVID-19 and SARS-Cov-2 infection: pathophysiology and clinical effects on the nervous system. *World Neurosurg* 2020;140:49-53. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.05.193>.
12. **Alomari SO, Abou Mrad Z, Bydon A:** COVID-19 and the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg* 2020;198:106116. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106116>.
13. **Bell MD, Taub DD, Perry VH:** Overriding the brain's intrinsic resistance to leukocyte recruitment with intraparenchymal injections of recombinant chemokines. *Neuroscience* 1996;74(1):283-292. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(96\)00083-8](https://doi.org/10.1016/0306-4522(96)00083-8).
14. **Sankowski R, Mader S, Valdés Ferrer SI:** Systemic inflammation and the brain: novel roles of genetic, molecular, and environmental cues as drivers of neurodegeneration. *Front Cell Neurosci* 2015;9:28. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00028>.
15. **Olds JL, Kabbani N:** Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J* 2020;287(17):3651-3655. <https://doi.org/10.1111/febs.15303>.
16. **Kehoe PG, Miners S, Love S:** Angiotensin in Alzheimer's disease—friend or foe? *Trends Neurosci* 2009;32(12):619-628. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.07.006>.
17. **Labandeira García JL, Garrido Gil P, Rodríguez Pallares J et al.:** Brain renin-angiotensin system and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat* 2014;8:67. <https://doi.org/10.3389/fnana.2014.00067>.
18. **Sharifian Dorche M, Huot P, Osherov M et al.:** Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci* 2020;417:117085. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117085>.
19. **Lang CN, Dettinger JS, Berchtold Herz M et al.:** Intracerebral hemorrhage in COVID-19 patients with pulmonary failure: a propensity score-matched registry study. *Neurocrit Care* 2021;34:739-747. <https://doi.org/10.1007/s12028-021-01202-7>.
20. **Paterson RW, Brown RL, Benjamin L et al.:** The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020;143(10):3104-3120. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa240>.
21. **Beyrouiti R, Best JG, Chandratheva A et al.:** Characteristics of intracerebral haemorrhage associated with COVID-19: a systematic review and pooled analysis of individual patient and aggregate data. *J Neurol* 2021;5:1-11. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10425-9>.
22. **Dubey S, Biswas P, Ghosh R et al.:** Psychosocial impact of COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* 2020;14(5):779-788. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.035>.
23. **Osofsky JD, Osofsky HJ, Mamon LY:** Psychological and social impact of COVID-19. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy* 2020;12(5):468-469. <https://doi.org/10.1037/>

- tra0000656.
24. **Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al.:** Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 2020;324(8):782-793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
 25. WHO: *Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions*. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>.
 26. **Agalar C, Öztürk Engin D:** Protective measures for COVID-19 for healthcare providers and laboratory personnel. *Turk J Med Sci* 2020;50(SI-1):578-584. <https://doi.org/10.3906/sag-2004-132>.
 27. **Essex R, Weldon SM:** Health care worker strikes and the COVID pandemic. *N Engl J Med* 2021;384:e93. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2103327>.
 28. **Germanò A, Raffa G, Angileri FF et al.:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurosurgery: literature and neurosurgical societies recommendations update. *World Neurosurg* 2020;139(1):e812-7. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.04.181>.
 29. **Flemming S, Hankir M, Ernestus RI et al.:** Surgery in times of COVID-19—recommendations for hospital and patient management. *Langenbecks Arch Surg* 2020;405(3):359-364. <https://doi.org/10.1007/s00423-020-01888-x>.
 30. American College of Surgeons: COVID-19: Recommendations for management of elective surgical procedures. *Am Coll Surg* 2020. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-surgery>.
 31. **Ashkan K, Jung J, Velicu AM et al.:** Neurosurgery and coronavirus: impact and challenges—lessons learnt from the first wave of a global pandemic. *Acta Neurochir (Wien)* 2021;163(2):317-329. <https://doi.org/10.1007/s00701-020-04652-8>.

Manifestaciones clínicas en otorrinolaringología

*Luz Arcelia Campos Navarro, Mario Antonio Barrón Soto,
Arcelia Carolina Barrón Campos*

El virus SARS-CoV-2, causal de la enfermedad por COVID-19 como nueva entidad clínica, creó en el médico de atención primaria, como el otorrinolaringólogo, incertidumbre al enfrentarse al paciente con posible enfermedad, sobre todo en la etapa incipiente, pues no se puede saber si se enfrentará un potencial COVID-19 o manifestaciones iniciales de procesos inflamatorio-infecciosos convencionales de la vía respiratoria, como es un cuadro respiratorio agudo común, dado que presentan síntomas inespecíficos.

Se ha observado que en el curso de la pandemia por COVID-19 se ha enfrentado el aprendizaje no sólo del abordaje de nuevas manifestaciones clínicas con afecciones multisistémicas al unísono, sino comportamientos atípicos, generando vulnerabilidad —por la naturaleza de la enfermedad— en una gran cantidad de pacientes y un alto riesgo de exposición del paciente, sus familiares y el personal de salud. Se considera prioritario, entonces, expresar las manifestaciones clínicas que el COVID-19 en la especialidad de otorrinolaringología y cabeza y cuello expresa, de manera que puedan ser identificadas de forma oportuna, comprobar el diagnóstico que lleve a la dirección terapéutica adecuada y lograr la prevención y limitación del daño.

El otorrinolaringólogo, por la naturaleza de su trabajo, y el especialista de otras áreas, como neumólogos, anestesiólogos y odontólogos, tienen un alto riesgo de exposición a los patógenos respiratorios; no obstante, las manifestaciones clínicas, al poner potencialmente en riesgo a la población en general y no sólo al personal de salud, deben estar en la mente, ya que no siempre es posible identificar a los pacientes con SARS-CoV-2.

La transmisión dominante de la enfermedad es mediante la inhalación o el contacto de partículas en aerosol con la cavidad nasal, los ojos y la mucosa oral; la inhalación mediante la cavidad nasal representa la vía de entrada más frecuente en 90% de los pacientes¹ y es el sitio, junto con la faringe, donde se realiza la replicación viral, con la subsiguiente infección descendente.²

Evitar estar en contacto directo con las secreciones del tracto respiratorio superior es inevitable durante la evaluación de los pacientes con afecciones respiratorias, en particular si éstos estornudan o tosen. Esto se puede llevar a cabo durante la evaluación de rutina, la toma de prueba de COVID-19, el frotis nasofaríngeo, la endoscopia nasal e incluso la exploración de la cavidad oral y la orofaringe.³

La evaluación clínica sistemática de los pacientes con SARS-CoV-2 se debe llevar a cabo y no es algo trivial, pues la ausencia de síntomas no implica necesariamente la ausencia de daños o la presencia de cambios subclínicos que son vistos con frecuencia en las tomografías de tórax. Se debe destacar que el interrogatorio de estos pacientes debe estar orientado hacia los síntomas del COVID-19, y que debe ser preciso y acucioso, ya que si no se pregunta con precisión se obtendrán respuestas negativas falsas.⁴

Se reporta la probabilidad de que entre 30 y 45% de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 permanecen asintomáticos, lo que implica un gran problema de control de la entidad clínica en la población,⁴ datos que en la actualidad siguen inciertos y que son clave para la prevención y la limitación de la propagación y el daño.

La enfermedad cursa de manera heterogénea respecto a síntomas subjetivos, por lo general con un curso gradual, que en la mayoría de los casos es de dos semanas, con fluctuaciones en algunos de ellos; no siempre hay que esperar una disminución lineal del cuadro clínico. Como enfermedad compleja presenta una plétora de síntomas que no debe ser establecida sólo como una enfermedad respiratoria, dado que se identifica como una enfermedad inflamatoria multisistémica, con afecciones, complicaciones y secuelas en todas las áreas. Se han identificado alteraciones musculoesqueléticas, neurológicas, gastrointestinales, cardiovasculares y, con menos frecuencia, mucocutáneas, referidas en los capítulos correspondientes.

Los síntomas clínicos más comunes reportados son fatiga, ataque al estado general, fiebre, cefalea, astenia, adinamia y tos seca, algunos de los cuales pueden evolucionar a fases avanzadas. En el campo de la otorrinolaringología se han reportado formas que van de leves a críticas, la presencia de rinorrea, odinofagia, disfagia, bloqueo de la garganta, náuseas y en particular la presencia de alteraciones del gusto y del olfato en un gran número de la población afectada (de 39.6 a 78%), como primero y único síntoma, reconocido como factor de predicción y biomarcador de la enfermedad.^{1,5}

A través del tiempo que ha durado la pandemia se ha reportado una gran gama de signos y síntomas del área de cabeza y cuello, que incluyen epistaxis, faringitis, congestión nasal aislada, hiposmia, rinitis, otitis externa, mareos, vértigo y acúfenos, síndrome de apnea-hipopnea del sueño (también como secuela), hipoacusia, hipertrofia de las amígdalas y los ganglios linfáticos, y alteraciones glandulares tanto de la tiroides como de las glándulas salivales. Es importante considerar la morbilidad secundaria a los procedimientos realizados en los pacientes en el proceso de tratamiento, como pueden ser la disnea posintubación (secuelas), la estenosis y la rinitis seca, entre otras.⁶⁻⁸

SÍNTOMAS

Pese al tiempo de evolución de la pandemia, aún nos preguntamos ¿cuál es la verdadera proporción de infecciones asintomáticas? Y aún no es posible dilucidar ni distinguir a las personas asintomáticas de las presintomáticas. Lo que sí está bien claro es que los pacientes inician con síntomas generales y sobre todo con los otorrinolaringológicos. Aquí se resaltan algunos aspectos específicos de los signos y los síntomas que hasta el momento se han observado de manera específica.

Síntomas generales

- **Fiebre.** Es el síntoma más común y bien identificado con la entidad. Se presenta una prevalencia hasta en 78% de los pacientes, según una revisión sistemática que incluyó 148 artículos.^{9,10} Entre las características se encuentra que oscila entre 38.3 y 39 °C, con una duración media de 12 días (de 8 a 13 días).¹¹
- **Tos.** Se ha considerado como el segundo síntoma más común (hasta en 57%)^{8,9} asociado a malestar general, fatiga hasta en 31%, mialgias y artralgias. No obstante, éstos no determinan la severidad ni el curso de la enfermedad,^{10,12} en contraste con la disnea, que se ha identificado como un fuerte predictor de la enfermedad severa con un riesgo de casi el doble^{5,6} y mayor mortalidad.¹³ En los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México, en 49.1% de 3 058 pacientes finados fue reportada como un dato de la entidad clínica.

Manifestaciones en la nariz y los senos paranasales

Las manifestaciones clínicas en la nariz y los senos paranasales son cada día más reconocidas en la sintomatología y la transmisión del COVID-19. La informa-

ción reportada desde sus inicios se orientó principalmente a los trastornos del olfato y del gusto, según los reportes. En un estudio específico de la búsqueda de la literatura acerca de los aspectos fisiopatológicos de las cavidades nasales se encontró que parece ser que en la nariz se lleva a cabo la mayor diseminación viral y, por ende, la transmisión, las cuales son moduladas por factores del huésped y del ambiente.¹

Rinorrea

Aunque los síntomas del tracto respiratorio superior, como la rinorrea, la congestión nasal, los estornudos y el dolor de garganta, son relativamente inusuales, la rinorrea es más frecuente de lo que se ha notificado.¹⁴ Se refiere una prevalencia de 8 a 20% como primero o segundo síntoma de la enfermedad, y de hasta un 40% como síntoma acompañado de otros.^{8,9}

En 253 pacientes con COVID-19 confirmado por reacción en cadena de la polimerasa de leve a moderada, evaluados por los autores, de septiembre de 2020 a marzo de 2021 (no publicado) se identificaron entre los síntomas iniciales la rinorrea (56%) (143 pacientes) y el dolor de garganta, incluso antes de fiebre o ataque al estado general. Las características presentadas fueron rinorrea hialina acuosa, sin predominio de horario; la mayoría de los pacientes la consideraron secundaria a situaciones ambientales o pasajeras sin importancia hasta ser más sintomáticos, pero otros le dieron seguimiento y fue motivo de consulta (rinorrea y odinofagia) ante el temor de presentar COVID-19. Otros casos la consideraron como catarro común; en la mayoría cedió entre los dos y los cinco días (de 2 a 14 días). Por otra parte, en la población atendida en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México (no publicado), en 3 058 pacientes confirmados con COVID-19 que perdieron la vida se identificaron 244 casos con rinorrea (8.7%). Cabe resaltar que, si bien la variedad en los números es diversa, se presentan sesgos de selección y confirmación, dado que los pacientes de la consulta acudieron por las manifestaciones en la esfera otorrinolaringológica y fueron considerados pacientes con afección de leve a moderada, en contraste con los del hospital, que fueron pacientes críticos que murieron y refirieron la presencia de rinorrea entre los síntomas iniciales.

Alteraciones del olfato y el gusto

Está claro que las alteraciones del olfato y el gusto son signos importantes de COVID-19, con una prevalencia diferente entre las poblaciones. Las del olfato se caracterizan de diversas formas: anosmia, hiposmia y parosmia, y las del gusto

son disgeúsia y ageúsia. Estas manifestaciones autodeclaradas se han identificado con una prevalencia variable de 18 a 87% para la disfunción olfativa y de 23.7 a 85.6% para la disfunción del gusto, que constituye el primer síntoma entre 11.8 y 73% de los pacientes en las distintas series.^{5,15,16}

Las mujeres parecen estar más afectadas que los hombres. Es más frecuente en las modalidades de leves a moderadas y es un dato clínico utilizado como cribado, sugestivo de la entidad, lo que permite la atención temprana y los aislamientos que eviten mayores contagios.^{17,18}

Un estudio realizado en EUA y Reino Unido incluyó 18 401 participantes sometidos a una prueba de SARS-CoV-2 que fueron entrevistados por teléfono acerca de estos síntomas; se reportó la pérdida del olfato y el gusto con mayor incidencia en los que obtuvieron un resultado positivo en la prueba (65 vs. 22%).¹⁹

En un estudio realizado en Israel mediante telefonía móvil, en los pacientes con enfermedad comprobada se identificó la presentación de disfunciones olfativas y del gusto mediante cuatro evaluaciones consecutivas a través del tiempo de la enfermedad, y se observó que experimentaron una identificación de los cambios en el olfato a los 3.9 ± 5.4 días y en el gusto a los 4.6 ± 5.7 días después del inicio de la enfermedad.²⁰

La duración media de la disfunción olfativa reportada en presentaciones clínicas leves fue de 8.4 a 19 ± 19.7 días; hasta 77% de los pacientes manifestaron una mejoría paulatina del sentido del olfato, con recuperación completa entre 6 y 41 días (17.79 ± 8.88 días).²¹ Sin embargo, en los pacientes con COVID-19 de moderado a crítico se reporta que después de seis meses de seguimiento persiste hasta en 46% de los casos y que algunos pacientes no lo recuperaron (15%).^{16,20} Por otro lado, se ha referido la recuperación del gusto mediante la percepción progresiva de los sabores.

No se ha relacionado necesariamente con obstrucción nasal o rinorrea. En las pruebas olfativas realizadas, sólo dos tercios de la población en estudio tuvieron resultados anormales, y el deterioro del olfato y del gusto se asoció de manera independiente y fuerte a la positividad del SARS-CoV-2 (anosmia: razón de momios ajustado 11, intervalo de confianza 95% de 5 a 24).¹⁶

El sentido del gusto es transmitido por los nervios glossofaríngeo, facial y vago, que identifican los sabores básicos (dulce, salado, ácido, amargo y umami); para el reconocimiento de sabores más complejos que permitan definir la mayoría de los matices en las experiencias gustativas se requiere la participación del nervio olfatorio.¹⁴

Existen diversas hipótesis respecto a la etiopatogenia de la anosmia por el virus SARS-CoV-2, que hacen referencia a la afección directa de la mucosa olfatoria, causando destrucción de las neuronas sensoriales olfativas, lo que justificaría por qué la recuperación de la disfunción podría ser lenta e incluso ocasionar un déficit neurológico residual.^{21,22}

Dicha neuroinvasión viral se puede generar por diversas vías: la transferencia transináptica mediante las neuronas infectadas, la afección de las células de sostén y las células madre, la entrada por el neuroepitelio olfatorio, con la consiguiente invasión al bulbo olfatorio y al sistema nervioso central, la infección del endotelio vascular o la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica.^{23,24} Los estudios histopatológicos *post mortem* han confirmado la presencia de SARS-CoV-2 en el nervio olfatorio.²⁵ El análisis histológico del epitelio olfativo mostró infiltrados leucocitarios prominentes en la lámina propia, atrofia focal de la mucosa y daño tisular extendido en las neuronas, las células de la glía, los axones y las vainas de mielina, asociados a la presencia de numerosos viriones de SARS-CoV-2, que se mostró progresivamente más grave desde el nervio olfatorio hasta el giro recto del lóbulo frontal y el tronco encefálico. Sin embargo, no está claro si la neuropatía inflamatoria observada es resultado de un daño viral directo o está mediada por un daño en las células no neuronales de soporte.^{23,26}

Otros estudios recientes refieren que el ingreso del SARS-CoV-2 en el huésped parece estar mediado por un receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2, cuyas células expresan las dos proteínas necesarias para la entrada del virus al citoplasma, y la proteasa transmembrana de serina tipo 2,^{27,28} que se expresa en el epitelio de las vías respiratorias y de la cavidad oral, el parénquima pulmonar, los endotelios vasculares, las células renales y las células del intestino delgado.²⁹⁻³¹ Por otra parte, se reporta una afección directa en el lóbulo frontal al viajar a través de los axones del nervio olfatorio,^{23,32,33} ocasionando una alteración del olfato de tipo neurosensorial.³³ Por lo tanto, se debe brindar un seguimiento a largo plazo en quienes, según algunas teorías, el SARS-CoV-2 podría usar como reservorio el sistema nervioso central y hacerse manifiesto más adelante, por lo que es importante hacer la evaluación más a fondo.

La evolución clínica de las alteraciones olfativas y del gusto tienen un perfil curvilíneo, pero la recuperación ocurre en la mayoría de los casos. Un estudio evaluó el curso clínico y reportó que la recuperación total fue más lenta en los pacientes con reacción en cadena de la polimerasa positiva (17.79 ± 8.88 días), respecto a los pacientes sin prueba diagnóstica (13.16 ± 8.05 días); esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.011$).²¹

Se recomienda como estrategia de mejora olfatoria la terapia de rehabilitación mediante estímulos específicos de diferentes grupos químicos. Consta de la provocación de estímulos olfatorios al oler cuatro distintos aromas durante 15 seg cada uno, con pequeños intervalos de 10 seg entre ellos, al menos los seis primeros meses, en particular cuando persisten las alteraciones.³⁴

Epistaxis

La presencia de sangrado a través de la nariz es un dato clínico que, si bien está

presente en la persona enferma, se ha asociado más al apoyo terapéutico del paciente, debido a maniobras o a instrumentos de uso mediante la nariz, y durante la realización de la prueba con hisopo, al lesionar la mucosa.

La prevalencia identificada en los pocos estudios en los que la búsqueda específica fue la epistaxis ha ido desde entre 0.2 y 10%³⁵ hasta 30% en los pacientes hospitalizados.³⁶

Los reportes encontrados hacen énfasis en la epistaxis, aunada a la entidad clínica, el uso de anticoagulantes, la ventilación asistida con oxígeno a través de la nariz, las puntas nasales de alto flujo o el uso de oxigenación por membrana extracorpórea, las coagulopatías adquiridas secundarias a enfermedades graves y las comorbilidades, como hipertensión o diabetes; cuando es espontánea se debe considerar la enfermedad por coronavirus-2.^{7,37}

Manifestaciones orofaringolaríngneas

La odinofagia y la disfagia son síntomas que han sido relegados en importancia ante su presentación temprana, dado que quizá el paciente aún no se ha hecho consciente de que está enfermo. Durante el inicio de la afección una gran cantidad de pacientes refieren la presencia de malestar en la garganta, dolor o sensación de cuerpo extraño, o “piquetitos”, sin hacer mayor hincapié al respecto. Sin embargo, ante una condición dirigida, cuidando el sesgo de confirmación, la mayor parte de los pacientes han presentado dos datos recurrentes que pasan por alto: la rinorrea acuosa y la odinofagia. En un estudio de los pacientes fallecidos de un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México se encontró que 17.7% (496 pacientes) lo reportaron.

Durante el seguimiento específico de los 253 pacientes en mención con enfermedad de leve a moderada, los autores identificaron en 85% de los casos esos síntomas; los pacientes acudieron a consulta por la presencia de un cuadro de catarro común, la persistencia de dolor faríngeo y el temor a estar contagiados. Se confirmó la enfermedad y la odinofagia persistió máximo 10 días. En el seguimiento clínico al mes en la mayoría de los casos desapareció; sólo cinco pacientes reportaron dolor leve hasta las cinco semanas. Incluso los familiares de los pacientes referidos habían tenido síntomas leves similares, pero no les dieron importancia y no se les realizó prueba alguna; por el contrario, se ha reportado que el dolor de garganta se asoció a COVID-19, independientemente de la negatividad.¹⁶

Por lo anterior, se reitera que los informes obtenidos de individuos con características clínicas específicas, como dolor de garganta, disfagia o alteraciones del gusto y el olfato —que son comunes en los estudios incluidos, los centros hospitalarios de concentración o lo reportado por los autores—, introducen un sesgo de selección y tienden a desviar las estimaciones de prevalencia de los síntomas, sobreestimando la verdadera prevalencia.



Figura 16-1. Se observa hiperemia faríngea importante con úlceras sobre las amígdalas y la faringe.

Otras manifestaciones en la orofaringe identificadas son las úlceras faríngeas con hiperemia importante (2.1%)⁸ (figura 16-1), la hipertrofia amigdalina (figura 16-2) y los abscesos periamigdalinos o en el cuello (figura 16-3).

Algunos pacientes presentan dolor importante y durante la exploración física no existe concordancia con los hallazgos, pues se identifican sólo pequeñas pápu-



Figura 16-2. Hipertrofia amigdalina con hiperemia.

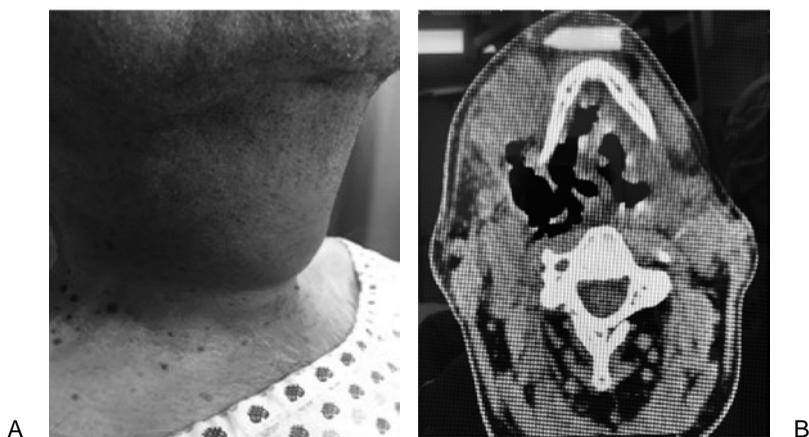


Figura 16-3. A. Aumento de volumen causado por absceso en toda la extensión del cuello bilateral. **B.** En la tomografía axial computarizada se aprecian zonas de hipodensidad causadas por el absceso con gran extensión.

las o granulación discreta; no se ha podido explicar la razón de esta incongruencia.

Otológicas

Las manifestaciones clínicas en el oído son escasas, pero no menos importantes o con impacto en el paciente; entre las referidas están la otalgia (4%),⁹ la otitis externa, la otitis media con presencia de abundante secreción (figura 16-4), los mareos, el vértigo (11%),⁹ la disfunción de la trompa de Eustaquio, la hipoacusia súbita o progresiva, y la anacusia (figura 16-5).

En todos los casos los tratamientos han sido los convencionales, es decir, similares a los causados por otras etiologías virales. Los pacientes con hipoacusia súbita (en la serie de 253 pacientes seis pacientes la presentaron) fueron tratados con esteroides con reducción de las dosis; hubo recuperación total en dos casos y parcial en tres; un paciente mostró restos auditivos.

Cabeza y cuello

Se han identificado muchos otros problemas que, si bien tienen una baja incidencia, no han sido referidos, pero es importante mencionar en particular los reportados en la literatura y los observados por los autores del presente capítulo en consulta personal, como parálisis facial (un caso) y sialoadenitis agudas de afección



Figura 16-4. Otorrea verdosa importante por el conducto auditivo externo en un paciente con COVID-19.

parotídea, así como la realización de un diagnóstico diferencial con una neoplasia (figura 16-6), la cual se dio al mes de evolución.

Se ha apreciado afección de las glándulas submaxilares (tres casos), la cual ha tenido una evolución óptima gracias al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, medidas generales, masaje, calor y sialogogos. Algunos pacientes pre-

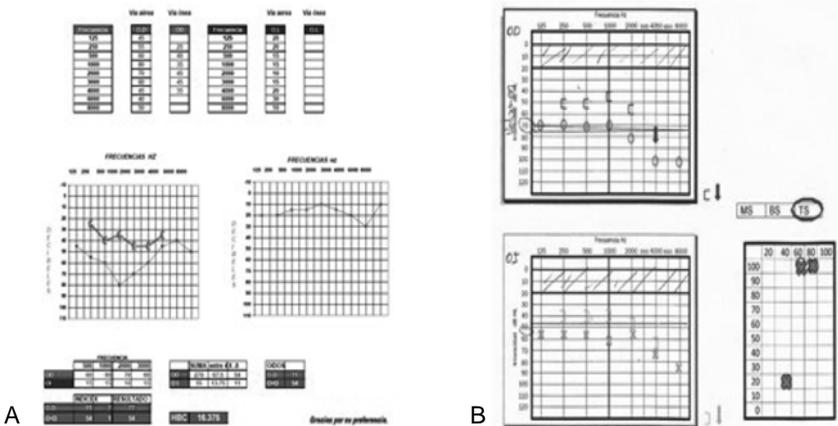


Figura 16-5. A. Audiograma en el paciente con COVID-19. Muestra hipoacusia de media a profunda mixta. **B.** Hipoacusia sensorial bilateral en el oído derecho que va de severa a profunda y en el izquierdo, que va de media a profunda.

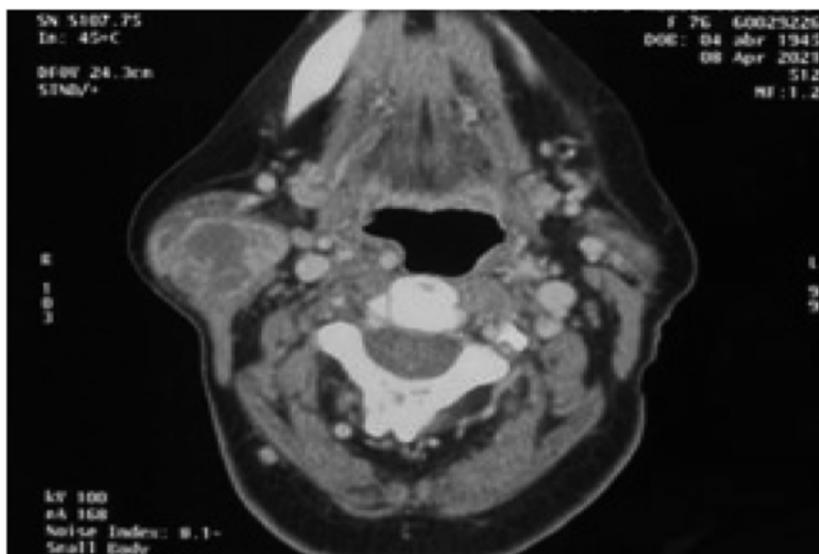


Figura 16-6. Lesión quística de la glándula parótida derecha y múltiples adenopatías.

sentan conglomerados ganglionares cervicales, sobre todo en la fase aguda de la enfermedad, con remisión progresiva, y afecciones tiroideas (figura 16-7), entre otras.



Figura 16-7. Tomografía axial computarizada con cambios en la tiroides derecha, con hipodensidad central.

Manifestaciones secundarias a la terapéutica médica

Estas manifestaciones se presentan en los pacientes graves en ambientes hospitalarios. Según la literatura, de 7.3 a 32% de los pacientes con enfermedad activa progresan a una condición grave o crítica, que ante una desaturación importante o insuficiencia respiratoria requieren intubación orotraqueal o traqueotomía para soporte respiratorio,^{7,38,39} con algunas complicaciones secundarias, como disfonía, úlceras faríngeas o sangrado en el sitio de la traqueotomía, granulomas y estenosis, entre otras.³⁹

Hoy todavía no se sabe cuán duradera será esta pandemia; se está caminando con incertidumbre, pero es necesario seguir investigando y evaluando cada uno de los aspectos clínicos que son enfrentados y buscar terapéuticas específicas y eficientes, ya que la detección temprana de la enfermedad ayuda a brindar una atención adecuada y a optimizar los recursos.

Finalmente, todo el personal de salud debe cuidarse y llevar a cabo todas las medidas preventivas y de protección, para así minimizar el riesgo de infección por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. **Gengler I, Wang JC, Sedaghat AR et al.:** Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review of the current evidence. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020;12(4):1-6. <https://doi.org/10.1002/lio2.384>.
2. **Wölfel R, Corman VM, Guggemos W et al.:** Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465-469. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
3. **Tran K, Cimon K, Severn M et al.:** Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS ONE* 2012; 7(4):e35797. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579388/>.
4. **Oran DP, Topol EJ:** Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med* 2020;173(5):362-367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>.
5. **Giacomelli A, Pezzati L, Conti F et al.:** Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):889-890. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>.
6. **Liang W, Liang H, Ou L et al.:** Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern Med* 2020;180(8):1081-1089. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2033>.
7. **Cui C, Yao Q, Zhang D et al.:** Approaching otolaryngology patients during the COVID-19 pandemic. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163(1):121-131. <https://doi.org/10.1177/0194599820926144>.
8. **Krajewska J, Krajewski W, Zub K et al.:** COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277:1885-1897. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05968-y>.
9. **Grant M, Geoghegan L, Arbyn M et al.:** The prevalence of symptoms in 24 410 adults

- infected by the novel coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): a systematic review and metaanalysis of 148 studies from 9 countries. *PLoS ONE* 15(6):e0234765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234765>.
10. **Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al.**: Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5 700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323(20):2052-2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
 11. **Zhou F, Yu T, Du R et al.**: Clinical course, and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 12. **Petrilli CM, Jones SA, Yang J et al.**: Factores asociados con el ingreso hospitalario y la enfermedad crítica entre 5 279 personas con enfermedad por coronavirus 2019 en la ciudad de Nueva York: estudio de cohorte prospectivo. *BMJ* 2020;369:m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966>.
 13. **Chen R, Liang W, Jiang M et al.**, Medical Treatment Expert Group for COVID-19: Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest* 2020;158(1):97-105. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>.
 14. **Luers JC, Rokohl AC, Loreck N et al.**: Olfactory and gustatory dysfunction in coronavirus disease 19 (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020;71(16):2262-2264. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa525>.
 15. **Lechien JR, Chiesa Estomba CM, de Siati DR 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;277:2251-2261. <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
 16. **Yan CH, Faraji F, Prajapati DP et al.**: Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020;10(7):806-813. <https://doi.org/10.1002/alr.22579>.
 17. **Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al.**: The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020;172:577-582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>.
 18. **Lechien JR, Chiesa Estomba CM, Hans S et al.**: Loss of smell and taste in 2013 European patients with mild to moderate COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;173(8):672-675. <https://doi.org/10.7326/M20-2428>.
 19. **Menni C, Valdés AM, Freidin MB et al.**: Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* 2020;26(7):1037-1040. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0916-2>.
 20. **Klein H, Asseo K, Karni N et al.**: Onset, duration and unresolved symptoms, including smell and taste changes, in mild COVID-19 infection: a cohort study in Israeli patients. *Clin Microbiol Infect* 2021;27(5):769-774. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.008>.
 21. **Barón Sánchez J, Santiago C, Goizueta San Martín G et al.**: Afectación del sentido del olfato y el gusto en la enfermedad leve por coronavirus (COVID-19) en pacientes españoles. *Neurol* 2020;35(9):633-639. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.006>.
 22. **Gane SB, Kelly C, Hopkins C**: Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020;58:299-301. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.114>.
 23. **Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T et al.**: Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review. *JAMA Neurol* 2020;77(8):1018-1027. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>.
 24. **Ellul MA, Benjamin L, Singh B et al.**: Neurological associations of COVID-19. *Lancet*

- Neurol* 2020;19:767-783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0).
25. **Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP et al.**: First ultrastructural autaptic findings of SARS-CoV-2 in olfactory pathways and brainstem. *Minerva Anestesiol* 2020;86(6): 678-679. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.20.14772-2>.
 26. **Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S et al.**: Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet* 2020;396(10245):166. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31525-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31525-7).
 27. **Ou X, Liu Y, Lei X et al.**: Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:1620. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>.
 28. **Hoffmann M, Kleine Weber H, Schroeder S et al.**: SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181:271-280e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
 29. **Paniz Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z et al.**: Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* 2020;92(7): 699-702. <https://doi.org/10.1002/jmv.25915>.
 30. **Lop GJ, Iglesias CM, González FM et al.**: Alteraciones del olfato en la COVID-19, revisión de la evidencia e implicaciones en el manejo de la pandemia. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2020;71(6):379-385. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2020.04.003>.
 31. **Xu H, Zhong L, Deng J et al.**: High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12:8. <http://dx.doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>.
 32. **Gómez Pinedo U, Matías Guiu J, Sanclemente Alamán I et al.**: Is the brain a reservoir organ for SARS-CoV-2? *J Med Virol* 2020;1-2. <https://doi.org/10.1002/jmv.26046>.
 33. **Butowt R, Bilinska K**: SARS-CoV-2: olfaction brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(9):1200-1203. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.0c00172>.
 34. **Romero Gameros CA, López Moreno MA, Anaya Dyck A et al.**: Alteraciones del gusto y olfato en el contexto de la pandemia por SARSCoV-2. Análisis preliminar. *An Orl Mex* 2020;63(3):147-155. <https://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2020/aom203e.pdf>.
 35. **Gasós Lafuente AM, Lavilla Martín de Valmaseda MJ, Navarro Mediano A et al.**: Tratamiento de epistaxis en pacientes con COVID-19. *An Orl Mex* 2021;66(1):43-51. <https://doi.org/10.24245/aorl.v66i1.4845>.
 36. **Dell'Era V, Dosdegani R, Valletti PA et al.**: Epistaxis in hospitalized patients with COVID-19. *J Int Med Res* 2020;48(8):1-4. <https://doi.org/10.1177/0300060520951040>.
 37. **Hussain MH, Mair M, Rea PJ**: Epistaxis as a marker for severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 status—a prospective study. *Laryngol Otol* 2020;134(8):717-720. <https://doi.org/10.1017/S0022215120001863>.
 38. **Tien HC, Chughtai T, Joglekar A et al.**: Elective and emergency surgery in patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Can J Surg* 2005;48(1):71-74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3211568/pdf/20050200s00019p71.pdf>.
 39. **Kamps BS, Hoffmann C**: Manifestaciones clínicas. En: *COVID reference*. 6ª ed. español. Steinhauser Verlag, 2021:217-268. https://amedeo.com/CovidReference06_es.pdf.

Manifestaciones oculares por COVID-19

*Sergio E. Hernández da Mota, Enrique O. Graue Hernández,
Alejandro Navas Pérez, Virgilio Lima Gómez, Arturo Santos García,
Rosa María Romero Castro, Thammar Gómez Villegas,
Gerardo Graue Moreno*

Los primeros reportes de casos de enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) fueron identificados a finales de 2019 en la ciudad de Wuhan, China. Desde entonces el COVID-19 se ha convertido en una pandemia de proporciones catastróficas que ha cobrado la vida de millones de pacientes en poco más de un año.¹ La enfermedad por COVID-19 es una afección multisistémica altamente infecciosa que puede llegar a tener manifestaciones en distintos órganos. Las evidencias han mostrado que el mecanismo principal de transmisión es por vía respiratoria o contacto directo, y varios reportes sugieren la posibilidad de transmisión de la enfermedad a través de la superficie ocular.^{1,2}

Es causada por un virus RNA, el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), miembro de la familia *Coronaviridae*. La enfermedad puede ser asintomática, causar síntomas de las vías respiratorias altas, como fiebre, tos, malestar general, fatiga y en casos graves neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Las manifestaciones oculares y perioculares también son variadas e incluyen manifestaciones orbitarias y neurooftalmológicas, así como en la superficie y los segmentos anterior y posterior del globo ocular.²

MANIFESTACIONES ORBITARIAS

Las manifestaciones orbitarias ocasionadas por el nuevo coronavirus son poco frecuentes y diversas, incluyendo cuadros que pudieran simular otras enfermedada-

des, complicaciones de cuadros orbitarios previamente adquiridos e incluso síntomas vagos e inespecíficos.¹⁻⁶

La dispersión viral en la cavidad sinonasal y el conducto nasolagrimal (y probablemente de la superficie ocular) representa una ruta importante de transmisión debido a la alta carga viral y la expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 y proteasa transmembrana de serina tipo 2. Por lo tanto, para reducir el riesgo de transmisión del COVID-19 en los procedimientos quirúrgicos oral, sinonasal y orbitario se recomienda limitar los casos tratados a urgencias y el uso de soluciones a base de yodopovidona antes y durante la cirugía, empleando abordajes de mínima invasión de ser posible (transconjuntival, transcaruncular).¹

Los reportes esporádicos y anecdóticos señalan una asociación relevante entre las infecciones orbitarias y los pacientes con COVID-19 que tienen inmunocompromiso. Ellas incluyen celulitis bacteriana, mucormicosis rinoorbitaria invasiva aguda y aspergilosis.

Los factores de riesgo identificados incluyen diabetes mellitus, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, neutropenia, uso de antibióticos de amplio espectro y uso de inmunosupresores o corticosteroides de forma crónica.³ Esta asociación pudiera explicarse en parte por la congestión nasal provocada por el COVID-19, que compromete la motilidad ciliar y la eliminación del moco sinusal, obstruyendo el seno maxilar e iniciando procesos infecciosos orbitarios concomitantes.

Asimismo, las alteraciones inmunitarias en estos pacientes, en parte debidas a una disminución en los números de linfocitos T CD4⁺ y T CD 8⁺, generan un ambiente propicio para el desarrollo de infecciones fúngicas. Las complicaciones más comunes de estos procesos infecciosos orbitarios incluyen el síndrome compartimental orbitario, la parálisis oculomotora, la trombosis del seno cavernoso y la encefalopatía hemorrágica necrótica.

A estas complicaciones se pueden agregar la coagulopatía o daño neutropénico por COVID-19.²⁻⁶

Las manifestaciones oculares y orbitarias aumentan especialmente en los pacientes con neumonía grave. Es probable que los procedimientos quirúrgicos orbitarios, como la reparación de fracturas orbitarias y mediofaciales en pacientes con COVID-19, tengan un riesgo mayor de presentar complicaciones, como enfisema orbitario espontáneo.

Lo anterior se debe a la presión positiva al final de la espiración inducida por el ventilador, que se aplica en los pacientes con COVID-19 grave y han sido intervenidos por presentar ese tipo de fracturas.

Por otra parte está la posición en la que son colocados los pacientes intubados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), que puede elevar la presión venosa y resultar en un drenaje venoso orbitario inadecuado.^{1,2,6}

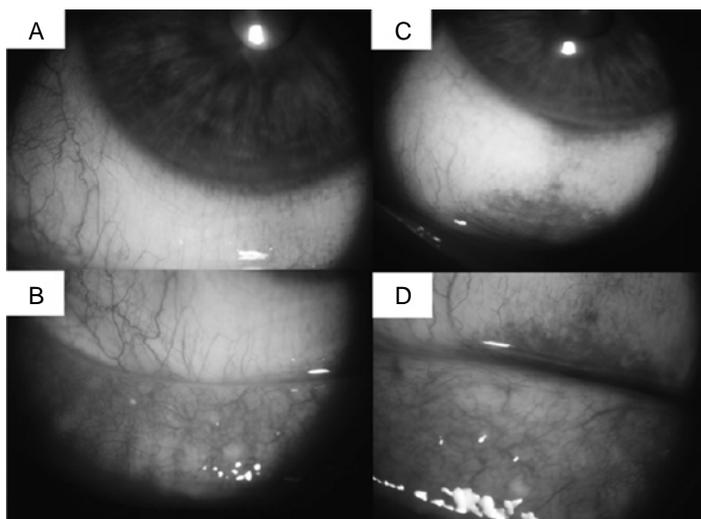


Figura 17-1. Paciente de sexo masculino de 64 años de edad que notó la presencia de hemorragias subconjuntivales (**A, C**) en ambos ojos, dos días después del resultado positivo de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa para SARS-CoV-2. Refirió cefaleas leves y negó el consumo de ácido acetilsalicílico o anticoagulantes. Contaba con una capacidad visual de 20/20 en ambos ojos, presión intraocular y fundoscopia dentro de los límites normales. Se encontraron folicúlos en las conjuntivas tarsales inferiores (**B, D**), apoyando el diagnóstico de infección viral.

MANIFESTACIONES EN EL SEGMENTO ANTERIOR Y LA SUPERFICIE OCULAR

Las manifestaciones en el segmento anterior y la superficie ocular reportadas en la enfermedad por COVID-19 incluyen las siguientes.

Conjuntivitis folicular

La conjuntivitis es la manifestación ocular más común documentada en los pacientes con COVID-19. De hecho, la totalidad de los pacientes han tenido un historial de ojo rojo, y la presencia de síntomas de vías respiratorias altas está asociada a la congestión conjuntival (figura 17-1).¹

Queratoconjuntivitis viral

La queratoconjuntivitis como presentación inicial ha sido reportada en pacientes con síntomas respiratorios leves en el COVID-19. Como parte del diagnóstico

diferencial de esta presentación clínica están la queratoconjuntivitis epidémica y la herpética. El tratamiento con esteroides tópicos se ha asociado a la resolución completa de las queratoconjuntivitis secundarias a COVID-19.²

Conjuntivitis hemorrágica y conjuntivitis pseudomembranosa

Se ha reportado el desarrollo de conjuntivitis hemorrágica y pseudomembranosa días después del inicio de síntomas sistémicos, sobre todo en los pacientes admitidos en la UCI.

Conjuntivitis en edad pediátrica

Se ha informado un aumento del riesgo de hasta 30 veces de desarrollar una enfermedad similar a la de Kawasaki. A esta presentación atípica se le conoce como síndrome multisistémico inflamatorio en niños. La enfermedad de Kawasaki es una forma de vasculitis autolimitada que se asocia a iridociclitis, queratitis *punctata*, opacidades vítreas, papiledema, hemorragia subconjuntival e inyección conjuntival. El tratamiento está dirigido a la supresión de la inflamación sistémica. Se han empleado esteroides e inmunoglobulina intravenosa, entre otros fármacos.^{1,2}

Epiescleritis

Se han descrito de igual manera casos aislados de epiescleritis como manifestación inicial del COVID-19 en los pacientes que desarrollaron formas leves de la enfermedad.

La prevalencia de manifestaciones oculares en el segmento anterior en el COVID-19 varía de 0.81 a 34.5%, según los diferentes estudios. Las manifestaciones conjuntivales están asociadas en forma significativa a la severidad de la enfermedad, pero no a su duración.¹

Es relevante destacar, por otro lado, que se ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 ha sido aislado en la conjuntiva de pacientes con COVID-19.

Las manifestaciones del COVID-19 en la superficie ocular se pueden presentar de forma aguda (menos de una semana) o tardía (más de una semana). La congestión conjuntival puede ser un signo temprano de COVID-19 aun antes de la aparición de sintomatología sistémica. El tratamiento incluye el uso de lubricantes, esteroides tópicos y antibióticos tópicos para prevenir la aparición de una infección bacteriana agregada.²

Para el oftalmólogo es importante, ante el actual panorama de pandemia global, tener un alto índice de sospecha para el diagnóstico de COVID-19 en los pacientes que presenten conjuntivitis. En todos los pacientes con manifestaciones de la superficie ocular se debe interrogar la presencia de síntomas sugestivos de COVID-19 y en caso de sospecha realizar pruebas de detección confirmatorias de la enfermedad.¹

MANIFESTACIONES EN EL SEGMENTO POSTERIOR

La afectación del segmento posterior del globo ocular, al igual que el segmento anterior, tiene manifestaciones variadas ante el COVID-19. Se han reportado cambios vasculares, inflamatorios y neuronales desencadenados por la infección viral; sin embargo, en muchos casos pueden también no ser específicos de COVID-19.

Se ha encontrado, por otra parte, la expresión de factores de entrada viral (enzima convertidora de angiotensina tipo 2, DC-SIGN/DC-SIGNR y proteasa transmembrana de serina tipo 2) en especímenes *post mortem* de pacientes con infección por SARS-CoV-2 en la retina y coroides.

La edad media de los pacientes con manifestaciones del segmento posterior es de 47 ± 15 años, y el tiempo transcurrido entre la aparición de síntomas oculares y el diagnóstico de COVID-19 es de 17 ± 13 días, con un rango de 4 a 55 días.¹

MANIFESTACIONES RETINIANAS

Oclusión de la vena central de la retina y de la rama venosa retiniana

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) y la oclusión de la rama venosa retiniana representan parte de las manifestaciones vasculares retinianas del COVID-19.^{1,2,7-9} Se caracterizan por una reducción visual variable e indolora, y la presencia de múltiples hemorragias intrarretinianas que adoptan un aspecto puntiforme, en flama, así como la presencia de manchas algodonosas y edema macular. Puede existir también un aumento de la tortuosidad de los vasos venosos retinianos. En el caso de la OVCR las lesiones se encuentran diseminadas en toda la superficie retiniana, y en la oclusión de la rama venosa retiniana se sitúan alrededor del trayecto de la rama venosa retiniana ocluida, respetando el resto de la retina.

En las diferentes publicaciones sobre manifestaciones oculares en el COVID-19 se han reportado pacientes que cursaban con hipertensión y obesidad mórbida, que presentaron OVCR u oclusión de la rama venosa retiniana de manera simultánea con el COVID-19.⁷⁻⁹ Hasta el momento no ha sido posible correlacionar la aparición de estas oclusiones venosas retinianas con el grado de severidad de la enfermedad por COVID-19. Por otra parte, la angiografía fluoresceínica y la tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés) han demostrado que los pacientes con estas oclusiones y COVID-19 tienen características similares a las oclusiones venosas retinianas por causas no relacionadas con el COVID-19.¹

Es importante mencionar que los pacientes con COVID-19 se encuentran en un estado procoagulante que es evidente por la presencia de niveles elevados de dímero D, alteraciones en el tiempo de protrombina, el tiempo parcial de tromboplastina activado, fibrinógeno y citocinas; incluso, en ausencia de condiciones sistémicas, como diabetes, hipertensión o dislipidemia.⁷

Además, la hipoxia intermitente en los pacientes con neumonía puede inducir la liberación por parte de las células endoteliales del factor tisular y activar la vía extrínseca de la coagulación.⁸

Los esteroides en dosis altas en los pacientes con formas graves de COVID-19 pueden ayudar a normalizar los marcadores inflamatorios y los índices de coagulación, disminuyendo el riesgo de aparición del evento oclusivo vascular retiniano. Debido al aumento del riesgo tromboembólico, en los pacientes con comorbilidades sistémicas graves se debe considerar la profilaxis temprana con fármacos anticoagulantes.²

En lo referente al tratamiento de la OVCR secundaria a COVID-19, incluye la aplicación de inyecciones intravítreas de fármacos antifactor de crecimiento vascular endotelial, como el bevacizumab, el ranibizumab y el aflibercept.¹

Oclusión de la arteria central de la retina y las ramas arteriales retinianas

La OACR se caracteriza por una pérdida súbita e indolora de la visión y casi siempre conlleva un pronóstico visual sombrío; con frecuencia es causada por émbolos de colesterol provenientes de placas ateromatosas carotídeas. La retina adopta una coloración pálida, con segmentación del flujo de los vasos arteriales retinianos (figura 17-2). Los pacientes que han reportado OACR y COVID-19 tuvieron un estado inflamatorio e infección grave determinados por la presencia de los niveles aumentados de biomarcadores séricos, como la IL-6, el PCR, la ferritina, el fibrinógeno y el dímero D.^{2,10} Lo anterior es similar a lo que ocurre en los casos de oclusiones venosas retinianas y COVID-19.

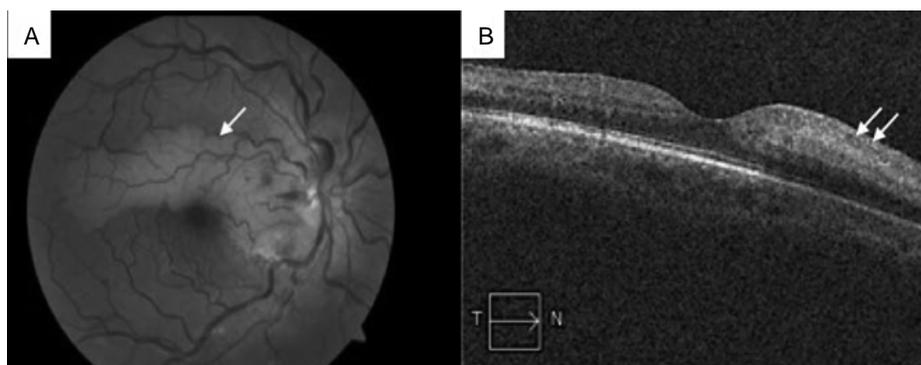


Figura 17-2. A. Imagen de una oclusión arterial de rama ciliarretiniana en un paciente con COVID-19. Se aprecia palidez en el sector macular superior (flecha), con algunos componentes hemorrágicos intrarretinianos y aumento de la tortuosidad vascular. **B.** La tomografía de coherencia óptica muestra hiperreflectividad de las capas internas retinianas en la zona correspondiente a la oclusión arterial (doble flecha).

Neurorretinopatía macular aguda y maculopatía media aguda paracentral

La neurorretinopatía macular aguda (NMA) es una afección poco frecuente y de etiología desconocida. Se ha demostrado que 50% de los casos de NMA están asociados a enfermedades respiratorias o con enfermedad similar a la influenza.¹¹

El mecanismo isquémico presente en esta entidad involucra el plexo capilar profundo. Se han documentado casos de NMA y maculopatía media aguda paracentral^{11,12} de manera concomitante con el diagnóstico de COVID-19. Se publicó el caso de una paciente joven que fue diagnosticada con NMA una semana después de haberse recuperado de una infección leve de COVID-19.^{1,11}

Son síntomas comunes de la NMA la disminución aguda e indolora de la visión, la aparición de un escotoma paracentral y la discromatopsia. El examen de fondo de ojo puede no presentar ninguna anomalía evidente, aunque han sido descritas las manchas de Roth (hemorragias retinianas con centro blanquecino) y una lesión en forma de cuña de color marrón rojizo en el área foveal. La OCT de dominio espectral es muy útil en la detección de una hiperreflectividad en las capas retinianas externas. De igual manera, se ha descrito la presencia de discontinuidad de algunas de estas capas retinianas.¹

La angiografía por OCT en la maculopatía media aguda paracentral¹² muestra un flujo reducido en los plexos capilares intermedio, profundo y superficial, y en la NMA existe un flujo reducido en el plexo capilar profundo.¹

Vitritis y anomalías retinianas externas

El síntoma que refirieron en forma inicial los pacientes con vitritis y COVID-19 fue ojo rojo bilateral. La OCT de dominio espectral mostró una hiperreflectividad en la hialoides posterior, correspondiente a las opacidades presentes por la vitritis. La hiperreflectividad también se apreció en la capa plexiforme interna, en la capa de células ganglionares con discontinuidad de la capa elipsoide. En la angiografía fluoresceínica se observó tinción-hiperfluorescencia perivascular.¹³

En estos casos es importante descartar otras causas de vitritis, como retinitis por virus del herpes simple, citomegalovirus, *Treponema pallidum*, *Bartonella*, *Toxoplasma*, *Borrelia* y *Toxocara*, entre otras causas de uveítis. En ausencia de cualquiera de estas etiologías se puede asumir que el COVID-19 puede ser la causa de las anomalías detectadas en el OCT.^{1,13}

Necrosis retiniana aguda

Se ha descrito un caso de una paciente que refirió miodesopsias y reducción visual, que presentaba inmunodepresión, linfoma difuso de células B grandes recidivante y lupus eritematoso sistémico, que había completado el esquema de quimioterapia hacía dos meses.¹⁴ El resultado de la biopsia vítrea mostró la presencia del virus de varicela zoster pero no del virus SARS-CoV-2.

Es probable que la enfermedad por COVID-19 haya jugado en este caso un papel importante en el desarrollo de la necrosis retiniana aguda, en gran parte debido a su potencial proinflamatorio. En este sentido, quizá el SARS-CoV-2 sea un factor contribuyente de daño a la barrera hematorretiniana, lo que a su vez induce una mayor respuesta inflamatoria en estos pacientes.

Otros hallazgos retinianos observados en los pacientes con COVID-19

Otros cambios retinianos en los pacientes con COVID-19 han incluido hemorragias retinianas periféricas y maculares, hiperpigmentación, palidez sectorial retiniana, exudados duros, hemorragias peripapilares en astilla y manchas algodonoas.^{1,2,15} Se han observado también manchas algodonoas siguiendo el trayecto de los vasos venosos o arteriales. Todos los pacientes descritos con este tipo de manifestaciones estaban con tratamiento anticoagulante profiláctico para la condición protrombótica en casos severos de COVID-19.¹⁵

Se ha descrito una disminución de la densidad de perfusión macular medida mediante angiotomografía de coherencia óptica en los pacientes recuperados de

COVID-19; la reducción se presentó tanto en el plexo capilar superficial como en el profundo.^{16,17}

Es relevante destacar el hecho de que estos pacientes cursaban con comorbilidades preexistentes y habían sido ingresados en la UCI, aunado a que más de 20% de los pacientes son expuestos a periodos prolongados de pronación, que se asocia al subsecuente desarrollo de estasis venosa.¹ Los hallazgos retinianos, por ende, pudieron no ser ocasionados exclusivamente por la infección viral, sino por uno o varios de los factores mencionados.

Manifestaciones coroideas

Coroiditis serpiginosa

La reactivación de la coroiditis serpiginosa después de la infección por COVID-19 ha sido reportada en algunos pacientes.¹⁸ De igual manera, hay casos de coroiditis multifocal en los pacientes con antecedentes de infección por SARS-CoV-2. No obstante, es difícil determinar en los casos reportados si se trató de un proceso inflamatorio de reciente aparición o de la reactivación de una enfermedad preexistente.

Muchas de las manifestaciones en los pacientes con enfermedad por COVID-19 son el resultado de la predisposición que induce esta enfermedad en las arterias y las venas a presentar trombosis. Se han reportado casos de fenómenos tromboembólicos pulmonares, evento vascular cerebral y coagulación intravascular diseminada, entre otros.^{1,2,7} De hecho, la tromboembolia venosa se observa entre 19 y 25% de los pacientes con COVID-19 en la UCI, incluso con la administración de terapia anticoagulante. Las oclusiones arteriales o venosas retinianas representan una manifestación importante y severa del COVID-19 en estos pacientes.²

Las oclusiones vasculares retinianas se pueden presentar también en los pacientes con síntomas leves y moderados de COVID-19, después de algunos días a casi tres semanas del inicio de la sintomatología.¹ Por consiguiente, en el marco de la pandemia por COVID-19 se debe sospechar y en su caso tratar de documentar la infección previa o actual por SARS-CoV-2 en los pacientes que presentan oclusiones vasculares retinianas.

En ausencia de las comorbilidades comunes, como diabetes mellitus e hipertensión en los adultos jóvenes, los fenómenos vasculíticos puede inducir el desarrollo de una oclusión vascular retiniana. El retraso en algunos casos en la aparición de la oclusión vascular retiniana pudiera explicarse por el depósito de complejos inmunitarios como parte de una reacción de hipersensibilidad tipo 3, la cual produce un estado proinflamatorio con una tormenta de citocinas.⁷ Este

fenómeno es similar a la patogenia de las vasculitis en otras infecciones virales, como la enfermedad de chikungunya, el virus del dengue y las vasculitis sistémicas.^{1,2,9}

MANIFESTACIONES NEUROOFTALMOLÓGICAS

Las manifestaciones neurooftalmológicas del COVID-19 incluyen neuropatías craneales aisladas, polineuritis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Miller Fisher, miastenia *gravis*, meningitis, encefalomiелitis, mielitis y encefalopatía, entre otras.¹⁹⁻²³

Las alteraciones neurooftalmológicas se pueden presentar durante o después de la infección por COVID 19. La incidencia de alteraciones oftalmológicas en los pacientes en la UCI varía de 3 a 60%.¹⁹

El mecanismo de daño para las alteraciones neurológicas y neurooftalmológicas vistas en los pacientes con COVID-19 puede ser la infección directa por el virus SARS-CoV-2 por vía hematogena o a través del bulbo olfatorio. También pueden ser debidas al estado de hipercoagulabilidad que produce la enfermedad, especialmente la microangiopatía trombótica mediada por complemento, y a los trastornos autoinmunitarios después de la infección.¹⁹

La posición en decúbito prono puede causar neuropatía óptica isquémica anterior o posterior, y conducir a la pérdida permanente de la visión en grados variables. Se ha demostrado que la presión intraocular aumenta a más de 40 mmHg después de 320 min en decúbito prono, lo cual empeora por los fijadores mal posicionados. La polifarmacia que requieren los pacientes en terapia intensiva es otro factor que contribuye al daño isquémico.¹⁹

Asimismo, es importante recalcar que algunas de las alteraciones neurooftalmológicas podrían ser atribuibles a la descompensación de enfermedades preexistentes, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial o la aterosclerosis, más que al daño directo por la infección.¹⁹

La lesión del nervio óptico se puede presentar como neuritis óptica con o sin asociación a los anticuerpos anti-MOG (antiglicoproteína de la mielina asociada a los oligodendrocitos),²⁴ en cuyo caso casi siempre es una neuritis óptica anterior o papilitis, o neuritis óptica retrobulbar (posterior) aislada o asociada al inicio de esclerosis múltiple.^{25,26} Es posible la presencia de papiloflebitis²⁷ o papiledema bilateral secundario a hipertensión endocraneana debido a síndrome multisistémico inflamatorio o a trombosis venosa cerebral (figura 17-3).²⁸

El daño al nervio óptico se puede observar clínicamente, junto con algunos otros hallazgos en el fondo de ojo —hemorragias y exudados algodonosos hasta en 33% de los casos—; dicho daño puede no ser visible en los estudios de reso-

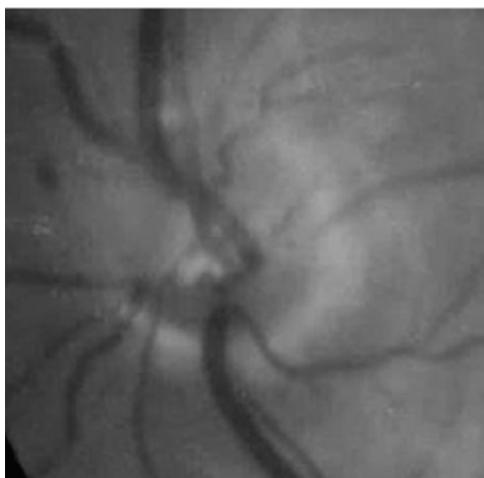


Figura 17-3. Fotografía de fondo de ojo que muestra pérdida de los bordes de la papila, congestión venosa, hemorragia puntiforme peripapilar y aspecto de edema retiniano peripapilar.

nancia magnética del encéfalo y las órbitas.^{29,30} Se han descrito también lesiones del quiasma óptico y de los tractos ópticos.³¹

Las lesiones de la vía visual retrogeniculada son consecutivas a hemorragias, infartos, trombosis venosa cerebral, síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior o encefalomiелitis diseminada aguda. Causan hemianopsia homónima contralateral al lado del infarto cerebral, así como agnosias, alexia, agrafia y otras alteraciones de la interpretación visual, dependiendo de la localización del daño (figura 17-4). Existen numerosos casos de trombosis venosa y también se han descrito casos de infartos occipitales bilaterales.^{1,32}

Las parálisis oculomotoras de los nervios craneales III, IV o VI se deben a infección viral directa, a complicaciones neurológicas —como los síndromes de Guillain-Barré y Miller Fisher— o encefalomiелitis diseminada aguda, y se pueden presentar aisladas o como polineuropatías.^{1,2,19-23} También se han observado trastornos internucleares de la movilidad ocular en los pacientes con COVID-19, específicamente oftalmoplejía internuclear y todas las variantes de ella, sin que aparezcan lesiones en la resonancia magnética del encéfalo. Se han descrito casos de síndrome de Horner secundarios a la colocación del catéter venoso central.^{1,19}

La prevalencia de manifestaciones oculares en los pacientes con COVID-19 puede ser de hasta 32%.^{1,2,7} Todavía está por definirse con certeza si estas manifestaciones son el resultado de patologías preexistentes en los pacientes y si son causadas por la acción directa del virus SARS-CoV-2 o por condiciones patológicas previas agravadas por el virus.

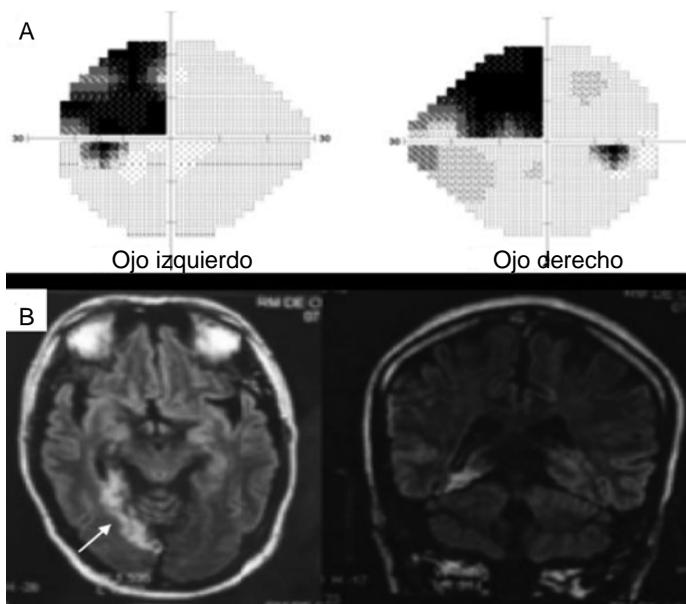


Figura 17-4. **A.** Campo visual estático que muestra una cuadrantanopsia homónima superior izquierda secundaria a infarto cerebral temporooccipital derecho en un paciente con COVID-19, hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos en posición en decúbito prono durante 35 días. **B.** Resonancia magnética de encéfalo del paciente de la figura A, que muestra infarto temporooccipital derecho (flecha) en los cortes axial y coronal.

Por otra parte, aunque se ha logrado aislar el RNA viral en diferentes estructuras del globo ocular, su replicación e infectividad no se han determinado del todo; en ese mismo sentido, la trasmisión viral por vía de las secreciones oculares continúa bajo análisis.¹ Las complicaciones tromboembólicas de la enfermedad han sido descritas en muchos casos de COVID-19. Es esencial contar con estudios que determinen los factores de riesgo para el desarrollo de oclusiones vasculares retinianas en estos pacientes y desarrollar, de ser posible, esquemas de tratamiento con anticoagulación profiláctica. En los meses recientes muchos países han experimentado nuevos brotes de COVID-19, incluso con mutaciones del virus, por lo que es esperable que sean descritas en el futuro próximo nuevas manifestaciones oculares de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Sen M, Honavar SG, Sharma N *et al.*: COVID-19 and eye: a review of ophthalmic manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol* 2021;69(3):488-509. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21.

2. **Kumar KK, Sampritha UC, Prakash AA et al.:** Ophthalmic manifestations in the COVID-19 clinical spectrum. *Indian J Ophthalmol* 2021;69(3):691-694. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_3037_20.
3. **Werthman Ehrenreich A:** Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020;16;42:264.e5-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.032>.
4. **Ahmed O, Aladham Y, Mahmood S et al.:** Complicated sinusitis with sphenopalatine artery thrombosis in a COVID-19 patient: a case report. *J Surg Case Rep* 2021;8;2021(3):rjab010. <https://doi.org/10.1093/jscr/rjab010>.
5. **Pitak Arnnop P, Meningaud JP, Sirintawat N et al.:** A German AWMF's S2e/realist synthesis and meta-narrative snapshot of craniomaxillofacial manifestations in COVID-19 patients: rapid living update on 1 January 2021. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2021; en prensa. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2021.01.012>.
6. **Lecler A, Cotton F, Lersy F et al.:** Ocular MRI findings in patients with severe COVID-19: a retrospective multicenter observational study. *Radiology* 2021;16:204394. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021204394>.
7. **Marinho PM, Marcos AA, Romano AC et al.:** Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* 2020;395:1610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X).
8. **Walinjkar JA, Makhija SC, Sharma HR et al.:** Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2572-2574. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2575_20.
9. **Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V:** Retinal vein occlusion in COVID-19: a novel entity. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2291-2293. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2380_20.
10. **Acharya S, Diamond M, Anwar S, Glaser A, Tyagi P:** Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases* 2020;21:e00867. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00867>.
11. **Zamani G, Azimi SA, Aminizadeh A, Abadi ES, Kamandi M et al.:** Acute macular neuroretinopathy in a patient with acute myeloid leukemia and deceased by COVID-19: a case report. *J Ophthalm Inflamm Infect* 2020;10:1-5. <https://doi.org/10.1186/s12348-020-00231-1>.
12. **Virgo J, Mohamed M:** Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye* 2020;34:2352-2353. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1069-8>.
13. **Zago Filho LA, Lima LH, Melo GB, Zett C, Farah ME:** Vitritis and outer retinal abnormalities in a patient with COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:1298-1300. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1821898>.
14. **Gupta A, Dixit B, Stamoulas K, Akshikar R:** Atypical bilateral acute retinal necrosis in a coronavirus disease 2019 positive immunosuppressed patient. *Eur J Ophthalmol* 2020;1120672120974941. <https://doi.org/10.1177/1120672120974941>.
15. **Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA et al.:** Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol* Epub ahead of print 2020. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317576>.
16. **Abrishami M, Emamveridian Z, Shoeibi N et al.:** Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-10: a case-control study. *Can J Ophthalmol* 2021;56:24-29. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.11.006>.
17. **Tuker IC, Dogan CU, Guven DG et al.:** Optical coherence tomography findings in patients with COVID-19. *Can J Ophthalmol* 2021;56:83-87. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.12.021>.

18. **Providência J, Fonseca C, Henriques F et al.:** Serpiginous choroiditis presenting after SARS-CoV-2 infection: a new immunological trigger? *Eur J Ophthalmol* 2020; 1120672120977817. <https://doi.org/10.1177/1120672120977817>.
19. **Mao L, Jin H, Wang M et al.:** Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
20. **Gutiérrez Ortiz C, Méndez Guerrero A, Rodrigo Rey S et al.:** Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology* 2020;95(5):e601–e605. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009619>.
21. **Dinkin M, Gao V, Kahan J et al.:** COVID-19 presenting with ophthalmoparesis from cranial nerve palsy. *Neurology* 2020;95(5):221–223. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009700>.
22. **Fernández Domínguez J, Amejjide Sanluis E, García Cabo C et al.:** Miller Fisher-like syndrome related to SARS-CoV-2 infection (COVID 19). *J Neurol* 2020;267(9):2495–2496. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09912-2>.
23. **Restivo DA, Centonze D, Alesina A et al.:** Myasthenia gravis associated with SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med* 2020;173(12):1027–1028. <https://doi.org/10.7326/L20-0845>.
24. **Zhou S, Jones López EC, Soneji DJ et al.:** Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis and myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol* 2020;40(3):398–402. <https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001049>.
25. **Benito Pascual B, Gegúndez JA, Díaz Valle D et al.:** Panuveitis and optic neuritis as a possible initial presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(6):922–925. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1792512>.
26. **Palao M, Fernández Díaz E, Gracia Gil J et al.:** Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection. *Mult Scler Relat Disord* 2020;45:102377. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102377>.
27. **Insausti García A, Reche Sainz JA, Ruiz Arranz C et al.:** Papillophlebitis in a COVID-19 patient: inflammation and hypercoagulable state. *Eur J Ophthalmol* 2020; 1120672120947591. <https://doi.org/10.1177/1120672120947591>.
28. **Verkuil LD, Liu GT, Brahma VL et al.:** Pseudotumor cerebri syndrome associated with MIS-C: a case report. *Lancet* 2020;396(10250):532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31725-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31725-6).
29. **Burgos Blasco B, Güemes Villahoz N, Donate López J et al.:** Optic nerve analysis in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021;93(1):190–191. <https://doi.org/10.1002/jmv.26290>.
30. **Parauda SC, Gao V, Gewirtz AN et al.:** Posterior reversible encephalopathy syndrome in patients with COVID-19. *J Neurol Sci* 2020;416:117019. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117019>.
31. **Conte G, Avignone S, Carbonara M et al.:** COVID-19-associated PRES-like encephalopathy with perivascular gadolinium enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020;41(12):2206–2208. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6762>.
32. **Bonardel C, Bonnerot M, Ludwig M et al.:** Bilateral posterior cerebral artery territory infarction in a SARS-CoV-2 infected patient: discussion about an unusual case. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29(9):105095. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105095>.

Manifestaciones dermatológicas por COVID-19

*Jorge de Jesús Ocampo Candiani, Lucía T. Fernández,
María Dolores Guerrero Putz*

El virus SARS-CoV-2 causa afección orgánica múltiple, por lo que la piel, que es el órgano más extenso del cuerpo humano, no es la excepción. Desde que se declaró como una pandemia en marzo de 2020 se han descrito diversas manifestaciones dermatológicas asociadas a la infección, las cuales pueden presentar una relación con la gravedad y la temporalidad de la sintomatología. Sin embargo, hasta la fecha no se conoce la prevalencia exacta de las manifestaciones cutáneas en el COVID-19, las cuales varían entre 0.2 y 20.4%.¹

Las dermatosis causadas por SARS-CoV-2 pueden presentarse de diversas formas, las cuales se han clasificado en seis patrones:

1. Exantema maculopapular/morbiliforme.
2. Exantema papulovesicular.
3. Urticariforme.
4. Livedoide.
5. Petequial/purpúrica.
6. Seudoperniosis.²

Además, se han observado lesiones específicas asociadas a síndromes causados por el virus, como el síndrome inflamatorio multisistémico en los niños, así como lesiones ocupacionales causadas por el equipo de protección personal, que ocurren de forma principal en los trabajadores de la salud.³

En general, los sitios más frecuentes de afección suelen ser las manos y los pies. La mayoría de estas lesiones tienden a la resolución espontánea en un periodo que varía entre 1 y 21 días.^{4,5} Hasta en 75% de los pacientes que presentan

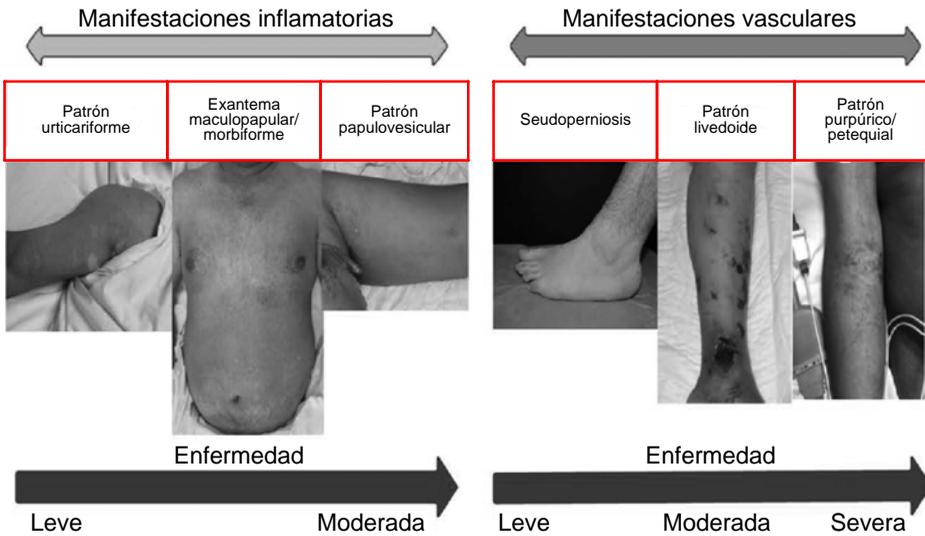


Figura 18-1. Espectro de manifestaciones dermatológicas de la infección por SARS-CoV-2 y su grado de severidad.

manifestaciones cutáneas, éstas pueden preceder a los síntomas típicos de la infección.¹ A pesar de que se han postulado varias hipótesis acerca de la fisiopatología de las manifestaciones dermatológicas, actualmente ninguna está respaldada por evidencias sólidas.

Conocer el espectro clínico completo de la enfermedad, incluyendo las manifestaciones cutáneas, permite realizar un diagnóstico temprano y establecer un pronóstico. Además, esto ha permitido comprender el comportamiento de la enfermedad de manera integral.

A continuación se describen las manifestaciones cutáneas asociadas al virus SARS-CoV-2, las cuales se encuentran divididas en inflamatorias (exantema maculopapular/morbiliforme, patrón vesicular y patrón urticariforme) y vasculares (seudoperniosis, patrón livedoide y patrón petequeal/purpúrico).² En la figura 18-1 se presentan de forma esquematizada las manifestaciones dermatológicas en relación con el nivel de severidad.

MANIFESTACIONES INFLAMATORIAS

Exantema maculopapular/morbiliforme

Es la manifestación más frecuente en los pacientes con enfermedad confirmada por reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.⁶ Se caracteriza

por máculas o pápulas —o ambas— pequeñas, simétricas, que aparecen en el tronco, presentan diseminación centrífuga y tienen grados variables de coalescencia.⁷ También puede afectar las extremidades, respetando las mucosas, y en la mayoría de los casos es pruriginosa. En algunas ocasiones las lesiones purpúricas pueden coexistir desde el inicio o desarrollarse durante el curso del exantema. Se presenta con mayor frecuencia como un patrón maculopapular, seguido de eritema macular y de formas papuloescamosas. Se asocia a una severidad intermedia de la enfermedad y suele aparecer de manera concomitante con otros síntomas característicos de la infección. La duración promedio es de una semana.⁸⁻¹⁰ Los hallazgos histopatológicos de esta manifestación se caracterizan por un infiltrado linfocítico o neutrofílico perivascular superficial, o ambos.⁷ El tratamiento depende de la severidad del cuadro. Se pueden administrar corticosteroides tópicos, aunque las lesiones diseminadas y graves pueden requerir corticosteroides sistémicos.

Exantema papulovesicular

Se presenta como pápulas, vesículas y pústulas rodeadas por un halo eritematoso, que pueden adoptar dos patrones diferentes:

1. **Diseminado:** es más común, y está compuesto por lesiones polimórficas y de diferente tamaño.
2. **Localizado:** es menos frecuente, y está compuesto por lesiones monomorfas que involucran el tórax anterior, el abdomen o el dorso.⁷

Las lesiones predominan en el tronco y suelen respetar la región facial y las mucosas; se pueden acompañar de prurito y presentar una duración de entre 8 y 10 días.⁵ Se asocian a una severidad intermedia de la enfermedad, y suelen aparecer después de los síntomas sistémicos.^{8,9}

El análisis histopatológico muestra acantólisis prominente con disqueratosis y vesículas suprabasales uniloculares.⁷ Debido a su corta duración y su curso autolimitado el tratamiento es sintomático.

Patrón urticariforme

Estas lesiones se presentan típicamente como habones o angioedema, acompañados de prurito intenso; la topografía más frecuente incluye el tronco y la región proximal de las extremidades.⁸ La aparición y la desaparición continua de nuevas lesiones son características. Se presentan con mayor frecuencia en la población

adultas y tienden a aparecer junto con los síntomas sistémicos, con una duración promedio de siete días.³ En un estudio reciente en pacientes de Latinoamérica fue la manifestación más frecuente, junto con el exantema maculopapular, en 20.5% de los casos.¹¹ Se asocia a una severidad intermedia de la enfermedad. En la histopatología se observa una dermatitis vacuolar de interfaz relacionada con un infiltrado linfocítico perivascular superficial.⁷ El tratamiento de primera elección incluye los antihistamínicos no sedantes; en ocasiones se pueden administrar dosis bajas de corticosteroides sistémicos.

MANIFESTACIONES VASCULARES

Las manifestaciones vasculares se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con enfermedad grave (68%), son predominantes del sexo masculino (61%) y tienen una localización acral.⁹ Estas lesiones implican la presencia de cierto grado de isquemia. Los patrones livedoide y purpúrico son las manifestaciones distintivas de la trombosis cutánea.¹² Los pacientes generalmente presentan niveles elevados de dímero D y una clínica sugestiva de tromboembolismo pulmonar, sugiriendo que estas manifestaciones puedan representar una pista diagnóstica de un estado trombótico subyacente.¹²

Patrón seudoperniosis

Esta manifestación fue de las primeras en reconocerse como característica del COVID-19 y ganó popularidad con el nombre coloquial de *COVID toes*. La mayoría de los casos descritos se han presentado en pacientes pediátricos, con una media de edad de 14 años.⁵

La perniosis representa una condición en la piel inducida por temperaturas frías o un ambiente húmedo, lo que causa edema y coloración pálida/violácea en las extremidades.¹³ En la infección por SARS-CoV2 se presenta en ausencia de la exposición al frío u otra causa subyacente. Clínicamente se observa como una dermatosis localizada en las zonas acrales, principalmente en la cara lateral de los dedos de las manos y los pies, caracterizada por parches, placas o nódulos eritematovioláceos que se pueden acompañar de dolor urente o prurito. La resolución completa de las lesiones puede tomar entre dos y ocho semanas.

Se ha asociado a una enfermedad leve, a menudo presentándose en los pacientes asintomáticos o paucisintomáticos.^{8,9} En la histopatología se observan dermatitis vacuolar de interfaz, edema subepidérmico e infiltrado inflamatorio linfocítico superficial y profundo.⁹

A pesar de ser una manifestación reportada con frecuencia, no se ha podido establecer una relación directa con los casos confirmados de COVID-19, por lo que recientemente se describió que estas lesiones no deben ser consideradas un indicador preciso de esta enfermedad.^{9,14} En algunos estudios se reporta como la manifestación más frecuente, pero al tomarse en cuenta sólo los casos confirmados por serología o métodos moleculares la manifestación más frecuente es el exantema maculopapular.^{5,8}

Se ha descrito el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, corticosteroides tópicos y vasodilatadores.¹³

Patrón livedoide

Clínicamente se trata de una dermatosis transitoria o permanente, diseminada o localizada, generalmente en la región distal de las extremidades inferiores, que se caracteriza por máculas y parches violáceos en forma de “red” o “encaje”, que le da a la piel un aspecto moteado. Se subdivide en dos categorías:

1. **Livedo reticularis:** parches oscuros que forman anillos que rodean un centro pálido y son transitorios y simétricos.
2. **Livedo racemoso:** lesiones anulares, grandes, irregulares, asimétricas y permanentes, asociadas a coagulopatía severa.⁷

Representa una manifestación cutánea de enfermedad moderada (*livedo reticularis*) y severa (*livedo racemoso*), debida a congestión de la vasculatura venosa cutánea y causada por restricción del flujo arterial, dilatación venosa o drenaje venoso alterado.¹⁵ Suele aparecer en los pacientes ancianos, con sintomatología sistémica y una duración promedio de nueve días.³

En la histopatología se observa oclusión parcial de los vasos sanguíneos cutáneos e infiltrado pauciinflamatorio.¹²

Patrón petequial/purpúrico

Representa la manifestación asociada a mayor gravedad y peor pronóstico, en particular las lesiones necróticas y la púrpura retiforme.⁷ Este patrón probablemente refleje el daño directo de las células endoteliales por el virus, así como la respuesta inflamatoria inducida por el mismo.⁷

Clínicamente se observa como una dermatosis que puede estar localizada o diseminada generalmente en las extremidades, pero también en las áreas intertriginosas, caracterizadas por máculas eritematovioláceas que no se blanquean con



Figura 18-2. Patrón petequeal/purpúrico en un paciente con infección por SARS-CoV-2.

la digitopresión, las cuales pueden evolucionar a ampollas hemorrágicas e inclusive dar lugar a lesiones ulceronecroticas (figura 18-2). En los casos graves se puede observar necrosis extensa y asociación con coagulopatía severa. Afecta con frecuencia a los pacientes ancianos con enfermedad severa. Representa una de las manifestaciones cutáneas menos frecuentes.

En la histopatología se observa oclusión total de los vasos sanguíneos cutáneos, vasculitis leucocitoclástica, infiltrado neutrofílico marcado dentro de las paredes vasculares, infiltrado linfocítico perivascular, depósito de fibrina y edema endotelial.^{7,12} El tratamiento es de soporte, y se pueden administrar corticosteroides tópicos o sistémicos, de acuerdo con la severidad de las manifestaciones.⁷

Manifestaciones asociadas al síndrome inflamatorio multisistémico

A pesar de que los niños se encuentran afectados por SARS-COV-2 en menor proporción que los adultos, se describió un síndrome inflamatorio multisistémico en los niños asociado a COVID-19, el cual comparte características clínicas con la enfermedad de Kawasaki. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Kawasaki, éste tiende a ocurrir en los niños mayores (≥ 5 años) y presenta un compromiso multisistémico más severo, particularmente del aparato gastrointestinal y el sistema cardiovascular.¹⁶ El síndrome inflamatorio multisistémico en los niños se caracteriza por una enfermedad grave asociada a fiebre, disfunción orgánica múltiple y elevación de los marcadores proinflamatorios, que requiere manejo

hospitalario y se presenta en el contexto de infección reciente o probable de SARS-CoV-2.¹⁶ Habitualmente se presenta entre dos y seis semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2. Los hallazgos mucocutáneos reportados en este síndrome son, en orden de frecuencia, conjuntivitis, mucositis oral, erupciones (polimorfa, maculopapular, morbiliforme y eritrodermia difusa), eritema y edema en las manos y los pies.

Otras manifestaciones cutáneas

Otras manifestaciones menos frecuentes son el eritema multiforme, la reactivación de la infección por virus del herpes simple, el exantema similar al exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos, la pitiriasis rosada, el fenómeno de Raynaud, las vasculitis de vasos pequeños y el eritema nodoso, entre otras.⁵

Además de las manifestaciones cutáneas, se ha observado que la alopecia androgenética se aprecia con frecuencia en los hombres con enfermedad severa (signo de Gabrin), lo cual sugiere que la gravedad de la infección pudiera ser mediada por los andrógenos.¹⁷

Es importante notar que los pacientes con condiciones dermatológicas previas, como acné, rosácea, psoriasis y dermatitis atópica, pueden experimentar una exacerbación de la enfermedad de base durante el curso de la infección por SARS-CoV-2.⁴

Las lesiones cutáneas ocurren con mayor frecuencia en los individuos de edad media de manera concomitante o posterior a los síntomas sistémicos de COVID-19. La mayoría de las lesiones son autolimitadas y se resuelven en un periodo de dos semanas. La manifestación más frecuente es el exantema maculopapular, el cual se asocia a una severidad intermedia de la infección. La seudoperniosis y las lesiones vasculares tipo púrpura se encuentran en los extremos del espectro de gravedad de la enfermedad, con las lesiones vasculares como representantes de la mayor severidad y el peor pronóstico. Los pacientes con lesiones vasculares deben considerarse de alta prioridad y recibir un manejo médico oportuno. Los hallazgos dermatológicos juegan un papel importante en la identificación temprana de casos. Es importante que los médicos conozcan el espectro completo de las manifestaciones dermatológicas de la infección por SARS-CoV-2 para un mejor tratamiento y una detección oportuna de casos.

REFERENCIAS

1. **Perna A, Passiatore M, Massaro A et al.:** Skin manifestations in COVID-19 patients, state of the art. A systematic review. *Int J Dermatol* 2021;60:547-553. <https://doi.org/10.1111/ijd.15414>.

2. **Marzano AV, Cassano N, Genovese G et al.:** Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol* 2020;183(3):431-442. <https://doi.org/10.1111/bjd.19264>.
3. **Singh H, Kaur H, Singh K et al.:** Cutaneous manifestations of COVID-19: a systematic review. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2021;10(2):51-80. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1309>.
4. **Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ:** Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* 2020;21(5):627-639. <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00558-4>.
5. **Mirza FN, Malik AA et al.:** Dermatologic manifestations of COVID-19: a comprehensive systematic review. *Int J Dermatol* 2021;60(4):418-450. <https://doi.org/10.1111/ijd.15168>.
6. **Conforti C, Dianzani C, Agozzino M et al.:** Cutaneous manifestations in confirmed COVID-19 patients: a systematic review. *Biology* 2020;9(12):449. <https://doi.org/10.3390/biology9120449>.
7. **Genovese G, Moltrasio C, Berti E et al.:** Skin manifestations associated with COVID-19: current knowledge and future perspectives. *Dermatology* 2021;237(1):1-12. <https://doi.org/10.1159/000512932>.
8. **Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB et al.:** The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(4):1118-1129. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.1016>.
9. **Jamshidi P, Hajikhani B, Mirsaedi M:** Skin manifestations in COVID-19 patients: are they indicators for disease severity? A systematic review. *Front Med* 2021;8:634208. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.634208>.
10. **Gisoni P, Plaserico S, Bordin C et al.:** Cutaneous manifestations of SARS-CoV-2 infection: a clinical update. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(11):2499-2504. <https://doi.org/10.1111/jdv.16774>.
11. **Ocampo Candiani J, Ramos Cavazos CJ et al.:** International registry of dermatological manifestations secondary to COVID-19 infection in 347 Hispanic patients from 25 countries. *Int J Dermatol* 2021;60(8):956-963. <https://doi.org/10.1111/ijd.15632>.
12. **Droesch C, Do MH, DeSancho M et al.:** Livedoid and purpuric skin eruptions associated with coagulopathy in severe COVID-19. *JAMA Dermatol* 2020;156(9):1-3. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2800>.
13. **Cappel JA, Wetter DA:** Clinical characteristics, etiologic associations, laboratory findings, treatment, and proposal of diagnostic criteria of pernio (chilblains) in a series of 104 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2011. *Mayo Clin Proc* 2014;89(2):207-215. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.09.020>.
14. **Le Cleach L, Dousset L et al.:** Most chilblains observed during the COVID-19 outbreak occur in patients who are negative for COVID-19 on polymerase chain reaction and serology testing. *Br J Dermatol* 2020;183(5):866-874. <https://doi.org/10.1111/bjd.19377>.
15. **Khalil S, Hinds BR, Manalo IF et al.:** Livedo *reticularis* as a presenting sign of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAAD Case Rep* 2020;6(9):871-874. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2020.07.014>.
16. **Diorio C, Henrickson SE, Vella LA et al.:** Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020;130(11):5967-5975. <https://doi.org/10.1172/JCI140970>.
17. **Wambier CG, Vano Galván S, McCoy J et al.:** Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: the “Gabrin sign”. *J Am Acad Dermatol* 2020;83(2):680-682. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.079>.

El COVID-19 y los riñones

Fernando Arturo Reyes Marín

La pandemia por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 es una de las principales crisis humanitarias de la historia reciente, que ha puesto en evidencia la limitada capacidad de respuesta de muchos sistemas de salud ante situaciones extremas, ya que han colapsado ante la demanda de atención, incluso en los países con sistemas de salud de potencias económicas mundiales.¹

La enfermedad por COVID-19 es causada por el coronavirus SARS-CoV-2 y surgió en diciembre de 2019 en Wuhan, China.² Tras una rápida propagación, fue declarada pandemia global por la Organización Mundial de la Salud el 10 de marzo de 2020. Para el 6 de mayo de 2020 se habían reportado más de 3.5 millones de casos y más de 245 000 muertes en todo el mundo, y para abril de 2021 se reportaron 130 millones de personas afectadas y 2.84 millones de muertes en todo el mundo.³

Esta crisis supera los recursos sanitarios de nuestra sociedad, ha colapsado considerablemente la economía mundial y obligado a los gobiernos a invertir enormes cantidades de dinero para su rescate, sin mencionar el incalculable costo social y el sufrimiento de las familias de los pacientes afectados. En las últimas décadas nos hemos enfrentado, con éxito variable, a diversas epidemias, algunas causadas por otros tipos de coronavirus, como el SARS-CoV en 2002 y el MERS-CoV en 2012,⁴ y a pandemias como la de 2009, causada por el virus de la influenza A (H1N1), la cual ocasionó la muerte de 284 500 personas de todo el mundo.⁵

El COVID-19 cursa con una afectación eminentemente respiratoria y desencadena un síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en sus formas más graves,

aunque también se ha descrito afectación a nivel cardiaco, hematológico, digestivo, neurológico y renal.⁶

El presente capítulo refiere las alteraciones que el COVID-19 tiene en los riñones, que se conforman en tres partes: COVID-19 y lesión renal aguda (LRA), COVID-19 en la enfermedad renal crónica (ERC) —incluida la terapia dialítica— y COVID-19 en los pacientes con trasplante renal.

COVID-19 Y LESIÓN RENAL AGUDA

Si bien la frecuencia de la LRA en los pacientes hospitalizados oscila entre 0.5 y 25%, según la literatura, en las unidades de cuidados intensivos (UCI) va de 50 a 60%.⁷⁻⁹ Al día de hoy se dispone de los datos reportados por algunos países acerca de la incidencia y las características reales de la afectación renal asociada a esta pandemia. De manera más concreta, no existe un consenso en cuanto a la verdadera incidencia de LRA en los pacientes con COVID-19, sino que depende de las series revisadas en China, Italia, España y EUA, por citar algunos países importantes que han descrito la frecuencia de la LRA y el COVID-19 entre 20 y 40%, que en la UCI alcanza 85%.⁸⁻¹⁰

Aunque ya se ha descrito como un factor asociado a mayor mortalidad,^{9,10} la fisiopatología de la LRA en los pacientes con COVID-19 es también hoy en día objeto de estudio. Se ha descrito afectación directa del SARS-CoV-2 a nivel de las células renales⁸⁻¹¹ y daño renal secundario a la disfunción de otros órganos, microangiopatía trombotica y a otros factores sistémicos más clásicos, como la hipoperfusión, la sepsis y la rabiomiólisis.^{12,13}

Se han descrito varios mecanismos fisiopatológicos de LRA en el COVID-19. En un estudio se informó que 11% de los pacientes con COVID presentaron fiebre, náuseas, vómito acompañado de diarrea con insuficiencia cardiaca, miocarditis —que provocó bajo gasto cardiaco—, hipoperfusión renal prolongada y disminución de la filtración glomerular con presencia de LRA.¹⁴

La liberación de citocinas secundaria a la respuesta inflamatoria desencadenada por el SARS-CoV-2 provoca la tormenta de citocinas, la cual afecta todo el organismo y en los riñones provoca daño endotelial e inflamación de los glomerulos y los túbulos, así como el intersticio renal, lo cual favorece la presencia de LRA.¹⁵

En 19.3% de los pacientes reportados con COVID-19 se presentó rabiomiólisis; no es muy clara su fisiopatología, pero se presentó lesión directa en el músculo estriado por el SARS-CoV-2, aunada a la administración de medio de contraste, lo cual potenció la lesión renal aguda.¹⁶

Por otra parte, en una serie de 27 autopsias¹⁷ se demostró un efecto citopático del SARS-CoV-2 en los riñones; en la inmunofluorescencia se encontraron frag-

mentos del virus en los glomérulos, los túbulos, el intersticio y el mesangio renal, pero una preferencia por los glomérulos. Los estudios histopatológicos de autopsias inmediatas a la muerte de los pacientes demostraron este efecto citopático, mediado por los CD68, los macrófagos intersticiales y la fracción del complemento C5b-9. El principal hallazgo histopatológico en estas biopsias de riñón por autopsia fue la necrosis tubular aguda.¹⁷

Se ha reportado la presencia de proteinuria en 34 a 69% de los casos durante el desarrollo de las lesiones renales y 50% de hematuria; en algunos casos incluso se reportó proteinuria masiva como expresión de glomerulopatía colapsante, una variedad de la glomerulosclerosis focal y segmentaria descubierta en los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana; se apreciaron infartos en los riñones y vasculitis pauciinmunitaria.^{18,19}

El eje corazón-riñón es muy importante para el buen funcionamiento del organismo humano; cuando se presenta lesión miocárdica aguda severa por el SARS-CoV-2, sea directa e indirectamente, producirá un bajo gasto cardiaco, hipoperfusión renal, aunque el riñón esté completamente sano o el paciente no tenga daño renal previo, lo cual provocará LRA, denominado síndrome cardiorrenal tipo I.

La endotelitis, la lesión vascular sistémica, la insuficiencia cardiaca aguda, la coagulación intravascular diseminada junto con la tormenta de citocinas, la sepsis, el choque séptico y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda con requerimiento de ventilación mecánica se conjugan y se potencian para dañar a todos los órganos y aparatos; el riñón no se escapa a los mecanismos de lesión tubular aguda severa, contribuyendo a una elevada morbimortalidad.^{20,21}

En cuanto a los pacientes con COVID-19 y LRA con requerimiento de terapia dialítica con hemodiálisis o alguna de sus variantes en la UCI, tanto la incidencia como la mortalidad son mayores. En un estudio grande de las UCI de 67 centros hospitalarios de EUA,²² se incluyeron 3 099 pacientes con COVID-19, de los cuales 637 (20.6%) presentaron LRA con requerimiento de terapia con hemodiálisis y 350 (50.9%) murieron dentro de los primeros 28 días de internamiento. Los principales factores de riesgo fueron obesidad, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, concentración elevada en suero de los marcadores inflamatorios, raza blanca y mayor hipoxemia durante el internamiento. Los factores de predicción de mortalidad fueron mayor edad, oliguria y mayor requerimiento de estancia en la UCI. De los pacientes que presentaron LRA y requirieron hemodiálisis, 40% fueron egresados de la UCI y del hospital, y se encontraban en hemodiálisis.

En marzo de 2021 se publicó un estudio observacional multicéntrico²³ que se hizo en México, que analizó una serie de 85 pacientes con COVID-19 y biopsia renal *post mortem*, y evaluó la asociación de la gravedad de la LRA con los hallazgos encontrados en la biopsia renal. La edad promedio fue de 59 años, con 69% de hombres y 31% de mujeres, con un índice de masa corporal de 29 kg/m²,

antecedentes de diabetes mellitus (51%) e hipertensión arterial sistémica (46%). A 98% de los pacientes se les administró anticoagulación, 66% recibieron esteroides y 35% medicamentos potencialmente nefrotóxicos (antivirales, antibióticos aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos y colistina). Los reportes de los hallazgos histopatológicos fueron glomerulosclerosis focal y segmentaria (29%), nefropatía diabética (27%) y aterosclerosis (81%). La lesión tubular aguda grados 2 y 3 se observó en 49% de los casos, las características histológicas no se asociaron a la gravedad de la LRA. Sin embargo, el hallazgo de los corpúsculos pigmentosos (*pigment casts*) descritos en los reportes histopatológicos se asoció a una baja recuperación de la función renal (razón de momios 0.07, intervalo de confianza de 0.01 a 0.77). Los hallazgos en la histopatología renal se asociaron a la comorbilidad que presentaban los pacientes.

Finalmente, son varios los medicamentos que recibe un paciente hospitalizado durante el desarrollo del COVID-19: lopinavir, ritonavir, cloroquina, hidroxicloquina, remdesivir, tenofovir y antibióticos diversos, los cuales producen efectos adversos en algún momento del tratamiento y dañan los riñones.²⁴

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y COVID-19

Los estudios de COVID-19 y enfermedad renal preexistente son pocos y la mayoría provienen de Wuhan, China, país donde se originó la pandemia.^{25,26} Los reportes de dicha ciudad indicaron que los pacientes en unidades de hemodiálisis fueron susceptibles a un mayor contagio por SARS-CoV-2 y, en consecuencia, a una mayor morbimortalidad. Los resultados de un estudio en China demostraron que los pacientes que presentaron enfermedad renal crónica y son infectados por SARS-CoV-2 tienen entre 15 y 18 veces más riesgo de ser más contagiosos, presentar neumonía, ingresar en la UCI y sufrir una mayor mortalidad, en comparación con los pacientes sin ERC y COVID-19.^{27,28}

En cuanto a la terapia dialítica con diálisis peritoneal (DP), en una unidad de DP de la provincia de Sichuan, en China,²⁹ de un total de 2 580 pacientes con ERC, 13.6% (348) recibieron DP. Se implementó un programa que consistió en aislar a todos los pacientes en su casa, realizarles visitas por internet y consulta virtual, tanto por parte del médico como del personal de enfermería; y detectar cualquier síntoma conocido de COVID-19, como fiebre, tos, rinorrea, dolor faríngeo, astenia, adinamia, náuseas, vómito, diarrea, disnea y saturación < 90% de oxígeno, y reportarlo inmediatamente a la unidad de diálisis, así como la prescripción de tres a cuatro recambios al día con bolsas de 2 L a 1.5% o bien con la DP automatizada, así como un reporte de al menos tres veces por semana del personal médico y de enfermería. Con dicho programa se logró disminuir la inciden-

cia o número de nuevos casos de COVID-19 a menos de 10% y tener un buen control de los pacientes con DP.

En México, en marzo de 2020, a propuesta de un grupo de médicos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”³⁰ se publicó un estudio con dos algoritmos que proponían paso por paso qué hacer con los pacientes a partir de su llegada a la unidad de hemodiálisis, además del chequeo de los síntomas por COVID-19. Si el paciente era sospechoso, era aislado y se procedía a administrarle la hemodiálisis a 2 m de distancia de los médicos, los enfermeros y los pacientes. A los casos confirmados de COVID-19 se les proporcionó la hemodiálisis en la noche, es decir, en el último turno. En otros hospitales, durante el segundo semestre de 2020 y principios de 2021, se colocaron dos o tres máquinas de hemodiálisis portátiles en el piso de pacientes con COVID-19 que requirieran hemodiálisis y desde la cama en hospitalización se les administraba la hemodiálisis; si bien este último procedimiento ha sido el mejor, no en todos los hospitales públicos se cuenta con máquinas portátiles; en las unidades de hemodiálisis privadas tuvieron que aislar cubículos o pisos completos para tratar a los pacientes con hemodiálisis crónica y COVID-19.

En la casuística del Hospital Universitario en Columbia, Nueva York,³¹ se presentaron dos grupos de pacientes: 59 pacientes en DP y 57 en hemodiálisis, con una edad promedio de 63 años e hipertensión arterial como principal comorbilidad (98%), seguida de diabetes mellitus (69%). Los pacientes que presentaron mortalidad tuvieron más edad que los que no murieron, 75 y 62 años, respectivamente. Como sintomatología presentaron fiebre (49%) y tos (39%); 31% de los pacientes murieron seis días después de estar hospitalizados con lesiones pulmonares severas, de los cuales 75% requirieron intubación y ventilación mecánica. El resto de los pacientes que no murieron fueron dados de alta ocho días después de ingresados. Los marcadores de inflamación, como la proteína C reactiva y la ferritina, fueron más elevados en los pacientes que murieron, en comparación con los que no murieron.

La conclusión del estudio es que la morbimortalidad fue más elevada en los pacientes con ERC y terapia dialítica, tanto en la DP como en la hemodiálisis, con edad > 65 años y comorbilidades, como hipertensión arterial y diabetes mellitus. La población con ERC, DP y hemodiálisis fue más vulnerable al contagio y la morbimortalidad que la población general sin ERC.

En un metaanálisis de las alteraciones renales en el COVID-19³² se incluyeron 22 estudios de cohorte observacionales. Contó con 17 391 pacientes con COVID-19, en los que la prevalencia de enfermedad renal crónica preexistente en alguna de sus fases (de 1 a 4) fue de 5.2% y la de enfermedad renal crónica etapa 5 fue de 2.3%. El seguimiento fue de 2 a 28 días, y se reportó que la principal alteración electrolítica fue la hipercalcemia (12.5%), además de LRA (11%) y requerimiento de terapia renal de reemplazo (6.8%) (hemodiálisis o terapias continuas)

Cuadro 19-1. Complicaciones renales y COVID-19. Frecuencia de las alteraciones renales en los pacientes sin enfermedad renal previa y con enfermedad renal crónica preexistente³²

Complicación	(Porcentaje (%))
Lesión renal aguda	De 11 a 20
Enfermedad renal crónica (agudización)	5.2
Enfermedad renal crónica en terapia dialítica	2.3
Proteinuria	De 34 a 69
Hematuria	50
Enfermedad glomerular	10
Rabdomiólisis	19.3
Hipercalemia	12.5
Inicio de terapia renal de reemplazo	6.8

(cuadro 19-1). En un subgrupo de pacientes de EUA con ERC preexistente se presentó la agudización con mayor frecuencia.

Los pacientes con ERC en algunas de sus fases (de 1 a 4) que aún no requieren terapia dialítica, así como los pacientes en terapia dialítica en DP o en hemodiálisis, requieren un monitoreo más frecuente y estrecho, debido a la elevada morbimortalidad que desarrollan, además de que se consideran una población muy vulnerable para sufrir infección por SARS-CoV-2.

La Sociedad Internacional de Diálisis Peritoneal ha propuesto para un futuro no muy lejano hacer una recopilación de todos los estudios de casuística de países que tienen diálisis peritoneal y sus resultados, ya que no hay unas guías de cómo tratar a los pacientes en diálisis peritoneal, sólo lo que ya se comentó al inicio de esta parte de ERC y COVID-19. Con base en estos estudios se podrán sacar conclusiones del manejo de la DP y COVID-19; sin embargo, sólo es una propuesta, y por ahora no hay nada formal al respecto.

TRASPLANTE RENAL Y COVID-19

Los pacientes con trasplante renal representan a una población vulnerable, dado que la terapia inmunosupresora como parte de su tratamiento suprime la respuesta inmunitaria ante el SARS-CoV-2 y los hace más susceptibles a contagiarse; sin embargo, la *Food and Drug Administration* aprobó en 2020 el uso de tacrolimus, micofenolato de mofetilo y sirolimus como medicamentos contra el coronavirus, ya que se demostró su utilidad por el efecto antiinflamatorio y contra la tormenta de citocinas que produce el COVID-19.³³

El panorama inicial de los pacientes con trasplante renal implicaba suspender o disminuir la dosis de inmunosupresores, bajo la sospecha de que podrían ser

más susceptibles a contraer más rápido el COVID-19. Sin embargo, los estudios de casuística de varios centros demostraron que sólo se disminuiría la dosis de los inmunosupresores a la mitad, con el objetivo de tratar el COVID-19 y de ser un tratamiento inmunosupresor.³⁴

Lubetzki y col.,³⁵ de la unidad de trasplantes, del Hospital Cornell de Nueva York, en EUA, reportaron un análisis retrospectivo de una serie de 73 casos de pacientes con trasplante de riñón. De los 73 pacientes analizados, 54 fueron positivos a COVID-19 y presentaron insuficiencia respiratoria aguda, 39 pacientes presentaron sintomatología moderada y requirieron hospitalización y 15 pacientes recibieron tratamiento en consulta externa; la mayoría de los pacientes hospitalizados fueron hombres hispanos con antecedentes de enfermedades cardiovasculares. En 46% de los pacientes hospitalizados la dosis de tacrolimus fue reducida y en 61% de los pacientes la dosis de micofenolato de mofetilo se suspendió. En ninguno de los pacientes ambulatorios evaluados por consulta externa se modificó la dosis de tacrolimus ni de micofenolato de mofetilo.

Los pacientes positivos a COVID-19 recibieron azitromicina y doxiciclina, así como hidroxiclороquina. Tres (8%) de los pacientes hospitalizados requirieron hemodiálisis, por la presencia de rechazo del injerto, y siete pacientes murieron. En este análisis retrospectivo de marzo de 2020 se hizo énfasis en el manejo temprano del paciente con trasplante y no todos requirieron la suspensión completa de inmunosupresores, y tampoco presentaron interacciones farmacológicas indeseables con los antibióticos que se les administraron.

En un reporte prospectivo de 41 pacientes en el centro de trasplantes del Hospital Presbiteriano de Nueva York,³⁶ 22 (54%) pacientes presentaron un resultado positivo para coronavirus; la principal sintomatología incluyó fiebre (80%), tos (56%) y disnea (46%); 13 pacientes (32%) requirieron hospitalización durante un rango de 1 a 16 días y una mediana de ocho días; 23 pacientes (56%) tuvieron resolución en 12 días, y estos pacientes no requirieron hospitalización. El principal hallazgo en los exámenes de laboratorio fue la elevación de la creatinina en suero a 2 mg/dL, sin requerir terapia dialítica y sin resolución con tratamiento médico. Los dos grupos de pacientes con trasplante internados y no internados tuvieron un curso clínico favorable, y no hubo necesidad de suspender el tratamiento inmunosupresor, el cual sólo se modificó mediante disminución de la dosis a 50%.

En Reino Unido, en marzo de 2020 Debasish y col.³⁷ reportaron siete casos de pacientes trasplantados de riñón e infectados por SARS-CoV-2, con una edad promedio de 49 años. Los pacientes tenían tres meses de haber recibido un trasplante de riñón; tres fueron mujeres y cuatro fueron hombres, de los cuales cuatro pacientes requirieron asistencia en la unidad de cuidados intensivos y los otros tres fueron tratados de manera ambulatoria; dos pacientes tenían diabetes; la presentación clínica incluyó fiebre, disnea, astenia y adinamia, y en el momento del

ingreso hospitalario presentaban linfopenia y concentraciones muy elevadas de dímero D, ferritina y proteína C reactiva. Los esquemas de inmunosupresión con tacrolimus o sirolimus por vía oral, micofenolato de mofetilo y prednisona se redujeron a la mitad de la dosis; la evolución hospitalaria fue favorable, seis pacientes se recuperaron y uno murió .

El reporte del Consorcio Internacional de Trasplante, o estudio TANFO,³⁸ mostró los resultados de 12 centros de trasplante renal en EUA, Italia y España, de pacientes con trasplante de riñón e infectados con SARS-CoV-2. De 9 845 pacientes con trasplante de riñón, 144 pacientes se infectaron con SARS-CoV-2 durante un periodo de nueve semanas de estudio, de los cuales 66% eran hombres con una edad promedio de 60 años, 40% eran hispanos y 25% eran de raza negra. Las comorbilidades fueron hipertensión arterial (95%), diabetes (52%), obesidad (49%) y alteraciones cardiovasculares (28%) y pulmonares (19%). El tratamiento médico incluyó la suspensión de la inmunosupresión (55%) y la administración de hidroxicloroquina (71%), antibióticos (74%), tocilizumab (13%) y fármacos antivirales (14%). Como complicaciones, 52% de los pacientes presentaron LRA y 29% requirieron intubación y ventilación asistida, con una mortalidad de 32%. Los 46 pacientes que murieron fueron mayores de 65 años de edad y presentaron linfopenia, más baja tasa de filtración glomerular y elevadas concentraciones en suero de deshidrogenasa láctica mayor, procalcitonina e interleucina 6. En el estudio TANGO los pacientes con trasplante de riñón con COVID-19, más baja tasa de filtración glomerular, LRA, mayor edad y concentraciones de marcadores inflamatorios en suero fueron los que tuvieron mayor mortalidad.

En la reciente revisión y actualización³⁹ del comportamiento clínico de los pacientes con trasplante renal y COVID-19 en la base de datos de Pubmed se encontraron diversos estudios clínicos que resumen las características clínicas de estos pacientes: posibilidades muy altas de infección por la administración de medicamentos inmunosupresores durante un largo tiempo, comorbilidades —principalmente hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y obesidad— y la consideración de ser una población definitivamente vulnerable. La mayoría de los estudios publicados son series de análisis retrospectivos, en las que la sintomatología es muy similar a la observada en la población general, como son fiebre y tos. La mayoría de los pacientes con trasplante de riñón y COVID-19 pueden ser tratados de manera ambulatoria. Los pacientes que presentan sintomatología moderada con disnea y desaturación de oxígeno pueden ser hospitalizados; sin embargo, los que requieren permanencia en la UCI, ventilación mecánica, hemodiálisis o alguna de sus variantes —como hemofiltración o hemodiafiltración—, elevadas concentraciones en suero de dímero D, ferritina y proteína C, linfopenia, deshidrogenasa láctica y hallazgos radiográficos de neumonía son los pacientes que presentan una mayor morbimortalidad hospitalaria. El tratamiento con medicamentos antivirales no ha sido diferente al usado en la población sin

trasplante, en los diferentes estudios. En cuanto a la inmunosupresión, en algunos pacientes se suspendió, sobre todo al inicio de la pandemia entre marzo y mayo de 2020; más adelante se ajustó la dosis de los inmunosupresores a la mitad de la dosis, pero no se suspendió, y actualmente se sugiere individualizar a cada paciente con trasplante de riñón y COVID-19. Habrá pacientes ambulatorios que continúen con las dosis habituales de inmunosupresión, pacientes hospitalizados a quienes se les disminuya la dosis a 50% y pacientes graves en la UCI con ventilación asistida a quienes se les tenga que suspender la inmunosupresión.

Un metaanálisis publicado en 2021⁴⁰ recopiló los estudios de pacientes con trasplante de órganos sólidos y COVID-19, de enero a octubre de 2020, y reportó las características clínicas de los pacientes con trasplante de riñón (1 500), hígado (505), corazón (141) y pulmón (97). La sintomatología más frecuente fue tos y fiebre en 70.2 y 63.8%, respectivamente. Hasta 81% de los pacientes requirieron hospitalización, durante la cual los medicamentos inmunosupresores fueron disminuidos 76.2%. La hidroxiclороquina y los antagonistas de la interleucina 6 se administraron en 59.5 y 14.9%, respectivamente. Sólo una minoría de los pacientes recibieron remdesivir y plasma convaleciente; 29% de los pacientes requirieron UCI y la mortalidad fue de 18.6%.

El análisis de todos estos estudios muestra una elevada incidencia de hospitalización de los pacientes con trasplante de órganos sólidos, así como tratamiento médico en hospitalización y en la UCI, o bien del manejo de la inmunosupresión.

Habrà que esperar a tener más estudios prospectivos que valoren qué es lo más conveniente para los pacientes con trasplante renal, de órganos sólidos y COVID-19 en cuanto a la inmunosupresión.

Finalmente, los pacientes con ERC preexistente en algunas de sus etapas (de 1 a 4) o en terapia dialítica (etapa 5) que se encuentran en hemodiálisis o diálisis peritoneal con algunas de sus variantes deben ser considerados como población muy vulnerable, ya que sufren inmunodepresión por la enfermedad en sí misma o por los medicamentos inmunosupresores que reciben los pacientes con trasplante renal. Deben contar con un monitoreo cuidadoso, ya que un contagio con SARS-CoV-2 eleva la morbimortalidad y el número de complicaciones.

En el momento de escribir este capítulo estaba abierta una esperanza importante, gracias a la vacunación contra el COVID-19, dado que países como Israel han vacunado a 60% de su población y han tenido una disminución importante del número de contagios.⁴¹ Asimismo, EUA ha vacunado a una proporción importante de su población, e incluso en México cada día hay un mayor número de personas vacunadas.

REFERENCIAS

1. Tanne JH, Hayasaki E, Zastrow M *et al.* COVID-19: how doctors and healthcare systems

- are tackling coronavirus worldwide. *BMJ* 2020;368:1090-1099. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1090>.
2. World Health Organization: *Pneumonia of unknown cause-China*. WHO, 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumoniaof-unknown-cause-china/en> World Health Organization. *Coronavirus disease (COVID-2019). Situation reports*. WHO, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports/>.
 3. **Wang D, Hu B, Hu C et al.**: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 4. **Huang C, Wang Y, Li X et al.**: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\):30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20):30183-5).
 5. **Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al.**: Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
 6. **Zhao YM, Shang YM, Song WB**: Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19. *EClinicalMedicine* 2020;25:100463. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>.
 7. **Hirsch JS, Ng JH, Ross DW**: Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020;98:209-218. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>.
 8. **Peerapornratana S, Manrique Caballero CL, Gómez H et al.**: Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int* 2020;96:20-35. <https://DOI.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>.
 9. **Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al.**: Baseline characteristics and outcomes of 1 591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020;21:1-16. <https://DOI.org/10.1001/jama.2020.5394>.
 10. **Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M et al.**: COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region-case series. *N Engl J Med* 2020;382:2012-2022. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.
 11. **Su H, Yang M, Wan C et al.**: Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020;98:219-227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
 12. **Ronco C, Reis T**: Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:308-310. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.
 13. **Battle D, Soler MJ, Sparks MA et al.**: Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol* 2020;31:1380-1383. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>.
 14. **Chu KH, TsangWK, Tang CS et al.**: Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005;67:698-705. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67130>.
 15. **Cheng Y, Luo R, Wang K et al.**: Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97:829-838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
 16. **Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT et al.**: Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020;383:590-592. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2011400>.
 17. **Xu Z, Shi L, Wang Y et al.**: Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 2020;8:420-422. [https://DOI.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://DOI.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
 18. **Larsen CP, Bourne TD, Wilson JD et al.**: Collapsing glomerulopathy in a patient with co-

- ronavirus disease 2019 (COVID-19). *Kidney Int* 2020;5:935-939. <https://doi.org/10.1016/j.kir.2020.04.002>.
19. **Post A, den Deurwaarder ESG, Bakker SJL et al.**: Kidney infarction in patients with COVID-19. *Am J Kidney Dis* 2020;76(3):431-435. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.004>.
 20. **Tang N, Li D, Wang X et al.**: Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-847. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
 21. **Kitchen CS**: Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;20:240-246. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.240>.
 22. **Gupta S, Coca SG, Chan L et al.**: AKI treated with renal replacement therapy in critically ill patients with COVID-19. *JASN* 2021;32:161-176. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020060897>.
 23. **Rivero J, Merino López M, Olmedo R et al.**: Association between postmortem kidney biopsy findings and acute kidney injury from patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *CJASN* 2021;16:1-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.16281020>.
 24. **Izzedine H, Jhaveri KD, Perazella MA**: COVID-19 therapeutic options for patients with kidney disease. *Kidney Int* 2020;97:1297-1298. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.015>.
 25. **Cheng Y, Luo R, Wang K et al.**: Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97:829-838. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
 26. **Wang D, Hu B, Hu C et al.**: Clinical characteristics of 138 hospitalised patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:36:1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 27. **Chen T, Wu D, Chen H et al.**: Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019; retrospective study. *BMJ* 2020;368:m1091. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
 28. **Zhou F, Yu T, Du R et al.**: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 29. **Chen J, Yin L, Chen X et al.**: Management of peritoneal dialysis under COVID-19: the experience in Sichuan Province People's Hospital, China. *Peritoneal Dial Int* 2021;41:42-48. <https://doi.org/10.1177/0896860820935298>.
 30. **Vega Vega O, Arvizu Hernández M, Domínguez Cherit JG et al.**: Prevención y control de la infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) en unidades de hemodiálisis. *Salud Pùb Méx* 2020;62:341-347. <https://DOI.org/10.21149/11330>.
 31. **Ferrey AJ, Choi G, Hanna RM et al.**: A case of novel coronavirus disease 19 in a chronic hemodialysis patient presenting with gastroenteritis and developing severe pulmonary disease. *Am J Nephrol* 2020;51:337-342. <https://doi.org/10.1159/000507417>.
 32. **Kunutsor SK, Laukkanen JA**: Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med* 2020;52:345-353. <https://DOI.org/10.1080/07853890.2020.1790643>.
 33. **Zhang H, Chen Y, Yuan Q et al.**: Identification of kidney transplant recipients with coronavirus disease 2019. *Eur Urol* 2020;77:742-747. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.030>.
 34. The Columbia University Kidney Transplant Program: Early description of coronavirus-2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *JASN* 2020;31:1150-1156.

- <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030375>.
35. **Lubetzky M, Aull MJ, Craig Schapiro R et al.**: Kidney allograft recipients, immunosuppression and coronavirus disease-2019: a report of consecutive cases from a New York City transplant center. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1250-1261. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa154>.
 36. **Husain SA, Dube G, Morris H et al.**: Early outcomes of outpatient management of kidney transplant recipients with coronavirus disease 2019. *CJASN* 2020;15:1174-1178. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa154>.
 37. **Banerjee D, Popoola J, Shah S et al.**: COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2020;97:1076-1082. <https://DOI.org/10.1016/j.kint.2020.03.018>.
 38. **Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y et al.**: COVID-19 and kidney transplantation: results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant* 2020;20:3140-3148. <https://DOI.org/10.1111/ajt.16185>.
 39. **González J, Ciancio G**: Early experience with COVID-19 in kidney transplantation recipients: update and review. *Int Braz J Urol* 2020;46(Suppl.1):145-155. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S114>.
 40. **Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A et al.**: COVID-19 in solid organ transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplant Rev* 2021; 35:100588. <https://DOI.org/10.1016/j.trre.2020.100588>.
 41. **Dagan N, Barda N, Kepten E et al.**: BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* 2021;384:1412-1423. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101765>.

Urología y la pandemia por COVID-19

*Francisco Tomás Rodríguez Covarrubias,
Cristian Axel Hernández Gaytán*

La urología se ha caracterizado por ser una subespecialidad activa, dinámica y diligente, ya que su atención involucra tanto padecimientos oncológicos como no oncológicos, así como el tratamiento médico-quirúrgico de las diversas enfermedades del sistema genitourinario.¹

La pandemia que acontece hoy en día se originó en la provincia de Hubei en Wuhan, China, en diciembre de 2019, donde se describieron una serie de casos de neumonía en 2 761 personas en un mercado local de mariscos, causando un total de 80 muertes.

Este nuevo virus se propagó por todo el planeta, por lo que el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró una nueva pandemia.^{2,3} En el último año el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) y su enfermedad (COVID-19) se convirtieron en un fenómeno epidemiológico que ha sobrepasado los sistemas de salud a nivel mundial.⁴

IMPACTO GLOBAL

Las diversas autoridades y los sistemas de salud tomaron decisiones sin precedentes para intentar contener la propagación del SARS-CoV-2 y enfrentar a los pacientes con sospecha de COVID-19 con diferentes medidas de protección para el personal de salud.^{5,6} Las medidas de control incluyeron los cierres fronterizos, la detección temprana de casos mediante la toma de temperatura, los síntomas

generales y respiratorios, los cuestionarios de salud y la recomendación de no viajar por parte de los Centros de Control de Enfermedades y Prevención, de EUA.⁷

Asimismo, el Servicio Nacional de Salud de Inglaterra decidió el 15 de abril de 2020 suspender todas las cirugías electivas no urgentes y evacuar de los hospitales a los pacientes que pudieran recuperarse en casa, con el fin de expandir la capacidad hospitalaria al máximo para la atención de la pandemia.⁸ El aumento masivo de casos no sólo ha sobrepasado a los sistemas de salud, sino que también se ha relacionado con la fatiga crónica o *burnout* del personal de salud, junto con un aumento del riesgo de infección por exposición.⁹

Por otra parte, la mayor preocupación de los gobiernos y los sistemas de salud a nivel mundial es la incertidumbre respecto a la duración de la pandemia y sus secuelas médicas y económicas.¹⁰

Es de relevancia mencionar que la actual pandemia ha puesto en pausa la investigación clínica en temas distintos, afectando a un sinnúmero de ensayos clínicos, lo cual podría tener un impacto en los resultados finales de diversos proyectos.¹¹

Fisiopatología del tracto urinario

La enfermedad por COVID-19 se manifiesta como una afección respiratoria aguda con neumonía alveolar e intersticial con afectación multisistémica en órganos como los riñones, el corazón, el tracto digestivo y el sistema nervioso, así como una elevación característica de las citocinas inflamatorias, como las interleucinas 2, 7 y 10, el factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófago 1a y el factor de necrosis tumoral alfa.¹²

El SARS-CoV-2 tiene una proteína espiculada con estructura tridimensional que se caracteriza por su alta afinidad a los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en los seres humanos.

En este contexto, las células humanas que expresan ACE2 podrían actuar como blanco del SARS-CoV-2, permitiendo su rápida entrada, multiplicación, propagación y patogénesis.¹³ Asimismo, se ha encontrado que los órganos con alto riesgo de invasión viral son el corazón, el hígado, el esófago, la vejiga y los riñones, especialmente en el túbulo contorneado proximal, lo cual podría explicar la lesión renal aguda presente hasta en 29% de los pacientes con COVID-19.^{13,14} Es relevante destacar que los pacientes que desarrollan lesión renal aguda pueden tener índices de mortalidad de hasta 90%.¹⁴ Al mismo tiempo, en un estudio realizado en China se reportó que en los pacientes recuperados de COVID-19 se logró aislar el RNA viral en la orina, incluso después de un hisopado nasofaríngeo negativo.¹⁵

IMPACTO EN LA UROLOGÍA GENERAL

Con el notable incremento de casos por COVID-19 y su trascendencia económica, social y política, es imprescindible que los profesionales de la salud se adapten a la emergencia sanitaria.¹⁶ Al igual que muchas otras especialidades, la urología se ha visto afectada por esta pandemia, debido a la necesidad hospitalaria de priorizar la atención de los pacientes con COVID-19 en los servicios de urgencias, obligando a realizar únicamente cirugías urgentes y solucionar los casos de pacientes urooncológicos impostergables. Por todo ello, es de vital importancia conocer las recomendaciones emitidas por los organismos representantes de la urología en el mundo para seleccionar adecuadamente las cirugías o los procedimientos en los pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19, priorizar a los pacientes no infectados por COVID-19 que tengan alguna indicación urgente para un procedimiento —tanto por razones oncológicas como no oncológicas— e identificar a los pacientes que de manera electiva podrían ser tratados mediante un procedimiento diferido.^{17,18}

En México, de forma casi inmediata después de la declaración mundial de la pandemia, surgieron líderes de diversos institutos nacionales y hospitales de alta especialidad que emitieron recomendaciones respecto a la atención de los diferentes escenarios prioritarios de la atención urológica de acuerdo con el nivel de crisis de la pandemia en cada región y la urgencia de cada padecimiento.¹⁹

Manejo propuesto de las urgencias urológicas no oncológicas en la pandemia por COVID-19

Ya que muchos hospitales tuvieron que dedicarse de forma casi exclusiva al tratamiento de pacientes con COVID-19, muchas actividades urológicas se vieron limitadas a los procedimientos urgentes. Por el contrario, los procedimientos electivos o no diferibles pudieron ser realizados en áreas con baja tasa de infección por SARS-CoV-2.²⁰ Los procedimientos urgentes no oncológicos que se ha recomendado realizar en urología en tiempos de la pandemia por COVID-19 fueron las derivaciones urinarias urgentes (colocación de nefrostomías o de catéteres doble “J”, o ambos), la colocación de sondas transuretrales y las cistostomías en caso de retención aguda de orina, la evacuación de coágulos o la terapia hemostática ante sangrado activo de origen vesical o prostático, la atención del trauma del tracto genitourinario, el tratamiento de la torsión testicular con un tiempo de evolución < 6 horas, el drenaje de absceso escrotal o gangrena de Fournier y priapismo de etiología isquémica.²¹ Las patologías mencionadas se consideran verdaderas urgencias urológicas y su desenlace depende del tiempo, por lo que la referencia

a un centro de atención especializada en urología es determinante para este grupo de pacientes.

MANEJO ONCOLÓGICO DURANTE LA PANDEMIA

En cuanto a las recomendaciones generales, los servicios de urología de todo el mundo establecieron pautas para los adecuados manejo y estratificación de los pacientes con padecimientos urooncológicos, incluyendo la referencia oportuna a otros centros en el caso de que el hospital tratante brindara atención exclusiva para COVID-19. Por otro lado, en los hospitales de atención híbrida se establecieron protocolos estrictos con el fin de priorizar a los pacientes con neoplasias de alto riesgo.¹⁸

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es la neoplasia no cutánea más común en el mundo occidental; por sí solo representa uno de cada cinco nuevos diagnósticos de cáncer.²² La recomendación general en tiempos de pandemia es la prudencia para la evaluación del APE (incluyendo estudios de imagen y biopsia) hasta que el riesgo de infección por COVID-19 en la región esté bajo control.

En cuanto al cáncer de próstata localizado de bajo riesgo oncológico (*National Comprehensive Cancer Network*),²³ la estrategia recomendada es la vigilancia activa. Aquellos que sean candidatos a terapia focal pueden ser diferidos hasta el control de la pandemia.²⁴ En los pacientes con riesgo intermedio el diferimiento del tratamiento no se ha asociado significativamente a un mayor riesgo de recurrencia clínica o bioquímica. El retraso del tratamiento, desde la biopsia hasta la prostatectomía radical, tiene un impacto negativo en los pacientes con alto riesgo oncológico cuando la cirugía se pospone más de 12 meses, en quienes incrementa la posibilidad de recurrencia bioquímica y clínica (razón de momios 1.05 y riesgo relativo 1.06; $p = 0.0001$).²⁵ En caso de administrar la hormonoterapia antes (neoadyuvante) de la radioterapia, ésta se puede prolongar más de tres meses, especialmente en los pacientes de alto riesgo.²⁶

En un contexto diferente se debe considerar a los pacientes con cáncer de próstata metastásico, en los que es recomendable iniciar el tratamiento sistémico, priorizando las terapias modernas contra el receptor de andrógenos sobre la quimioterapia y considerando la posibilidad de diferir esta última en los pacientes con mayor vulnerabilidad ante la infección por SARS-CoV2, tratando de reducir el número de ciclos al tiempo que se procura prolongar la duración de cada uno.²⁷

Cáncer de vejiga

El cáncer de vejiga fue la novena causa de malignidad a nivel mundial en 2012, con 430 000 nuevos casos. Su alta prevalencia, junto con las elevadas tasas de recurrencia y progresión a pesar de la terapia local, lo convierten en un problema de salud pública.²⁸ En México corresponde a 14.4% de los cánceres genitourinarios. Aproximadamente 75% de los pacientes se presentan con tumores no invasores del músculo y 25% con tumores invasores del músculo con recurrencia y progresión de 50 y 70%, respectivamente.²⁹

El cáncer de vejiga no invasor de músculo de bajo grado es una enfermedad relativamente indolente, con una mortalidad de cáncer específica a largo plazo de 1 a 2%. Dicha entidad representa un mínimo riesgo de progresión, con incremento de la supervivencia libre de enfermedad, por lo que la recomendación general es diferir las cistoscopias y las resecciones transuretrales de vejiga de seguimiento, así como la vigilancia activa para el seguimiento de estos pacientes en el contexto de la pandemia por COVID-19. En el cáncer de vejiga no invasor de músculo de alto grado la progresión/metástasis ocurre en entre 15 y 40%, y cerca de 10 a 20% de los pacientes podrían fallecer por cáncer de vejiga, por lo que en estos casos la recomendación general es la inducción con inmunoterapia intravesical con el bacilo de Calmette-Guérin y un curso de terapia de mantenimiento como primera línea de tratamiento, optando por la cistectomía radical en los casos de tumores de alto riesgo, siempre que el paciente tenga bajo riesgo para COVID-19 y si las condiciones hospitalarias lo permiten.³⁰

Respecto al cáncer de vejiga invasor de músculo la recomendación es no retrasar la cistectomía radical más de 12 semanas, puesto que se incrementa la tasa de progresión a un estadio patológico más alto y se reduce la supervivencia global, así como la supervivencia libre de progresión. En cuestión del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se debe valorar el riesgo-beneficio de toxicidad de manera individualizada.³¹

Cáncer renal

El carcinoma de células renales (CCR) representa la sexta causa de cáncer a nivel mundial, con cerca de 5% de los diagnósticos oncológicos.³² El CCR es una causa importante de morbimortalidad, por lo que ante la emergente pandemia surgieron diversas recomendaciones respecto a su manejo.

Para el manejo de tumores renales pequeños (< 4 cm) en tiempos de COVID-19 la vigilancia activa es una opción segura por periodos de hasta cinco años. Para los tumores T1b (de 4 a 7 cm) o T2 (> 7 cm) el tratamiento puede ser retrasado hasta la resolución de la pandemia o un máximo de tres a seis meses.

En caso de que haya evidencia de un crecimiento tumoral acelerado que amerite tratamiento, éste debe tener prioridad.^{24,33,34}

En los últimos cinco años el tratamiento del CCR metastásico ha evolucionado considerablemente, resultando en múltiples opciones terapéuticas aprobadas. Durante la pandemia por COVID-19 se recomienda que los pacientes con tumores localmente avanzados, sintomáticos, con invasión a la vena cava o renal, invasión retroperitoneal extensa (cT3) o con alto riesgo de progresión oncológica sean tratados de manera prioritaria.³⁵ En los pacientes con CCR metastásico la terapia sistémica debe ser el tratamiento de elección, en comparación con la nefrectomía citorreductiva, especialmente en ausencia de síntomas.^{24,36}

Cáncer testicular

Los tumores testiculares incluyen diversas estirpes histológicas, pero las más comunes son las germinales. Representan 1% de las neoplasias en el hombre y 5% de los tumores urológicos, con 3 a 10 casos nuevos por cada 100 000 habitantes por año.³⁷

Hoy en día la información respecto al impacto que tiene el retraso del tratamiento de estos tumores y sus repercusiones en términos de supervivencia es limitada. El dogma urológico siempre ha sido realizar la orquiectomía por vía inguinal tan pronto como sea posible, incluso antes de 10 días después de la identificación de una masa testicular, con la subsecuente vigilancia en los pacientes en estadios clínicos tempranos.^{38,39}

Aunque tampoco existen datos suficientes respecto a los efectos del retraso del tratamiento con quimioterapia en los pacientes con tumores testiculares metastásicos de pronóstico oncológico intermedio y pobre, se aconseja que la reciban sin demora alguna.²⁴

TRASPLANTE RENAL

La Asociación Italiana de Trasplantes desarrolló un protocolo de donante renal, en el que se recomienda el hisopado para la detección de SARS-CoV-2 en las regiones endémicas o con antecedentes de viaje a un área con altos niveles de transmisión del virus. Asimismo, se recomienda diferir los trasplantes en las regiones de alta prevalencia.⁴⁰

El 17 de marzo de 2020 el Centro Nacional de Trasplantes emitió un comunicado urgente respecto a las recomendaciones al Subsistema Nacional de Trasplantes acerca de la infección asociada al SARS-CoV-2, en el que sugiere la sus-

pensión temporal de todos los programas de donación y trasplante de órganos y tejidos a nivel nacional hasta nuevo aviso, con el fin de evitar el riesgo de COVID-19 en los pacientes con inmunosupresión para contribuir a reducir la demanda de servicios hospitalarios a nivel nacional, considerando únicamente los casos de urgencia, como el trasplante de hígado, corazón, riñón y córnea de asignación prioritaria.⁴¹

El 11 de agosto de 2020 el Centro Nacional de Trasplantes emitió un nuevo comunicado referente al plan de reactivación de los programas de donación y trasplantes en el contexto de la pandemia por COVID-19 y poder dar respuesta a la incesante necesidad de atender a los pacientes en lista de espera de un órgano para ser trasplantados. El plan de reactivación consiste en la realización del hisopado para la detección de SARS-CoV-2 con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y tomografía de tórax en donantes fallecidos de pulmón, así como los donantes y los receptores de otros trasplantes.⁴²

En comparación con la población general, los pacientes con enfermedad renal crónica terminal poseen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas. Por ello los receptores de órganos tienen mayor riesgo de infección por COVID-19, además de que existen casos reportados de pacientes con trasplante renal con síntomas atípicos de esta infección.⁴³

ENDOUROLOGÍA

El tratamiento de la litiasis renoureteral en urología incluye desde el manejo conservador hasta una intervención inmediata de urgencia. Los procedimientos electivos se pueden dividir en esenciales y no esenciales, cuya diferencia radica en el incremento de resultados adversos si se retrasa el tratamiento quirúrgico.⁴⁴

Las recomendaciones del Colegio Americano de Cirujanos para realizar procedimientos electivos durante la pandemia incluyen el conocimiento de la transmisibilidad de la infección por SARS-CoV-2 en la región, la disponibilidad de los estudios de diagnóstico, el conocimiento de las políticas hospitalarias y del número de camas de hospitalización y de terapia intensiva disponibles, el acceso al equipo de protección personal y el mantenimiento de una buena comunicación con el paciente.⁴⁵

La Universidad de Washington recomienda agrupar a los pacientes con litiasis en cinco grupos en tiempos de COVID-19: 0 = emergencias, 1 = urgencias, 2 = corta espera, 3 = larga espera y 4 = casos que se pueden posponer. Las emergencias en los pacientes con litiasis, cuya resolución se debe realizar en las primeras 24 h después del diagnóstico, incluyen los casos de litiasis obstructiva acompañada de infección de las vías urinarias, litiasis obstructiva en el riñón solitario u

obstrucción bilateral, así como los casos refractarios al tratamiento conservador; el tratamiento debe incluir la colocación de drenajes de la vía urinaria (nefrostomía o catéter doble “J”) con o sin litotripsia.⁴⁶ Las urgencias son aquellas que deben ser resueltas en un tiempo < 2 a 4 semanas, las cuales incluyen falla al tratamiento con terapia médica expulsiva durante cuatro semanas o litiasis > 10 mm, litiasis obstructiva con lesión renal aguda o infección recurrente de las vías urinarias secundaria a litiasis obstructiva pese a manejo con antibióticos y drenajes. Los procedimientos de corta espera y larga espera, cuyo tiempo de tratamiento debe ser < 12 semanas, incluyen litiasis ureteral con síntomas controlados con terapia médica expulsiva, litiasis preexistente con colocación previa de catéter doble “J” con molestias asociadas al catéter que requieran medicación, infecciones recurrentes por litiasis renal no obstructiva que requieran manejo supresor con antibiótico y litiasis renal o ureteral con síntomas tolerables. Los procedimientos que deben ser pospuestos hasta el final de la pandemia son los indicados para la litiasis renal asintomática no obstructiva y la mayoría de las litiasis que requieran nefrolitotomía percutánea, procedimiento que se utiliza de forma regular en la litiasis renal > 2 cm en ausencia de infección aguda.⁴⁶⁻⁴⁸

En los casos de emergencia o urgencia cualquier paciente con sospecha de COVID-19 que requiera un procedimiento endourológico debe ser tratado en un quirófano con presión negativa y con acceso separado de otros quirófanos. Es de suma importancia mencionar que, en un contexto ideal, todas las cirugías o procedimientos deberían ser realizados por el cirujano más experimentado, con el fin de disminuir el tiempo quirúrgico y la tasa de complicaciones.⁴⁹

Cirugía urológica laparoscópica y robótica en tiempos de COVID-19

Se ha descrito que la viabilidad del SARS-CoV-2 en los aerosoles alcanza hasta las tres horas, mientras que en los metales no oxidables y los plásticos puede tener una vida media de aproximadamente 5.6 y 6.8 h, respectivamente.⁵⁰ Por otra parte, cualquier paciente que requiera algún procedimiento de urgencia podría estar contagiado por COVID-19, razón por la que en todo procedimiento endourológico o quirúrgico (abierto, laparoscópico o robótico) hay que extremar las precauciones para proteger a todo el personal de salud.

Asimismo, en el campo de la cirugía laparoscópica se ha encontrado que si el uso de energía eléctrica o ultrasónica se prolonga 10 min o más, las partículas de concentración en el humo producido son significativamente mayores que en la cirugía abierta, y esto probablemente sea secundario a la concentración de gases que se liberan de manera súbita durante la cirugía laparoscópica.⁵¹

Las recomendaciones generales en la cirugía laparoscópica durante la pandemia incluyen el uso adecuado del equipo de protección del personal, así como el

manejo apropiado de los aerosoles (especialmente al mantener el neumoperitoneo y realizar la hemostasia o limpieza de los trocares o puertos de laparoscopia para prevenir cualquier fuga de aire o líquido). Adicionalmente, es recomendable mantener la presión del neumoperitoneo en los niveles más bajos posibles y establecer el uso de electrocauterio de baja potencia en la mayor medida posible, evitando su uso prolongado.⁵²

Infertilidad masculina y COVID-19

De acuerdo con la información clínica reciente, el virus SARS-CoV-2 no afecta únicamente el tracto respiratorio, sino que provoca cambios en diversos órganos, incluyendo el sistema genital masculino y los testículos.⁵³ Esto se ha asociado con la posibilidad de que la enfermedad por COVID-19 afecte algunos parámetros hormonales y seminales, además de que se ha demostrado que el virus puede encontrarse en el semen de los pacientes con infección aguda.⁵⁴ Aunque la evidencia es aún endeble, será necesario evaluar el impacto a largo plazo que la pandemia por COVID-19 tenga en el ámbito hormonal y reproductivo de los sobrevivientes de esta infección.

Práctica de la urología en México en tiempos de COVID-19

La afectación provocada por la pandemia en todos los niveles de la atención médica es indiscutible, y la atención de los padecimientos urológicos no es la excepción. Por ello organismos como la Sociedad Mexicana de Urología emitieron recomendaciones para priorizar la atención urológica. En ellas se sugiere cancelar los procedimientos electivos no urgentes, como cistoscopia, circuncisión, resección transuretral de próstata, prostatectomía radical para cáncer de próstata de riesgo bajo e intermedio, biopsia de próstata o riñón y nefrectomía simple o parcial.⁵⁵

Sin duda, la pandemia ha expuesto la vulnerabilidad de los sistemas de salud, lo que forzará a replantear las estrategias de atención sanitaria y las políticas de salud, con el fin de optimizar los recursos y la infraestructura.⁵⁶

Enseñanza en la urología en tiempos de COVID-19

La priorización de las cirugías de emergencia y urgencia, junto con la cancelación de un sinnúmero de procedimientos electivos, han afectado la enseñanza en todas las especialidades quirúrgicas, incluida la urología. Como ejemplo está una en-

cuesta aplicada a los residentes involucrados en actividades clínicas y quirúrgicas en Italia antes de la pandemia, que demostró una participación de 87.2 y 73.5% en cada área, respectivamente, situación que se redujo 80% durante la pandemia, con mayor afectación a los residentes de último año.⁵⁷

Como respuesta, se han implementado diversas estrategias educativas que incluyen sesiones de telemedicina, enseñanza a distancia (vía virtual) de procedimientos quirúrgicos y aprendizaje basado en competencias, para favorecer que los residentes de último año alcancen una curva de aprendizaje aceptable, sin dejar de lado el desarrollo de habilidades del resto del equipo. No obstante, el daño, desde el punto de vista educativo, todavía es incuantificable, y debe sentar un precedente para evitar situaciones similares en el futuro.

Por último, cabe reiterar que la actual pandemia ha evidenciado diversos defectos en los programas educativos médicos que, aunados a las afectaciones planteadas previamente, representan una afrenta docente sin precedente. Este conjunto de eventos ha generado un impacto negativo, tanto académico como psicológico, en todo el personal de salud que se encuentra en formación (pregrado y posgrado). Por ello es muy probable que en el futuro próximo se reestructuren los programas de entrenamiento en salud (medicina, enfermería y disciplinas afines), con la inclusión de actividades virtuales y el desarrollo de herramientas de educación digital.

REFERENCIAS

1. **Chein Vázquez MF, Tarot Chocooj CP, Reyes Vallejo LA et al.:** Urología mexicana en tiempos de COVID-19. Revisión de la literatura y actualización de la pandemia ocasionada por COVID-19 para el urólogo. *Rev Mex Urol* 2020;80:1-14. <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2020/ur203f.pdf>.
2. **Zhou P, Yang XL, Wang XG et al.:** A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-0202012-7>.
3. World Health Organization: *Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. Situation report 51. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>.
4. **Rodríguez Covarrubias F, Castillejos Molina RA, Autrán Gómez AM:** Summary and considerations in genitourinary cancer patient care during the COVID-19 pandemic. *Int Braz J Urol* 2020;46(Suppl 1):98-103. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S115>.
5. **McCloskey B, Zumla A, Ippolito G et al.:** Mass gathering events and reducing further global spread of COVID-19: a political and public health dilemma. *Lancet* 2020;395(10230):1096-1099. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30681-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30681-4).
6. **Markel H, Lipman HB, Navarro JA et al.:** Nonpharmaceutical interventions implemented by US cities during the 1918-1919 influenza pandemic. *JAMA* 2007;298(6):644-654. <https://doi.org/10.1001/jama.298.6.644>.
7. **Phelan AL, Katz R, Gostin LO:** The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance. *JAMA* 2020;323(8):709-710. <https://doi.org/10.1001/>

- jama.2020.1097.
8. **Iacobucci G:** COVID-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England. *BMJ* 2020;368:m1106. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1106>.
 9. **Adams JG, Walls RM:** Supporting the health care workforce during the COVID-19 global epidemic. *JAMA* 2020;323(15):1439-1440. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3972>.
 10. **Legido Quigley H, Mateos García JT, Campos VR et al.:** The resilience of the Spanish health system against the COVID-19 pandemic. *Lancet Public Health* 2020;5(5):e251-e252. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(20\)30060-8](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(20)30060-8).
 11. **Tuttle KR:** Impact of the COVID-19 pandemic on clinical research. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(10):562-564. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00336-9>.
 12. **Wang D, Hu B, Hu C et al.:** Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 13. **Zou X, Chen K, Zou J et al.:** Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185-192. <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.
 14. **Naicker S, Yang CW, Hwang SJ et al.:** The novel coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020;97(5):824-828. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
 15. **Ling Y, Xu SB, Lin YX et al.:** Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(9):1039-1043. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000774>.
 16. **Autrán Gómez AM, Tobía I, Molina RC et al.:** Exploring urological experience in the COVID-19 outbreak: American Confederation of Urology (CAU) survey. *Int Braz J Urol* 2020;46(Suppl 1):156-164. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S119>.
 17. **Hevia V, Lorca J, Hevia M et al.:** COVID-19 pandemic: impact and rapid reaction of urology. *Actas Urol Esp* 2020;44(7):450-457. <https://doi.org/10.1016/j.acuro.2020.04.006>.
 18. **Jin P, Park H, Jung S et al.:** Challenges in urology during the COVID-19 pandemic. *Urol Int* 2021;105(1-2):163-164. <https://doi.org/10.1159/000512880>.
 19. **Quiroz Compeán A, Oropeza Aguilar M, De Jesús Cendejas Gómez J et al.:** Recommendations for the management of urologic patients during the COVID-19 pandemic in Mexico. *Rev Mex Urol* 2020;80(3):1-16. <https://doi.org/10.48193/RMU.V80I3.632>.
 20. **Chan MC, Yeo SEK, Chong YL et al.:** Stepping forward: urologists' efforts during the COVID-19 outbreak in Singapore. *Eur Urol* 2020;78(1):e38-e39. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.004>.
 21. **Stensland KD, Morgan TM, Moinzadeh A et al.:** Considerations in the triage of urologic surgeries during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;77(6):663-666. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.027>.
 22. **Siegel RL, Miller KD, Jemal A:** Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
 23. **Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ et al.:** Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 2019;17(5):479-505. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.0023>.
 24. **Wallis CJD, Novara G, Marandino L et al.:** Risks from deferring treatment for genitourinary cancers: a collaborative review to aid triage and management during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;78(1):29-42. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.063>.
 25. **Fossati N, Rossi MS, Cucchiara V et al.:** Evaluating the effect of time from prostate cancer diagnosis to radical prostatectomy on cancer control: can surgery be postponed safely? *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2017;35(4):150.e9-150.e15. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc>.

- 2016.11.010.
26. **Zaorsky NG, Yu JB, McBride SM et al.**: Prostate cancer radiation therapy recommendations in response to COVID-19. *Adv Radiat Oncol* 2020;5(4):659-665. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2020.03.010>.
 27. **Gillessen S, Powles T**: Advice regarding systemic therapy in patients with urological cancers during the COVID-19 pandemic. *Eur Urol* 2020;77(6):667-668. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.03.026>.
 28. **Wong MCS, Fung FDH, Leung C et al.**: The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep* 2018;8(1):1-12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19199-z>.
 29. **Mayorga GE, Ibarra OI, Sedano BJ et al.**: Aplicación de nomogramas en México para cáncer de vejiga en pacientes del Hospital General "Dr. Manuel Gea González." *Rev Mex Urol* 2014;74(1):3-8. [https://doi.org/10.1016/S2007-4085\(15\)30002-1](https://doi.org/10.1016/S2007-4085(15)30002-1).
 30. **Matulay JT, Soloway M, Witjes JA et al.**: Risk-adapted management of low-grade bladder tumours: recommendations from the International Bladder Cancer Group (IBCG). *BJU Int* 2020;125(4):497-505. <https://doi.org/10.1111/bju.14995>.
 31. **Gore JL, Lai J, Setodji CM et al.**: Mortality increases when radical cystectomy is delayed more than 12 weeks: results from a surveillance, epidemiology, and end results-medicare analysis. *Cancer* 2009;115(5):988-996. <https://doi.org/10.1002/cncr.24052>.
 32. **Capitanio U, Bensalah K, Bex A et al.**: Epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2019;75(1):74-84. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.08.036>.
 33. **McIntosh AG, Ristau BT, Ruth K et al.**: Active surveillance for localized renal masses: tumor growth, delayed intervention rates, and > 5-yr clinical outcomes. *Eur Urol* 2018;74(2):157-164. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.011>.
 34. **Mehrazin R, Smaldone MC, Kutikov A et al.**: Growth kinetics and short-term outcomes of cT1b and cT2 renal masses under active surveillance. *J Urol* 2014;192(3):659-664. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.03.038>.
 35. **Ged Y, Markowski MC, Pierorazio PM**: Advanced renal cell carcinoma and COVID-19 -a personal perspective. *Nat Rev Urol* 2020;17(8):425-427. <https://doi.org/10.1038/s41585-020-0345-5>.
 36. **Bex A, Mulders P, Jewett M et al.**: Comparison of immediate vs. deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: the SURTIME randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2019;5(2):164-170. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5543>.
 37. **Park JS, Kim J, Elghiaty A et al.**: Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine* 2018;97(37):pe12390. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012390>.
 38. **Bourgade V, Drouin SJ, Yates DR et al.**: Impact of the length of time between diagnosis and surgical removal of urologic neoplasms on survival. *World J Urol* 2014;32(2):475-479. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1045-z>.
 39. **Huyghe E, Muller A, Miusset R et al.**: Impact of diagnostic delay in testis cancer: results of a large population-based study. *Eur Urol* 2007;52(6):1710-1716. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.06.003>.
 40. The Transplantation Society: *Guidance on coronavirus disease 2019 (COVID-19) for transplant clinicians*. <https://tts.org/tid-about/tid-presidents-message/23-tid/tid-news/657-tid-update-and-guidance-on-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-for-transplant-id-clinicians>.
 41. Centro Nacional de Trasplantes: *Boletín informativo especial trasplantes y COVID 19*.

2021. <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/boletin-informativo-especial-trasplantes-y-covid-19>.
42. Centro Nacional de Trasplantes: *Comunicado Plan de reactivación de los programas de donación y trasplantes*. 2021. <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/comunicado-plan-de-reactivacion-de-los-programas-de-donacion-y-trasplantes-260054>.
 43. **Zhu L, Xu X, Ma K et al.**: Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020;20(7):1859-1863. <https://doi.org/10.1111/ajt.15869>.
 44. **Rodríguez Socarrás ME, Esperto F, Bapstistussi MD et al.**: Endourology (lithiasis). Management, surgical considerations and follow-up of patients in the COVID-19 era. *Int Braz J Urol* 2020;46:39-49. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.S105>.
 45. American College of Surgeons: *Local resumption of elective surgery guidance*. American College of Surgeons, 2020 1-7. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/resuming-elective-surgery>.
 46. **Metzler I, Sorensen M et al.**: Stone care triage during COVID-19 at the University of Washington. *J Endourol* 2020;34(5):539-540. <https://doi.org/10.1089/end.2020.29080.ism>.
 47. **Türk C, Petrik A, Sarica K et al.**: EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69(3):475-482. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.041>.
 48. **Assimos D, Krambeck A, Miller NL et al.**: *Surgical management of stones: American Urological Association/Endourological Society Guideline*. Part I. *J Urol* 2016;196(4):1153-1160. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.05.090>.
 49. **Ti LK, Ang LS, Foong TW et al.**: What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anesth* 2020;67(6):756-758. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4>.
 50. **Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al.**: Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382(16):1564-1567. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>.
 51. **Li CI, Pai JY, Chen CH**: Characterization of smoke generated during the use of surgical knife in laparotomy surgeries. *J Air Waste Manag Assoc* 2020;70(3):324-332. <http://dx.doi.org/10.1080/10962247.2020.1717675>.
 52. **Zheng MH, Boni L, Fingerhut A**: Minimally invasive surgery and the novel coronavirus outbreak: lessons learned in China and Italy. *Ann Surg* 2020;272(1):20-21. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003924>.
 53. **Seymen CM**: The other side of COVID-19 pandemic: effects on male fertility. *J Med Virol* 2021;93(3):1396-1402. <https://doi.org/10.1002/jmv.26667>.
 54. **Khalili MA, Leisegang K, Majzoub A et al.**: Male fertility and the COVID-19 pandemic: systematic review of the literature. *World J Mens Health* 2020;38(4):506-520. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200134>.
 55. **Pelayo Nieto M, Linden Castro E, Gómez Alvarado MO et al.**: Has the COVID-19 pandemic impacted the practice of urology in Mexico? *Rev Mex Urol* 2020;80(1):1-7. <https://doi.org/10.48193/rmu.v80i1.614>.
 56. **Sánchez Núñez JE, Reyes Vallejo LA, Rosas Nava JE**: COVID-19 (SARS-CoV-2): el legado de la enfermedad a la urología. *Rev Mex Urol* 2020;80(3):1-7. <https://doi.org/10.48193/rmu.v80i3.634>.
 57. **Amparore D, Claps F, Cacciamani GE et al.**: Impact of the COVID-19 pandemic on urology residency training in Italy. *Minerva Urol e Nefrol* 2020;72(4):505-509. <https://doi.org/10.23736/S0393-2249.20.03868-0>.



Editorial Alfil, S.A. de C.V.

ISBN 978-607-741-307-3



9

786077

413073