

Acta Médica

Grupo Ángeles

La Revista Médica del Grupo Ángeles Servicios de Salud

Editorial

- Educación médica durante la pandemia. ¿Qué médicos preparamos?

Artículos originales

- Índice de FRAIL como predictor de complicaciones postquirúrgicas en pacientes ancianos
- Complicaciones asociadas a la fijación distal de transferencia del tibial anterior a la tercera cuña del pie en pacientes pediátricos con pie equino varo aducto congénito. Comparación de dos diferentes técnicas
- Correlación de las características antropométricas frente a la capacidad inspiratoria máxima en sujetos hospitalizados

Artículos de revisión

- Síndromes paraneoplásicos asociados a cáncer de pulmón
- Cáncer de mama: una visión general
- Psicoprofilaxis obstétrica. La realidad actual

Casos clínicos

- Síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal como manifestación de COVID-19
- Cardiomielopatía periparto. Levosimendán en la insuficiencia cardiaca aguda
- Leiomioma uterino: valoración radiológica
- Diverticulitis yeyunal con neumoperitoneo asintomático. Consideraciones del manejo no operatorio
- Reanimación cardiopulmonar en época COVID-19, en el periodo postoperatorio

Imágenes en medicina

- Resonancia magnética cardíaca en un caso de miopericarditis aguda
- Tumor de células gigantes del sacro: respuesta a tratamiento con denosumab en femenino adulto joven
- Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans

Ensayos y opiniones

- ¿Neuroginecología? El reto de la atención a la mujer con padecimientos neurológicos en el siglo XXI
- El niño cojo, pintura barroca de José de Ribera: diferente perspectiva

Cartas al editor

- Eficacia en la atención hospitalaria de pacientes COVID-19 en el Hospital Ángeles Chihuahua

Suplemento COVID-19 en colaboración con la Subdivisión de Investigación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM

Editora Invitada Dra. Rosa María Wong Chew,
Jefa de la Subdivisión de Investigación Clínica,
Facultad de Medicina, UNAM

Artículos de revisión

- Terapias farmacológicas para la COVID-19
- Efectos a largo plazo de la COVID-19: una revisión de la literatura
- Vacunas contra la COVID-19
- Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2
- Riesgos y recomendaciones para viajar seguro durante la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2: México



Bibliotecas e Índices

- SciELO**
<http://www.scielo.org.mx/>
- Medigraphic, literatura biomédica**
<http://www.medigraphic.org.mx>
- Free Medical Journals**
<http://www.freemedicaljournals.com/f.php?f=es>
- Biblioteca de la Universidad de Regensburg, Alemania**
<http://www.bibliothek.uni-regensburg.de/ezeit/fl.phtml?notation=WW-YZ&bibid=ZBMED&colors=3&frames=&toc=&ssg=>
- Biblioteca de la Universidad Federal de Sao Paulo, Brasil**
<http://www.unifesp.br/dis/bibliotecas/revistas.htm>
- Biblioteca del Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM**
http://www.revbiomedicas.unam.mx/_biblioteca/revistas.html
- LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal**
<http://www.latindex.org/>
- Biblioteca Virtual en Salud (BVS, Brasil)**
<http://portal.revistas.bvs.br>
- Biblioteca del Instituto de Biotecnología UNAM**
<http://www.biblioteca.ibt.unam.mx/revistas.php>
- Asociación Italiana de Bibliotecas (AIB)**
<http://www.aib.it/aib/commiss/cnur/peb/peba.htm3>
- Fundación Ginebrina para la Formación y la Investigación Médica, Suiza**
http://www.gfmer.ch/Medical_journals/Revistas_medicas_acceso_libre.htm
- PERIODICA (Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias) UNAM**
<http://periodica.unam.mx>
- Google Académico**
<http://scholar.google.com.mx/>
- Wissenschaftszentrum Berlin für Sozialforschung, Berlin WZB**
<http://www.wzb.eu/de/bibliothek/bestand-recherche/elektron-zeitschriften>
- Biblioteca digital de la Universidad de Chile, República de Chile**
<http://www.al-dia.cl>
- Virtuelle Bibliothek Universität des Saarlandes, German**
<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=SULB&colors=7&lang=de>
- University of South Australia. Library Catalogue**
<http://search.library.unisa.edu.au/az/a>
- Biblioteca electrónica de la Universidad de Heidelberg, Alemania**
<http://rzblx1.uni-regensburg.de/ezeit/search.phtml?bibid=UBHE&colors=3&lang=de>
- Journals for free**
<http://www.journals4free.com/>
- Biblioteca de la Universidad de Bielefeld, Alemania**
https://www.digibib.net/jumpto?D_SERVICE=TEMPLATE&D_SUBSERVICE=EZB_BROWSE&DP_COLORS=7&DP_BIBID=UBBIE&DP_PAGE=search&LOCATION=361
- Department of Library Services, Christian Medical College - Vellore**
<http://dodd.cmcvellore.ac.in/ftext.htm>
- FMV, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires**
<http://www.fmv-uba.org.ar/biblioteca/Default.htm>
- Mercyhurst University. Hammermill Library. Erie, Pennsylvania**
<http://services.trueserials.com/CJDB/MERCYHURST/browse>
- Memorial University of Newfoundland, Canada**
http://www.library.mun.ca/copyright/index_new.php?showPN=Freely+Accessible+Science+Journals&ref=Acta+medica+grupo+angeles
- University of Washington Libraries**
<http://guides.lib.washington.edu/ejournals>
- Yeungnam University College of Medicine Medical Library, Korea**
http://medlib.yu.ac.kr/journal/subdb1.asp?table=totdb&Str=%B1%E2%C5%B8&Field=ncbi_sub
- Research Institute of Molecular Pathology (IMP)/Institute of Molecular Biotechnology (IMBA) Electronic Journals Library, Viena, Austria**
http://cores.imp.ac.at/max-perutz-library/journals/details/?tx_ezbfe_pi3%5Bjournal_id%5D=66998&cHash=20373592f1a268e794daa1e0f1a10679

Editor Responsable

Dr. Alberto Orozco Gutiérrez

Comité Editorial

Dr. José Luis Akaki Blancas
 Dr. José Francisco Gallegos
 Dr. Felipe Gómez García
 Dr. Fiacro Jiménez Ponce
 Dr. Samuel Karchmer Krivitzky
 Dr. Ignacio Morales Camporredondo
 Dr. José Carlos Peña Rodríguez
 Dr. José Luis Ramírez Arias
 Dr. José M. Ruano Aguilar
 Dr. Pelayo Vilar Puig

Asistente Editorial

María Socorro Ramírez Blanco

Indizada en:	LATINDEX	www.latindex.org
	PERIÓDICA	http://dgb.unam.mx/periodica.html
	LILACS	www.bireme.br
	SciELO	http://www.scielo.org.mx

Directores Médicos de los Hospitales Ángeles

Dr. Javier Antonio Ramírez Acosta	Hospital Ángeles Acoyapa
Dr. Enrique Rodríguez Barragán	Hospital Ángeles Ciudad Juárez
Dr. Manuel Gallo Reynoso	Hospital Ángeles Clínica Londres
Dr. Alfonso Benjamín Valdespino García	Hospital Ángeles Culiacán
Dr. Héctor de la Cruz Mejía Michel	Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara
Dr. Ernesto Marín y Santillán	Hospital Ángeles León
Dr. Héctor Azuara Gutiérrez	Hospital Ángeles Lindavista
Dr. Samuel Karchmer Krivitzky	Hospital Ángeles Lomas
Dr. José Luis Akaki Blancas	Hospital Ángeles Metropolitano
Dr. Francisco García De León Campero	Hospital Ángeles México
Dr. José Manuel Athié García	Hospital Ángeles Mocel
Dr. Marte Alberto Villafuerte Arreola	Hospital Ángeles Morelia
Dr. José Luis Ramírez Arias	Hospital Ángeles Pedregal
Dr. José Luis Arenas León	Hospital Ángeles San Luis Potosí
Dr. José Antonio Velasco Bárcena	Hospital Ángeles Puebla
Dr. Manuel Benjamín Bañales Ham	Hospital Ángeles Querétaro
Dr. José Rodolfo Ocampo Fernández	Hospital Ángeles Roma
Dra. Debora Pickering Fonseca	Hospital Ángeles Santa Mónica
Dr. Carlos Eduardo García Willis	Hospital Ángeles Tampico
Dr. César Alejandro Amescua García	Hospital Ángeles Tijuana
Dr. Marcelino Covarrubias Tavera	Hospital Ángeles Torreón
Dr. Jesús Zacarías Villarreal Pérez	Hospital Ángeles Valle Oriente, Monterrey
Dr. Manuel González Gómez	Hospital Ángeles Villahermosa
Dr. Enrique López Rosas	Hospital Ángeles Xalapa
Dr. José Carlos Peña Rodríguez	Centro de Diagnóstico Ángeles

La Revista Acta Médica es el Órgano Oficial de difusión del Grupo Ángeles Servicios de Salud, Año 19, número 3, Julio-Septiembre de 2021, es una publicación trimestral editada por el Grupo Ángeles Servicios de Salud, Correspondencia: Correo electrónico: ramblas47@gmail.com Web: www.hospitalesangeles.com Teléfono: 55 5449-6200 ext. 6438. Editor responsable: Dr. Alberto Orozco Gutiérrez. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2006-110714432800-102, ISSN 1870 -7203, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, Licitación de Título y Contenido Núm. 13923 otorgado por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas. Arte, diseño, composición tipográfica, prensa, impresión y distribución por Graphimedic, S.A. de C.V. Tels: 55 8589-8527 al 32. Correo electrónico: emyo@medgraphic.com Este número se terminó de imprimir el 13 de Septiembre de 2021, con un tiraje de 4,000 ejemplares. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados recae a sus autores. En internet indizada y compilada en: www.medgraphic.com/actamedica



DIRECTIVOS DEL GRUPO ÁNGELES SERVICIOS DE SALUD

Presidente del Consejo de Administración del Grupo Empresarial Ángeles

Sr. Olegario Vázquez Raña

Presidente Ejecutivo Grupo Empresarial Ángeles

Lic. Olegario Vázquez Aldir

Vicepresidente Grupo Empresarial Ángeles

Dr. Roberto Simón Sauma

Directores Regionales

Dr. Víctor Manuel Ramírez González
Lic. Javier Santoveña Raña

Director de Enseñanza e Investigación

Dr. José Juan Ortega Cerdá

Editorial

- 325 Educación médica durante la pandemia.
¿Qué médicos preparamos?
Federico L Rodríguez Weber, José Luis Ramírez Arias

Artículos originales

- 327 Índice de FRAIL como predictor de complicaciones postquirúrgicas en pacientes ancianos
Eric Misael Saucedo Moreno,
Enrique Fernández Rivera,
José Abenamar Ricárdez García,
Laura Elisa García y Moreno,
Fabián Gaona Reyes,
María Fernanda Chimal Juárez
- 333 Complicaciones asociadas a la fijación distal de transferencia del tibial anterior a la tercera cuña del pie en pacientes pediátricos con pie equino varo aducto congénito. Comparación de dos diferentes técnicas
Lars Armando Moreno López Pedraza,
José Gustavo Legorreta Cuevas,
Viviana Castillo Anaya, Rubén García Linage,
Eric Misael Saucedo Moreno
- 340 Correlación de las características antropométricas frente a la capacidad inspiratoria máxima en sujetos hospitalizados
Javier Eliecer Pereira Rodríguez,
Otilio López Flores, Sandra Sharon Waiss Skvirsky,
Bruno Espinosa Carrasco

Artículos de revisión

- 346 Síndromes paraneoplásicos asociados a cáncer de pulmón
Juan Carlos Núñez Hernández,
Arely Fernanda Tamariz Campillo, Raúl Mellado Orellana,
Raúl Tostado Cosío, Enrique Juan Díaz Greene,
Federico Leopoldo Rodríguez Weber
- 354 Cáncer de mama: una visión general
Joaquín Palmero Picazo,
Jareth Lassard Rosenthal, Leslie Aylin Juárez Aguilar,
Carlos Alonso Medina Núñez
- 361 Psicoprofilaxis obstétrica. La realidad actual
Alejandra Martínez Schulte,
Samuel Karchmer Krivitzky

Casos clínicos

- 368 Síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal como manifestación de COVID-19
José Luis Alcocer Maldonado,
Luis Gerardo Domínguez Carrillo

- 372 Cardiomiopatía periparto. Levosimendán en la insuficiencia cardiaca aguda
Rafael Espinosa, Erik Vidal,
Belén Jacinto, Juan Pablo Vázquez,
Jesús Vázquez, Samuel Karchmer
- 376 Leiomiosarcoma uterino: valoración radiológica
Carolina Andrea Pérez Cruz,
Carolina González Vergara,
Lizzbett Hidalgo Pérez,
Víctor Marroquín Torres,
Ludwig Isaac Arruel Caraveo
- 382 Diverticulitis yeyunal con neumoperitoneo asintomático. Consideraciones del manejo no operatorio
Samuel Limón Suárez,
Alejandro Lastiri López, Juan Carlos Ramírez Núñez,
Víctor Raúl Carbajal Saldaña,
Oscar Alejandro Mora Torres
- 387 Reanimación cardiopulmonar en época COVID-19, en el periodo postoperatorio
José Rodrigo Fernández Soto,
Verónica Ruiz Vasconcelos,
Aniza Surinam González Lumbreras,
José Gamaliel Velázco González,
Gerardo Esteban Álvarez Reséndiz

Imágenes en medicina

- 392 Resonancia magnética cardiaca en un caso de miopericarditis aguda
Jorge Ignacio Magaña Reyes,
Luis Gerardo Domínguez Carrillo
- 394 Tumor de células gigantes del sacro: respuesta a tratamiento con denosumab en femenino adulto joven
Fernando Chico Carpizo,
Gabriel Barroso Gómez,
Víctor Manuel García Romo,
Luis Gerardo Domínguez Gasca
- 396 Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
Juan Ramón y Cajal Calvo,
Carlota María Bello Franco,
Laura Sesé Lacámara, Miguel Costa Lorente

Ensayos y opiniones

- 398 ¿Neuroginecología? El reto de la atención a la mujer con padecimientos neurológicos en el siglo XXI
Marlene Arbeu Reyes
- 401 El niño cojo, pintura barroca de José de Ribera: diferente perspectiva
Luis Gerardo Domínguez Carrillo

Carta al editor

- 404 Eficacia en la atención hospitalaria de pacientes COVID-19 en el Hospital Angeles Chihuahua
Jesús Eduardo Romo Martínez,
Rodolfo Chávez Chávez,
Rogelio Reyes Soto,
Raúl Hernández Saldaña,
Ivonne Loera Estrada,
Sandra Rivas Cobos,
Giselle Duarte Duarte

Suplemento COVID-19 en colaboración con la Subdivisión de Investigación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM

Editora Invitada Dra. Rosa María Wong Chew,
Jefa de la Subdivisión de Investigación Clínica,
Facultad de Medicina, UNAM.

Artículos de revisión

- 408 Terapias farmacológicas para la COVID-19
José Antonio Morales Fernández,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Deyanira Gutiérrez Bautista,
Hiram Joaquín Vilchis,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
Luis Ángel Perón Medina,
Zurisadai Raquel García Osorno,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
Yazmín Valadez González,
Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Rosa María Wong Chew

- 421 Efectos a largo plazo de la COVID-19:
una revisión de la literatura

Deyanira Gutiérrez Bautista,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Hiram Joaquín Vilchis,
José Antonio Morales Fernández,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
Luis Ángel Perón Medina,
Zurisadai Raquel García Osorno,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
Yazmín Valadez González,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Rosa María Wong Chew

- 429 Vacunas contra la COVID-19

Zurisadai Raquel García Osorno,
Luis Ángel Perón Medina,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
José Antonio Morales Fernández,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Hiram Joaquín Vilchis,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Deyanira Gutiérrez Bautista,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
Yazmín Valadez González,
Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Rosa María Wong Chew

- 445 Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2

Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Yazmín Valadez González,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
José Antonio Morales Fernández,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Deyanira Gutiérrez Bautista,
Hiram Joaquín Vilchis,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
Luis Ángel Perón Medina,
Zurisadai Raquel García Osorno,
Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Rosa María Wong Chew

- 457 Riesgos y recomendaciones para viajar seguro durante la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2: México

Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
José Antonio Morales Fernández,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
Luis Ángel Perón Medina,
Zurisadai Raquel García Osorno,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Deyanira Gutiérrez Bautista,
Hiram Joaquín Vilchis,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
Yazmín Valadez González,
Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Rosa María Wong Chew

Editorial

- 325** Medical education during the pandemic: which physicians do we prepare?
Federico L Rodríguez Weber, José Luis Ramírez Arias

Original articles

- 327** FRAIL index as a predictor of post-surgical complications in elderly patients
Eric Misael Saucedo Moreno,
Enrique Fernández Rivera,
José Abenamar Ricárdez García,
Laura Elisa García y Moreno,
Fabián Gaona Reyes,
María Fernanda Chimal Juárez
- 333** Complications associated with distal tibialis anterior transfer fixation to the third wedge of the foot in pediatric patients with clubfeet. Comparison of two different techniques
Lars Armando Moreno López Pedraza,
José Gustavo Legorreta Cuevas,
Viviana Castillo Anaya, Rubén García Linage,
Eric Misael Saucedo Moreno
- 340** Correlation of anthropometric characteristics against maximum inspiratory capacity in hospitalized subjects
Javier Eliecer Pereira Rodríguez,
Otilio López Flores, Sandra Sharon Waiss Skvirsky,
Bruno Espinosa Carrasco

Review

- 346** Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer
Juan Carlos Núñez Hernández,
Arely Fernanda Tamariz Campillo,
Raúl Mellado Orellana,
Raúl Tostado Cosío, Enrique Juan Díaz Greene,
Federico Leopoldo Rodríguez Weber
- 354** Breast cancer: an overview
Joaquín Palmero Picazo,
Jareth Lassard Rosenthal, Leslie Aylin Juárez Aguilar,
Carlos Alonso Medina Núñez
- 361** Obstetric psychoprophylaxis. The current reality
Alejandra Martínez Schulte,
Samuel Karchmer Krivitzky

Clinical cases

- 368** Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis as manifestation of COVID-19
José Luis Alcocer Maldonado,
Luis Gerardo Domínguez Carrillo

- 372** Peripartum cardiomyopathy. Levosimendan in acute heart failure
Rafael Espinosa, Erik Vidal,
Belén Jacinto, Juan Pablo Vázquez,
Jesús Vázquez, Samuel Karchmer
- 376** Uterine leiomyosarcoma: radiologic assessment
Carolina Andrea Pérez Cruz,
Carolina González Vergara,
Lizzbett Hidalgo Pérez,
Víctor Marroquín Torres,
Ludwig Isaac Arruel Caraveo
- 382** Jejunal diverticulitis with asymptomatic pneumoperitoneum. Non-operative management considerations
Samuel Limón Suárez,
Alejandro Lastiri López, Juan Carlos Ramírez Núñez,
Víctor Raúl Carbajal Saldaña,
Oscar Alejandro Mora Torres
- 387** Cardiopulmonary resuscitation in COVID-19 era, in the postoperative period
José Rodrigo Fernández Soto,
Verónica Ruiz Vasconcelos,
Aniza Surinam González Lumbreras,
José Gamaliel Velázco González,
Gerardo Esteban Alvarez Reséndiz

Images in medicine

- 392** Cardiac magnetic resonance in a case of acute myopericarditis
Jorge Ignacio Magaña Reyes,
Luis Gerardo Domínguez Carrillo
- 394** Sacral giant cell tumor: response to treatment with denosumab in a young adult female
Fernando Chico Carpizo,
Gabriel Barroso Gómez,
Víctor Manuel García Romo,
Luis Gerardo Domínguez Gasca
- 396** Pulmonary Langerhans cells histiocytosis
Juan Ramón y Cajal Calvo,
Carlota María Bello Franco,
Laura Sesé Lacámara, Miguel Costa Lorente

Essays and opinions

- 398** Neurogynecology? The challenge of care for women with neurological conditions in the 21st century
Marlene Arbeu Reyes
- 401** The lame boy, baroque painting by José de Ribera: a different perspective
Luis Gerardo Domínguez Carrillo

Letter to the editor

- 404** Efficiency in hospital care of COVID-19 patients at *Hospital Ángeles Chihuahua*
Jesús Eduardo Romo Martínez,
Rodolfo Chávez Chávez,
Rogelio Reyes Soto,
Raúl Hernández Saldaña,
Ivonne Loera Estrada, Sandra Rivas Cobos,
Giselle Duarte Duarte

COVID-19 Supplement in collaboration with the Subdirection of Clinical Research of the School of Medicine, UNAM

Guest Editor Dr. Rosa María Wong Chew,
Head of the Clinical Research Subdivision,
School of Medicine, UNAM

Review

- 408** Pharmacological treatments for COVID-19
José Antonio Morales Fernández,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Deyanira Gutiérrez Bautista,
Hiram Joaquín Vilchis,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
Luis Ángel Perón Medina,
Zurisdai Raquel García Osorno,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
Yazmín Valadez González,
Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Rosa María Wong Chew

- 421** Long-term effects of COVID-19: a review of the literature

Deyanira Gutiérrez Bautista,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Hiram Joaquín Vilchis,
José Antonio Morales Fernández,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
Luis Ángel Perón Medina,
Zurisdai Raquel García Osorno,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
Yazmín Valadez González,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Rosa María Wong Chew

429 COVID-19 vaccines

Zurisdai Raquel García Osorno,
Luis Ángel Perón Medina,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
José Antonio Morales Fernández,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Hiram Joaquín Vilchis,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Deyanira Gutiérrez Bautista,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
Yazmín Valadez González,
Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Rosa María Wong Chew

445 Genomic characterization and variants of the SARS-CoV-2 virus

Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Yazmín Valadez González,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
José Antonio Morales Fernández,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Deyanira Gutiérrez Bautista,
Hiram Joaquín Vilchis,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
Luis Ángel Perón Medina,
Zurisdai Raquel García Osorno,
Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Rosa María Wong Chew

457 Risks and recommendations for safe travel during the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus: Mexico

Luis Alberto Cortázar Maldonado,
Xcarelt Vite Velázquez,
José Antonio Morales Fernández,
Jorge Baruch Díaz Ramírez,
Ikky Omar Ramírez Velázquez,
Luis Ángel Perón Medina,
Zurisdai Raquel García Osorno,
Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,
José Enrique Chávez Aguilar,
Edson Erivan Mosqueda Martínez,
Deyanira Gutiérrez Bautista,
Hiram Joaquín Vilchis,
Leonardo Martín Vásquez Martínez,
Yazmín Valadez González,
Miguel Leonardo García León,
Patricia Bautista Carbajal,
Antonio Humberto Ángel Ambrocio,
Rosa María Wong Chew



Educación médica durante la pandemia. ¿Qué médicos preparamos?

Medical education during the pandemic: which physicians do we prepare?

Federico L Rodríguez Weber,* José Luis Ramírez Arias[‡]

Citar como: Rodríguez WFL, Ramírez AJL. Educación médica durante la pandemia. ¿Qué médicos preparamos? Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 325-326. <https://dx.doi.org/10.35366/101722>

Sin duda, la pandemia ha tenido una repercusión mundial y ha alcanzado prácticamente todas las esferas de las actividades humanas, entre otras a la de la Educación Médica; conforme ha avanzado la enfermedad hemos tenido que aprender a cambiar muchas cosas en relación al diagnóstico, la fisiopatología, el tratamiento, los apoyos, la rehabilitación y la prevención, así como el agente causal y sus diferentes mutaciones, también hemos aprendido a fortalecer y promover las medidas de protección sanitaria.

Desde el inicio de la pandemia todos los gobiernos dictaron medidas para contener en lo posible a la enfermedad, desde el uso de cubrebocas, lavado de manos, uso de gel antiséptico hasta el distanciamiento y confinamiento, obligando a que todas las actividades humanas se vieran afectadas, una de éstas fue el impacto en la educación formal en todos los niveles.

A la fecha, en casi en todos los países, se trata de fomentar una política de regreso a las actividades presenciales, principalmente en el Sector de Educación. En México llama la atención que aún continúan llevándose a cabo muchos cursos de educación superior a distancia, los cuales tratan de compensar parcialmente la pérdida de elementos que proporciona la educación presencial. Lo anterior sucede cuando la mayoría de los profesores y alumnos ya están vacunados y están conscientes de las medidas obligatorias de protección.

No es la excepción el trabajo en las escuelas, facultades de medicina e instituciones de salud que tienen inicialmente el reto de mantener funcionando los diferentes cursos y programas, además de dar apoyo a la atención de pacientes

con COVID-19. A nivel de licenciatura se ha migrado mediante las tecnologías de la información y comunicación (TIC) a mantener los cursos a distancia, abandonando, o al menos disminuyendo, la práctica en los hospitales y sitios de atención clínica.¹ Esta situación que se ha prolongado hasta el momento actual, no nos permite saber si lo realizado ha sido suficiente para formar adecuadamente a los médicos y si éstos desarrollarán las habilidades necesarias para poder ejercer en forma apropiada la medicina.

Ante esta situación surgen muchas preguntas como: ¿es necesario que los futuros médicos tengan conciencia y aprendizaje de las medidas de protección necesarias que se deben tomar en el ejercicio profesional y conocer los riesgos que implica la práctica médica?, ¿quedará claro que eso es parte de la práctica clínica de los médicos? No sabemos si estamos dejando de lado la oportunidad del aprendizaje en la forma práctica, debido a los pacientes contagiosos que siempre existirán en pandemia o sin pandemia y los riesgos que siempre existen, por lo que se invita a las autoridades a preguntarse: ¿no deberían los estudiantes de medicina en todos sus niveles estar familiarizándose con esta nueva forma de atender pacientes aprendiendo a tomar las medidas preventivas y de seguridad necesarias, asumiendo que hay riesgos en los trabajadores de la salud a las que se enfrentan cotidianamente?; ¿se está limitando la formación de los futuros médicos?; ¿no será que estamos formando médicos que en el futuro, en situaciones de riesgo, querrán manejar todo a distancia o se prefieran “esconder” en aislamiento por el riesgo de contagio?

* Profesor de pregrado y postgrado, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. Coordinador de pregrado y postgrado Grupo Ángeles Servicios de Salud (GASS).

[‡] Director Médico del Hospital Ángeles Pedregal; Excoordinador del PUEM de Radiología de la FACMED UNAM, Academia Nacional de Medicina.

Correspondencia:

Dr. Federico L Rodríguez Weber
Correo electrónico: fweber@saludangeles.com



www.medicgraphic.com/actamedica

En los estudios de postgrado la posición resulta un poco diferente, pues la situación dependerá de la especialidad de que se trate y de la institución involucrada en la formación de los especialistas, la limitación de su formación podrá ser mayor o menor de acuerdo con la experiencia adquirida durante este tiempo; sólo por citar algunos ejemplos: los cirujanos plásticos seguramente en este periodo disminuyeron su trabajo, sobre todo en instituciones en donde el presupuesto y la labor asistencial fue reasignada para la atención prioritaria de pacientes COVID; otro ejemplo es la especialidad de cardiología en donde durante la pandemia solamente se atendía lo más urgente, también por dar prioridad a los pacientes infectados con COVID; esto condujo a que muchas enfermedades avanzaran, empeorando el pronóstico y agravándose, por lo que tenían que atenderse como emergencias médicas. Lo anterior se podría transpolar a la gran mayoría de especialidades, ya que muy pocas instituciones continuaron la atención de todos los pacientes con necesidades médicas diferentes a COVID, pero la formación de especialistas continuó sus programas en todas las especialidades sin poder garantizar si la experiencia académica, asistencial y de destrezas fue suficiente.^{2,3}

Una situación intermedia es la que se presenta en el internado de pregrado por ser el último año formal de la formación del médico y en el que los alumnos se pasan un año en el hospital rotando por los servicios y adquiriendo el conocimiento y las destrezas para poder ejercer posteriormente;⁴ a este grupo también se les quitó, por lo menos por algún tiempo, la oportunidad de adquirir conocimientos y destrezas, lo que seguramente habrá generado carencias en el proceso de formación y en la adquisición de conocimientos y, por ende, seguramente se estarán egresando médicos que de alguna manera estarán incompletos en su formación, o por lo menos tendrán un perfil diferente al pactado con la sociedad.

Los ajustes provocados por la pandemia dan la impresión de que será necesario formar profesionales de la salud con menor compromiso con los pacientes. En un modelo en el que la tecnología y la atención médica a la distancia será el común denominador de la práctica médica y en donde el contacto con el paciente no existe o está limitado, entre otros, por el riesgo o miedo de adquirir una enfermedad contagiosa a pesar de que se cuenten con las medidas de protección y prevención al alcance de los profesionales que proporcionan la atención médica. Lo anterior afecta a los aspectos cognitivos y las destrezas en el médico y en el especialista en formación, creemos que es momento de preguntarnos: ¿estamos formando los médicos con el perfil que deseamos? Si la respuesta es no, es necesario pensar cómo retomar el camino para formar médicos sin limitaciones utilizando todos los beneficios de la tecnología en beneficio propio y de sus pacientes, sin alejarnos de la esencia misma de la medicina que es el paciente, haciendo de esta actividad profesional una actividad esencialmente de contacto humano en la que se reconoce la importancia de la relación profesional médico-paciente.

REFERENCIAS

1. Eva KW, Brownie AM. Medical education adaptations: really good stuff for educational transition during a pandemic. *Med Educ.* 2020; 54 (6): 494-494. doi: 10.1111/medu.14172.
2. Gallo G, Trompetto M. The effects of COVID-19 on Academic Activities and Surgical Education in Italy. *J Invest Surg.* 2020; 33 (7): 687-689. doi: 10.1080/08941939.2020.1748147.
3. Ehrlich H, McKenney M, Elkbuli A. We asked the experts: virtual learning in surgical education during the COVID-19 pandemic-shaping the future of surgical education and training. *World J Surg.* 2020; 44 (7): 2053-2055. doi: 10.1007/s00268-020-05574-3.
4. Ríos-Cortázar V, Gasca-García A, Urbina-García R, Flores-Echavarriá R, Lloret-Rivas A. Nuevos modelos educativos en el internado médico de pregrado. La participación de la Universidad. *Reencuentro.* 2005; 42: 1-16.



Índice de FRAIL como predictor de complicaciones postquirúrgicas en pacientes ancianos

FRAIL index as a predictor of post-surgical complications in elderly patients

Eric Misael Saucedo Moreno,* Enrique Fernández Rivera,*
José Abenamar Ricárdez García,* Laura Elisa García y Moreno,‡
Fabián Gaona Reyes,§ María Fernanda Chimal Juárez¶

Citar como: Saucedo MEM, Fernández RE, Ricárdez GJA, García y Moreno LE, Gaona RF, Chimal JMF. Índice de FRAIL como predictor de complicaciones postquirúrgicas en pacientes ancianos. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 327-332. <https://dx.doi.org/10.35366/101723>

Resumen

Objetivo: Identificar si el índice de FRAIL tiene utilidad como predictor de complicaciones postquirúrgicas en pacientes mayores de 65 años. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, transversal de una cohorte de 60 pacientes mayores de 65 años operados por padecimientos agudos. A todos se les aplicó el índice de FRAIL previo al evento quirúrgico para identificar a los pacientes frágiles de los no frágiles, evaluamos y comparamos las complicaciones y la mortalidad entre cada grupo de manera objetiva con la prueba índice de complicaciones integral (CCI, por sus siglas en inglés). **Resultados:** La media del índice de FRAIL preoperatorio fue de 1.82 ± 0.983 . De los pacientes, 21.6% fueron considerados frágiles y 41.7% tuvieron complicaciones graves. Identificamos que existe un riesgo cuatro veces más elevado de presentar complicaciones mayores ($CC\geq 25$) en pacientes con fragilidad vs. pacientes no frágiles, $OR = 4.479$ (IC 95% 1.13 a 17.73, $p = 0.033$). **Conclusión:** El índice de FRAIL es una herramienta fácil de utilizar para identificar de manera oportuna a pacientes que tienen síndrome de fragilidad, quienes tienen un riesgo cuatro veces mayor de complicaciones postquirúrgicas.

Palabras clave: Fragilidad, cirugía, complicaciones postoperatorias, mortalidad.

Abstract

Objective: Identifying if the FRAIL index is useful as a predictor of post-surgical complications in patients other than 65 years. **Material and methods:** We studied a sample of 60 patients older than 65 years operated for acute conditions. We all applied the FRAIL index prior to the surgical event to identify those patients who are fragile and non-fragile. We evaluate and compare complications and mortality between each group by objectively with the comprehensive complication index (CCI) test. **Results:** The mean preoperative FRAIL index was 1.82 ± 0.983 . The 21.6% were fragile. The 41.7% of the patients had serious complications. We identified that there is a four times higher risk of presenting major complications ($CC\geq 25$) in patients with fragility vs non-fragile patients, $OR = 4.479$ (95% CI 1.13 to 17.73, $p = 0.033$). **Conclusion:** The FRAIL index is an easy and usable tool to identify those with fragility syndrome in a timely manner, who are at four times the risk of post-surgical complications.

Keywords: Frailty, surgery, postoperative complications, mortality.



* Cirujano General. Servicio de Cirugía General. Hospital Ángeles Mocel. México.

‡ Médico residente de cuarto año de Cirugía General. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. México.

§ Médico residente de tercer año de Cirugía General. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. México.

¶ Médico residente de segundo año de Cirugía General. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle. México.

Correspondencia:

Eric Misael Saucedo Moreno

Correo electrónico: eric.saucedo.m@gmail.com

Aceptado: 09-09-2020.

www.medigraphic.com/actamedica

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó en 2019 que existen 703 millones de personas mayores de 60 años y proyecta que para 2050 el número de personas ascenderá a 1,500 millones.¹ De acuerdo al reporte nacional de pacientes ancianos en Estados Unidos, la proporción de adultos mayores de 65 años se encontraba en 4.1% en 1900, cerca de 13.7% en el 2021 y se encuentra proyectado un incremento al 21% para el año 2040. El INEGI reporta en la última encuesta de 2018: el número de personas mayores de 60 años en México es de 15.4 millones, cifra que representa 12.3% de la población total.²

Un gran número de estos pacientes ingresan a los servicios de cirugía para ser operados de manera programada y estudiada, con la intención de disminuir los riesgos de complicaciones postoperatorias; por el contrario, en pacientes con patologías agudas no existe una forma de pronosticar y reconocer el riesgo de estas complicaciones e incluso la mortalidad.³⁻⁵ Varios estudios han demostrado que la edad no es directamente proporcional al riesgo de complicaciones postquirúrgicas, más bien esta vulnerabilidad se encuentra ligada a la disminución de la reserva y la función de múltiples sistemas fisiológicos asociada al envejecimiento, que comprometen la capacidad de lidiar con estresores cotidianos y/o agudos, siendo posible

reconocer clínicamente como síndrome de fragilidad.^{6,7} El índice de FRAIL es una herramienta validada y recomendada como cribado para identificar personas frágiles que, de ser positiva, orilla a realizar un estudio más profundo de la enfermedad. El objetivo de este estudio es identificar la utilidad que tiene el índice de FRAIL para predecir complicaciones postquirúrgicas en pacientes ancianos comparando los pacientes frágiles de los no frágiles.⁸

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio observacional, descriptivo en un hospital privado en la Ciudad de México de manera prospectiva en un periodo de un año y ocho meses, comprendido entre septiembre de 2017 y diciembre de 2019. Incluimos a todos los pacientes ancianos (mayores de 65 años) que fueron ingresados al hospital por alguna patología abdominal aguda y que ameritaron resolución quirúrgica o aquéllos que se encontraban en hospitalización y presentaron dolor abdominal que ameritó tratamiento quirúrgico. No se incluyeron pacientes con cirugías torácicas, vasculares o neurológicas. Se excluyeron los pacientes que se encontraban ingresados en la unidad de terapia intensiva previo al evento quirúrgico y aquéllos en los que no fue posible obtener los datos completos del índice de FRAIL previo al evento quirúrgico. A todos los pacientes les aplicamos el test FRAIL al entrar al protocolo de estudio (durante su estancia en urgencias o previo al evento quirúrgico si se encontraban hospitalizados) para calcular el índice de fragilidad, el cual consiste en cinco preguntas. Clasificamos la muestra en dos grupos de acuerdo al puntaje obtenido. El grupo 1 representa a los pacientes frágiles con valores ≥ 3 puntos y el grupo 2 a los no frágiles, aquéllos con valores ≤ 2 puntos. Dimos un seguimiento de las complicaciones durante su estancia intrahospitalaria con la clasificación CCI, la cual otorga un puntaje de acuerdo con la gravedad de las complicaciones y al número de las mismas, a quienes obtuvieron puntajes ≥ 25 los consideramos como complicaciones graves.

Tabla 1: Variables generales (N = 211).

Variables	n (%)
Edad*	75.20 \pm 7.306
Sexo masculino	34 (56.7)
FRAIL*	1.82 \pm 0.983
CCI*	25.79 \pm 18.265
Complicaciones graves	25 (41.7)

* Media \pm desviación estándar.

CCI = Índice de complicaciones integral.

Tabla 2: Proporción de respuestas positivas en índice de FRAIL (N = 60).

Variables	n (%)
¿Está usted cansado?	32 (53.3)
¿Es incapaz de subir un piso de escaleras?	34 (56.7)
¿Es incapaz de caminar una manzana?	12 (20.0)
¿Tiene más de cinco enfermedades?	23 (38.3)
¿Ha perdido más de 5% de su peso en los últimos seis meses?	10 (16.7)

Tabla 3: Comparación de variables entre ambos grupos.

	Frágiles, N = 13 (21.6%)	No frágiles, N = 47 (78.4%)	p*
	n (%)	n (%)	
Edad (rango)	75 (66 a 92)	74 (65 a 88)	0.133
CCI total (rango)	28.5 (12 a 63)	12 (9 a 63)	0.017
¿Está usted cansado?	11 (84.6)	21 (44.7)	0.004
¿Es incapaz de subir un piso de escaleras?	13 (100)	21 (44.7)	0.000
¿Es incapaz de caminar una manzana?	6 (46.2)	6 (12.8)	0.044
¿Tiene más de cinco enfermedades?	9 (69.2)	14 (29.8)	0.016
¿Ha perdido más de 5% de su peso en los últimos seis meses?	6 (46.2)	4 (8.5)	0.025
Complicaciones mayores (CCI ≥ 25)	9 (69.2)	15 (31.9)	0.024
Sexo masculino	7 (53.8)	27 (57.4)	1.000
Fiebre	6 (46.2)	3 (6.4)	0.002
Dolor	13 (100)	45 (95.7)	1.000
Edema	7 (53.8)	11 (23.4)	0.046
Íleo	7 (53.8)	11 (23.4)	0.046
Absceso	0	5 (10.6)	0.575
Atelectasias	1 (7.7)	4 (8.5)	1.000
Náusea y vómito	13 (100)	28 (59.6)	0.005
IVU	1 (7.7)	0	0.217
Arritmias	2 (15.4)	1 (2.1)	0.115
Neumonía	3 (23.1)	0	0.008
Infección de herida	1 (7.7)	0	0.217
TVP	2 (15.4)	2 (4.3)	0.202
Falla orgánica única	1 (7.7)	1 (2.1)	0.389
Falla orgánica múltiple	1 (7.7)	0	0.217
UTI	5 (38.5)	6 (12.8)	0.049
Nutrición parenteral	2 (15.4)	0	0.217
Muerte	1 (7.7)	0	0.217

* p significativa ≤ 0.05.

CCI = Índice de complicaciones integral; IVU = infección de vías urinarias; TVP = trombosis venosa profunda; UTI = Unidad de Terapia Intensiva.

Analizamos las variables con distribuciones paramétricas con la prueba t de Student y se expresaron como media y desviación estándar (DE), mientras que aquéllas con distribuciones no paramétricas fueron analizadas con la prueba U de Mann-Whitney y presentadas como medianas, mínimos y máximos. Utilizamos la prueba χ^2 o Fisher para datos categóricos. Realizamos una regresión logística univariada y multivariada considerando un valor de $p = 0.05$ como estadísticamente significativo y un intervalo de confianza de 95% (IC). Los datos se analizaron utilizando el software SPSS (versión 26.0 para MAC).⁹

RESULTADOS

Estudiamos una muestra de 78 pacientes ingresados al hospital mayores de 65 años, operados por padeci-

mientos agudos; 18 pacientes fueron excluidos por no contestar completamente las preguntas y/o decidieron abandonar el estudio, con un total de 60 pacientes estudiados. De los participantes, 56.7% (34) pertenecen al sexo masculino, con una media de edad de 75.2 ± 7.30 años. La media del índice de FRAIL preoperatorio fue de 1.82 ± 0.983 , y 21.6% de los pacientes se consideraron frágiles (≥ 3 puntos). Las comorbilidades evaluadas de forma objetiva con la prueba CCI tuvieron una media de 25.79 ± 18.265 , 41.7% de los pacientes (25) tuvieron complicaciones graves (CCI ≥ 25 puntos) (*Tabla 1*).

Las variables más frecuentes en el índice de FRAIL fueron la incapacidad para subir escaleras en 56.7% (34) y la sensación de estar cansado en 53.3% (32) de los pacientes (*Tabla 2*).

Dividimos nuestra muestra en dos grupos. El grupo 1 representa a los pacientes frágiles 13 (21.6%), y el grupo 2 a los no frágiles 47 (78.3%), al comparar las medianas identificamos que no existen diferencias significativas en la edad para ser considerado frágil ($p = 0.133$, IC 95% -1.531 a 10.447). Observamos diferencias estadísticamente significativas para complicaciones al obtener valores más altos de CCI para el grupo de fragilidad vs. no fragilidad, 28.5 vs. 12 respectivamente ($p = 0.017$, IC 95% 2.89 a 29.77). Las complicaciones con diferencias significativas fueron: fiebre, edema, íleo, náusea y vómito, neumonía y estancia en la unidad de terapia intensiva. Al comparar la mortalidad no identificamos diferencias significativas entre ambos grupos 1 vs. 0 ($p = 0.217$, IC 95% 21.581 a 38.136) (*Tabla 3, Figuras 1 y 2*).

Realizamos una regresión logística univariada y multivariada, identificamos que existe un riesgo cuatro veces más elevado de presentar complicaciones mayores ($CCI > 25$) en pacientes con fragilidad OR = 4.479 (IC 95% 1.13 a 17.73, $p = 0.033$). La edad como factor independiente no mostró tener mayor riesgo de complicaciones OR = 1.018 (IC 95% 0.93 a 1.10, $p = 0.692$) (*Tabla 4*).

DISCUSIÓN

En la última década hemos identificado un aumento en la población mayor de 65 años sometida a procedimientos quirúrgicos de urgencia. Varios estudios han demostrado que este grupo de pacientes presentan un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad postquirúrgica; esta vulnerabilidad se encuentra ligada a la disminución de la reserva y la función de múltiples sistemas fisiológicos asociada al envejecimiento, reconocida clínicamente como síndrome de fragilidad. Se ha considerado a la fragilidad como una piedra angular en la medicina geriátrica y una plataforma de vulnerabilidad biológica y resultados adversos para la

salud. Fried y colaboradores definen la fragilidad como la reunión de tres de los cinco criterios fenotípicos: debilidad, lentitud, agotamiento, baja actividad y pérdida de peso involuntaria; considerando que un sujeto es frágil si cumple tres o más criterios, prefrágil si cumple uno o dos y no frágil si no cumple ninguno de ellos.⁸ Se estima que 15% de los adultos no institucionalizados en los Estados Unidos son frágiles y las estimaciones globales de fragilidad oscilan entre 3.5 y 27.3%.¹⁰

Se han utilizado diferentes pruebas para lograr identificar a pacientes con este síndrome. Uno de los más importantes es el índice de fragilidad de Rockwood, el cual consta de 70 preguntas relacionadas con el historial del paciente, tomando en cuenta comorbilidades, actividades diarias, estado de ánimo, funcionalidad y estado nutricional. Este índice no requiere un examen físico, lo que es importante en pacientes con patologías agudas y/o graves, evita realizar pruebas físicas o de caminata y se puede obtener de un familiar cercano.^{6,11} Una de sus desventajas es la necesidad de obtener valores de laboratorio como biometría hemática y química sanguínea, además es ineficiente realizarlo en el servicio de urgencias por su gran cantidad de preguntas. Por el contrario, el índice de FRAIL (por sus siglas en inglés: *Fatigue Resistance, Aerobic, Illnesses, Loss of weight*) es una prueba validada y recomendada como cribado para identificar personas frágiles, el cual consiste en cinco preguntas fáciles de contestar y que igualmente no ameritan un examen físico y se puede obtener de un familiar cercano.⁶

En un estudio retrospectivo que incluyó 432,828 pacientes realizado por el grupo de Myrick C. Shinall Jr., se identificó que los pacientes frágiles y muy frágiles presentaban una tasa de mortalidad a 30 días muy elevados en cirugías consideradas como de menor estrés 10.34% (IC 95%, 7.73-13.48%) y en procedimientos quirúrgicos de

Tabla 4: Regresión logística univariada y multivariada de riesgo de complicaciones mayores.

Variable	Complicaciones mayores					
	Univariado			Multivariado		
	OR	IC 95%	p*	OR	IC 95%	p*
Edad	1.018	0.93 a 1.10	0.692	—	—	—
Sexo	0.601	0.195 a 1.85	0.377	—	—	—
Fragilidad	4.479	1.13 a 17.73	0.033	4.813	1.265 a 18.314	0.021

* p significativa ≤ 0.5.

Figura 1: Comparación de medianas para test CCI entre ambos grupos.

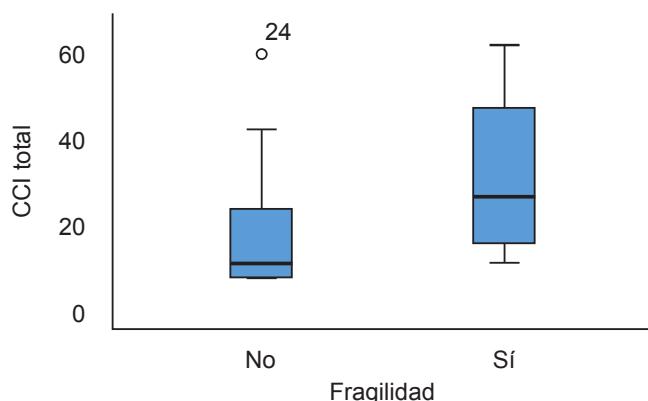
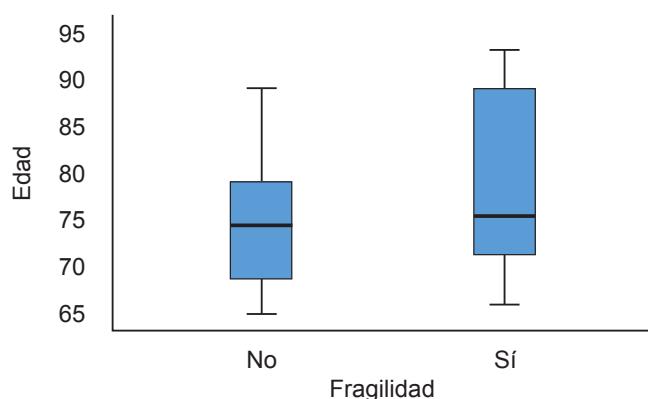


Figura 2: Comparación de medianas para edad entre ambos grupos.



estrés moderado 18.74% (IC 95%, 17.72-19.80%). La mortalidad aumentó a los 90 y 180 días de postquirúrgicos hasta casi 50% (43.00%; IC 95%, 4.69-44.32%). En nuestro estudio no fue posible identificar diferencias clínicas y estadísticamente significativas para la mortalidad 1 vs. 0; $p = 0.217$ (IC 95% 21.581 a 38.136).¹²

Recientemente en un estudio realizado por Giuseppe y colaboradores que incluyó 11,258 pacientes con nefrectomía radical, se observó que los pacientes frágiles mostraron tasas más elevadas de complicaciones generales 62.6% vs. 50.9% (OR 1.46), mortalidad hospitalaria 1.6% vs. 1.0% (OR 1.52) y mayor estancia hospitalaria (seis frente a un día, OR 1.36). De igual forma el grupo de Bellal Joseph identificó que en pacientes frágiles con trauma tenían 33.4% más probabilidades de desarrollar complicaciones hospitalarias ($p = 0.02$) así como mayor número de reintegros (*odds ratio* [OR], 1.4; IC 95%, 1.2-3.6) y mayor mortalidad (OR 1.1; IC del 95%, 1.04-4.7) en comparación con los pacientes no frágiles. En otro estudio realizado por el mismo autor que incluía 220 pacientes postoperatorios, se utilizó el índice de

Rockwood para diferenciar a pacientes frágiles de los no frágiles, se identificó que los pacientes frágiles tienen un riesgo 3.87 veces más elevado de presentar complicaciones mayores (OR [95% IC]: 3.87 [1.69-8.84], $p = 0.001$).¹¹ En nuestro estudio observamos que los pacientes con fragilidad demostraron tener cuatro veces más riesgo de complicaciones (OR [95% IC]: 4.479 [1.13 a 7.73], $p = 0.033$), entre las cuales destacó: más ingresos a la unidad de terapia intensiva en 38.5% de los casos ($p = 0.049$).

Una de las debilidades de nuestro estudio es el número de pacientes estudiado; a pesar de ello, obtuvimos resultados clínicos estadísticamente significativos para tomar en cuenta el índice de fragilidad FRAIL como predictor de complicaciones postquirúrgicas. Otra debilidad del estudio es que no tomamos en cuenta el estado en el que los pacientes ingresaron al servicio de urgencias, es decir, no fueron clasificados de acuerdo con la gravedad preoperatoria así como el tiempo de evolución. Partiendo de la teoría de que a mayor tiempo de evolución mayor probabilidad de complicaciones sería de gran relevancia evaluar a los pacientes con alguna prueba como POSSUM al ingreso a un servicio de urgencias y comparar con el estado postquirúrgico. De igual forma, no mencionamos el tipo de cirugía realizada, por lo que desconocemos si las complicaciones son consecuencia directa del tipo de cirugía o se trata de un resultado al azar. Es necesario realizar un estudio donde podamos analizar una muestra con un solo tipo de cirugía, tomando en cuenta las variables mencionadas para obtener un poder estadístico mucho mayor.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio identificamos que el índice de FRAIL es una herramienta fácil de utilizar en un servicio de urgencias, ya que no es necesario realizar pruebas físicas, además clasifica de manera oportuna a quienes tienen síndrome de fragilidad. De la misma forma identificamos que los pacientes con índices mayores de 25 puntos tienen un riesgo cuatro veces mayor de complicaciones postquirúrgicas OR = 4.479 (IC 95% 1.13 a 7.73, $p = 0.033$).

AGRADECIMIENTOS

Al Servicio de Enseñanza del Hospital Ángeles Mocel y residentes de cirugía general.

REFERENCIAS

1. An aging nation: The older population in the United States; Current population reports 2014. Current Population Reports Internet. Washington, DC: US Census Bureau, Population Projections Branch. Disponible en: <https://www.census.gov/library/publications/2014/demo/p25-1140.html>
2. Base de datos INEGI [Internet]. Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica SNEGI; 2018. [Actualizado 30 de septiembre de 2019]

- Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2019/edad2019_Nal.pdf
3. Kim SW, Han HS, Jung HW, Kim KI, Hwang DW, Kang SB et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg.* 2014; 149 (7): 633-640.
 4. Joseph B, Zangbar B, Pandit V, Kulvatunyou N, Haider A, O'Keeffe T et al. Mortality after trauma laparotomy in geriatric patients. *J Surg Res.* 2014; 190 (2): 662-666.
 5. Joseph B, Zangbar B, Pandit V, Fain M, Mohler MJ, Kulvatunyou N et al. Emergency general surgery in the elderly: too old or too frail? *J Am Coll Surg.* 2016; 222 (5): 805-813.
 6. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottsdiner J et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56 (3): M146-M156.
 7. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014; 9: 433-441.
 8. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14 (6): 392-397.
 9. Saucedo-Moreno EM, Fenig-Rodríguez J. Estadística en cirugía, cómo entender y aplicar conceptos básicos. *Cir Cir.* 2019; 87 (6): 692-697.
 10. Bandeen-Roche K, Seplaki CL, Huang J, Buta B, Kalyani RR, Varadhan R et al. Frailty in older adults: a nationally representative profile in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015; 70 (11): 1427-1434.
 11. Rockwood K, Andrew M, Mitnitski A. A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62 (7): 738-743.
 12. Rockwood K, Mitnitski A, Song X, Steen B, Skoog I. Long-term risks of death and institutionalization of elderly people in relation to deficit accumulation at age 70. *J Am Geriatr Soc.* 2006; 54 (6): 975-979.



Correlación de las características antropométricas frente a la capacidad inspiratoria máxima en sujetos hospitalizados

Correlation of anthropometric characteristics against maximum inspiratory capacity in hospitalized subjects

Javier Eliecer Pereira Rodríguez,* Otilio López Flores,[‡]
Sandra Sharon Waiss Skvirsky,[§] Bruno Espinosa Carrasco[‡]

Citar como: Pereira RJE, López FO, Waiss SSS, Espinosa CB. Correlación de las características antropométricas frente a la capacidad inspiratoria máxima en sujetos hospitalizados. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 340-345. <https://dx.doi.org/10.35366/101725>

Resumen

Introducción: La antropometría estudia la composición de un organismo mediante la descripción de sus características físicas. Factores como obesidad o desnutrición generan cambios en la movilidad diafragmática, evidenciando que el reposo prolongado y la disminución de la actividad física en sujetos hospitalizados se asocian a mayores complicaciones pulmonares. **Material y métodos:** Se realizó una investigación de tipo experimental correlacional a través de variables cuantitativas, seguimiento longitudinal y cronología prospectiva, desarrollando un análisis de media, mediana, desviación estándar, asimetría, percentil y correlación de Pearson en el Hospital Ángeles Lomas. Los análisis fueron con nivel de significancia de $p < 0.050$ (IC 95%). **Resultados:** La muestra de estudio fue de 65 pacientes (H: 31 vs. M: 34), edad promedio de 57 ± 17 . Asimismo, el análisis de correlación de Pearson en medidas antropométricas frente a la capacidad inspiratoria máxima demostró correlación baja en peso ($y = 0.007x + 64.951$, $R^2 = 0.0805$), talla ($y = 5E-05x + 1.5801$, $R^2 = 0.1548$), IMC ($y = 0.0009x + 25.783$, $R^2 = 0.018$) y circunferencia abdominal ($y = 0.0002x + 102.2$, $R^2 = 0$). **Conclusiones:** Sujetos con mayor índice de masa corporal y de sexo masculino poseen mejores parámetros en la capacidad inspiratoria.

Palabras clave: Antropometría, hospitalización, capacidad inspiratoria.

Abstract

Introduction: Anthropometry studies the composition of an organism describing its physical characteristics. Factors such as obesity or malnutrition generate changes in diaphragmatic mobility, showing that prolonged rest and decreased physical activity in hospitalized subjects are associated with greater pulmonary complications. **Material and methods:** A correlational experimental research was carried out through quantitative variables, longitudinal follow-up and prospective chronology, developing an analysis of mean, median, standard deviation, asymmetry, percentile and Pearson's correlation at Hospital Ángeles Lomas, the analyzes were with a significance level of $p < 0.050$ (CI 95%). **Results:** The study sample was 65 patients (H: 31 vs W: 34), mean age of 57 ± 17 . likewise, Pearson's correlation analysis in anthropometric measurements versus maximum inspiratory capacity showed a low correlation in weight ($y = 0.007x + 64.951$, $R^2 = 0.0805$), height ($y = 5E-05x + 1.5801$, $R^2 = 0.1548$), BMI ($y = 0.0009x + 25.783$, $R^2 = 0.018$) and abdominal circumference ($y = 0.0002x + 102.2$, $R^2 = 0$). **Conclusions:** Male subjects with a higher body mass index, have better parameters in inspiratory capacity.

Keywords: Anthropometry, hospitalization, inspiratory capacity.

www.medigraphic.org.mx

* Fisioterapeuta, Especialista en Rehabilitación Cardiopulmonar, Magíster en Cuidados Paliativos, Doctorando en Fisiología. Centro de Estudios e Investigación FISICOL. Bogotá, Colombia.

[‡] Fisioterapeuta. Centro Integral de Rehabilitación, S.C. en el Hospital Ángeles Lomas. Huixquilucan, México.

[§] Fisioterapeuta. Liderazgo de Organizaciones. Directora de Fisioterapia y Rehabilitación del Centro Integral de Rehabilitación, S.C. en el Hospital Ángeles Lomas. Huixquilucan, México.

Correspondencia:

Javier Eliecer Pereira Rodríguez
Correo electrónico: jepr87@hotmail.com

Aceptado: 29-09-2020.

www.medigraphic.com/actamedica



INTRODUCCIÓN

La antropometría es una ciencia que estudia el tamaño, proporción, maduración, forma, composición corporal y funciones generales del organismo con el objetivo de describir las características físicas, evaluar y monitorizar el crecimiento, nutrición y los efectos de la actividad física.¹ Se basa en cuatro pilares básicos: las medidas corporales, estudio del somatotipo, estudio de la proporcionalidad y el estudio de la composición corporal. Actualmente, la antropometría se aplica en diversas áreas de la medicina para estudiar las enfermedades y anomalías que afectan las dimensiones del cuerpo humano, ya que éstas varían de un individuo a otro según su edad, sexo, raza, nivel socioeconómico, entre otros factores.²

Dentro de sus variables, el índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal, índice cintura/cadera (ICC), mediciones corporales de tipo peso, estatura y pliegues grados se utilizan en la antropometría por ser un método fácil, económico y no invasivo para obtener información sobre la presencia de desnutrición, sobrepeso, obesidad y cofactores de riesgo.³ Datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) determinan que un índice de masa corporal normal corresponde a valores de 18.5-24.9 kg/m², sobrepeso \geq 25 kg/m² y obesidad \geq 30 kg/m², mientras que parámetros de circunferencia abdominal máximo saludable menor de 88 cm en las mujeres y 102 cm en los hombres.⁴

Por tanto, se ha encontrado una relación con la dinámica respiratoria y el exceso de grasa corporal que recubre el tórax y el abdomen, que demuestra que se genera una restricción en la movilidad diafragmática y en la parrilla costal, lo que produce cambios significativos en la dinámica y funcionalidad del sistema ventilatorio que desencadenan un patrón respiratorio restrictivo.⁵ La obesidad se asocia a distintas enfermedades y se comporta como un importante factor de riesgo cardiovascular, mismo que tiene un reconocido impacto en la prevalencia y el pronóstico de algunas enfermedades respiratorias como asma, síndrome de apneas-hipoapneas del sueño, neumonía, complicaciones respiratorias perioperatorias y períodos prolongados de estancia hospitalaria.⁶

En consecuencia, los trastornos metabólicos alteran de manera directa las propiedades del tórax y los pulmones mediante la acumulación de grasa en el mediastino, el abdomen y la cavidad torácica, lo que puede generar una hipertrofia muscular secundaria a un mayor trabajo respiratorio que supone la sobrecarga mecánica.⁷ Por otra parte, se han descrito casos de infiltración de grasa en músculos inspiratorios que genera una disfunción muscular; por último, cambios en la configuración del tórax que dan lugar a una inadecuada relación longitud-tensión

y como resultado dificultad en la obtención de presiones inspiratorias adecuadas.⁸

Por otra parte, la afectación del estado nutricional en sujetos de infrapeso es una de las comorbilidades más comunes en patologías pulmonares crónicas. La pérdida de peso y desnutrición están asociadas a un peor pronóstico de la enfermedad debido a factores como el desequilibrio energético (por aumento del gasto energético basal [GEB]), desequilibrio entre síntesis y catabolismo proteico, ingesta alimentaria reducida, atrofia muscular por baja actividad física, estado de inflamación sistémico, estrés oxidativo así como otros factores más específicos como la susceptibilidad genética, la insuficiencia hormonal, complicaciones infecciosas y el efecto térmico.⁹

En consecuencia, dichas alteraciones generan cambios en los volúmenes y capacidades pulmonares, como es el caso de la capacidad inspiratoria máxima que hace referencia al volumen de gas que puede ser introducido en el pulmón con un esfuerzo inspiratorio máximo que está dado por la suma del volumen corriente y volumen de reserva inspiratorio, mientras que la capacidad pulmonar total se define como el máximo volumen de gas que pueden contener los pulmones (aproximadamente 5,800 mL), mismos que se verán limitados en diferentes situaciones por el proceso de expansión pulmonar.¹⁰

Por último, se ha evidenciado que la estrecha relación que presenta el reposo prolongado en cama y la disminución de la actividad física en sujetos hospitalizados se asocia a diferentes trastornos metabólicos, representando un factor predisponente al desarrollo o al agravamiento de ciertas condiciones patológicas relacionadas en mayor medida con el sistema cardiovascular y respiratorio en el cual destacan neumonías, derrame pleural, alteraciones morfológicas del parénquima, flujo aéreo y volúmenes pulmonares así como afectación musculoesquelética, lo que conlleva a un aumento de los días de hospitalización.¹¹

Dicho lo anterior, surge como pregunta de investigación: ¿Cuál es la correlación de las medidas antropométricas frente a la capacidad inspiratoria máxima en sujetos hospitalizados? Buscando una posible respuesta a esta pregunta, el objetivo principal de la presente investigación es conocer la correlación de las medidas antropométricas (talla, peso, CA e IMC) frente a la capacidad inspiratoria máxima en sujetos hospitalizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio se realizó a partir de una investigación de tipo experimental correlacional a través de variables cuantitativas mediante un seguimiento longitudinal y cronología prospectiva en una población de 65 pacientes hospitalizados del Hospital Ángeles Lomas, misma que estuvo

representada por sujetos mayores de 18 años de edad que fueron ingresados como interconsulta al Servicio de Fisioterapia y Rehabilitación del mismo hospital. Los pacientes hemodinámicamente inestables, con pérdida del estado de conciencia, sedados, intubados, nula cooperación u otros procesos que pudiesen alterar las variables controladas o la integridad del sujeto fueron excluidos del estudio.

Por otro lado, los criterios de inclusión fueron pacientes con componente pulmonar, neumonía, derrame pleural, postoperatorio de cirugía abdominal, antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), obesidad así como alteraciones cardíacas o terapia pulmonar para prevenir infecciones nosocomiales por estancia prolongada de hospitalización.

Los procedimientos para la obtención de las mediciones antropométricas, la capacidad inspiratoria máxima así como el uso de la información se explicaron a cada uno de los participantes y/o familiar a cargo. Se procedió a la recolección de la información básica y datos personales de cada uno de los participantes a partir de una base de datos elaborada por los autores de este estudio. Se usó la información proporcionada en el expediente clínico del paciente así como una doble verificación de la misma para la determinación de la talla y peso de cada participante.

La circunferencia abdominal se determinó mediante el uso de una cinta métrica de 150 cm 60'', posicionando al sujeto en bipedestación o posición supina, brazos relajados a cada lado del mismo colocando la cinta métrica entre la décima costilla y la cresta iliaca como referentes por cada individuo tras una espiración fisiológica sin presión de contacto cinta-piel¹². Asimismo, el IMC se estableció

con base en la fórmula utilizada de peso en kilos dividido entre la estatura del paciente al cuadrado (IMC = peso (kg)/ altura (m)²) propuesta por Quetelet y su interpretación por la Organización Mundial de la Salud,¹³ registrando sus valores en la base de datos ya establecida.

Por último, la capacidad inspiratoria máxima se obtuvo mediante tres mediciones realizadas con un inspirómetro volumétrico de 5,000 mL, en el cual se le pedía al paciente mantener una postura sedente y sostener el dispositivo, poner la boquilla del inspirómetro en la boca asegurando hacer un buen sello con los labios, posteriormente se realizaba una exhalación hasta llegar a volumen residual seguido de una inhalación lenta y profunda tanto como le fuera posible, obteniendo un valor pico (máxima cantidad de aire que se obtuvo en los tres intentos) y un valor promedio, el cual era medido por la suma de los intentos y dividido entre tres, el inspirómetro volumétrico se utilizó como dispositivo de medición por su fácil acceso, cuantificación inspiratoria en mL, bajo costo, reproducibilidad y fácil dominio del terapeuta.

Dichas mediciones se realizaron de manera longitudinal mediante la obtención de las medidas antropométricas en el ingreso y egreso del paciente, así como una medición diaria de la capacidad inspiratoria máxima con el mismo esquema de tres repeticiones diarias para la obtención de pico máximo y promedio inspiratorio.

Análisis estadístico

Se desarrolló el análisis de las variables cuantitativas media, mediana, desviación estándar, asimetría, per-

Tabla 1: Características de la población de estudio.

Características	Hombres	Mujeres	Total	Mediana	Moda
Edad	51 ± 18	62 ± 14	57 ± 17	58	72
Sexo	31	34	65	–	–
Antropometría					
Peso	88 ± 23	66 ± 11	77 ± 20	74	65
Talla	1.7 ± 0.13	1.6 ± 0.07	1.67 ± 0.11	1.67	1.63
Circunferencia abdominal	109 ± 31	97 ± 20	103 ± 26	101	103
IMC	29 ± 5.9	25 ± 4.3	27 ± 5.5	26.6	24.97
Estado civil (%)					
Casado/a	81.00	73.00			
Soltero/a	19.00	12.00			
Viudo/a	0	15.00			
Función pulmonar					
Capacidad inspiratoria máxima	1,946.7	1,501.4	1,713.8	1,650	2,000

Tabla 2: Capacidad inspiratoria según índice de masa corporal.

	Infrapeso	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad
Pacientes	13	20	23	19
Valor promedio de inspirómetro (mL)	1,883.3	1,477.5	1,875	2,000

centil y coeficiente de correlación de Pearson. Por otro lado, se realizó la gráfica de dispersión de variables de días de hospitalización, variaciones de circunferencia abdominal en ingreso y egreso hospitalario así como su correlación respecto a la capacidad inspiratoria máxima frente a las medidas antropométricas de los sujetos hospitalizados en el Hospital Ángeles Lomas. Estos datos se determinaron mediante filtración de datos obtenidos en el programa de Office: Microsoft Excel 16.0, todos los análisis fueron con un nivel de significancia de $p < 0.050$ (IC 95%).

RESULTADOS

En la presente investigación correlacional ingresaron 173 pacientes, de los cuales 108 fueron descartados tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión en la muestra inicial. Luego de ello, se logró obtener así una muestra final de 65 pacientes (H: 31 vs. M: 34).

Dicho esto, es importante conocer que la edad promedio de la muestra total fue de 57 ± 17 , y se resalta que el sexo femenino fue de mayor edad en comparación con el sexo masculino (H: 51 ± 18 vs. M: 62 ± 14). Dato contrario a los encontrados en el peso (H: 88 ± 23 vs. M: 66 ± 11), talla (H: 1.7 ± 0.13 vs. M: 1.6 ± 0.07), índice de masa corporal (H: 29 ± 5.9 vs. M: 25 ± 4.3) y circunferencia abdominal (H: 109 ± 31 vs. M: 97 ± 20) donde claramente el sexo masculino presentó datos mayores frente al sexo femenino (*Tabla 1*). Seguidamente, es necesario conocer las características antropométricas desde el punto de vista del IMC de los participantes para más adelante poder correlacionar las variables del estudio. Para ello, describimos que tres participantes (4.62%) tenían infrapeso, 20 (30.77%) normopeso, 23 (35.38%) y 19 (29.23%) con sobrepeso y obesidad respectivamente (*Tabla 2*).

Por otra parte, al realizar el análisis respectivo de correlación de la r de Pearson en las medidas antropométricas frente a la capacidad inspiratoria máxima logramos encontrar que existe una correlación baja para el peso ($y = 0.007x + 64.951$, $R^2 = 0.0805$), talla ($y = 5E-05x + 1.5801$, $R^2 = 0.1548$), IMC ($y = 0.0009x + 25.783$, $R^2 = 0.018$) y circunferencia abdominal ($y = 0.0002x + 102.2$, $R^2 = 0$) (*Figuras 1 y 2*).

DISCUSIÓN

La presente investigación intentó demostrar la relación entre las medidas antropométricas y la capacidad inspiratoria máxima al ingreso y egreso hospitalario debido a la importancia de ambas variables en condiciones clínicas mediante un seguimiento longitudinal de pacientes hospitalizados. Daymond I y colaboradores¹⁴ en su estudio mencionan que las modificaciones en el estado nutricional como la desnutrición o el infrapeso tienen efectos adversos en el sistema respiratorio: dañan el movimiento ventilatorio y disminuyen la fuerza de los músculos respiratorios; asimismo, observaron una reducción de la presión espiratoria máxima en 59%, y de la presión inspiratoria en 43%; en este estudio los participantes con infrapeso mostraron una capacidad inspiratoria máxima disminuida y $y = 21.531 \times R^2 = -0.35$ con una correlación de Pearson baja debido a la pequeña muestra de sujetos en esta categoría; sin embargo, los valores obtenidos de $\leq 1,883$ mL en inspirometría volumétrica se asociaron a las enfermedades de base así como a procedimientos realizados durante su estancia hospitalaria.

Por otra parte, Valenza M y colaboradores¹⁵ en su estudio confirman que factores como la edad, talla y procesos de envejecimiento propician una pérdida de fuerza muscular, capacidad cardiovascular y una reducción de la movilidad articular, generando como resultado una disminución de la capacidad pulmonar, y determinaron que el sexo masculino posee mayores valores de función pulmonar en comparación con el sexo femenino aun con rangos iguales o semejantes de peso, edad, distribución de grasa corporal y porcentaje de masa muscular, mismos resultados que se asemejan a los descritos en este estudio respecto a la capacidad inspiratoria medida en ambos sexos.

Miranda M y Muñoz R¹⁶ reportan en su estudio la relación de variables de peso e IMC respecto a la distribución de la grasa corporal, explorando una reducción de la función pulmonar directamente proporcional al incremento de la obesidad abdominal, en la cual muestran reducciones del volumen espiratorio forzado en un segundo por cada kilogramo ganado de peso, de entre 13.9 y 23 mL/kg así como datos inferiores a los esperados en la capacidad inspiratoria correspondiente a los individuos estudiados.

Figura 1: Correlación de la capacidad inspiratoria en sujetos con obesidad.

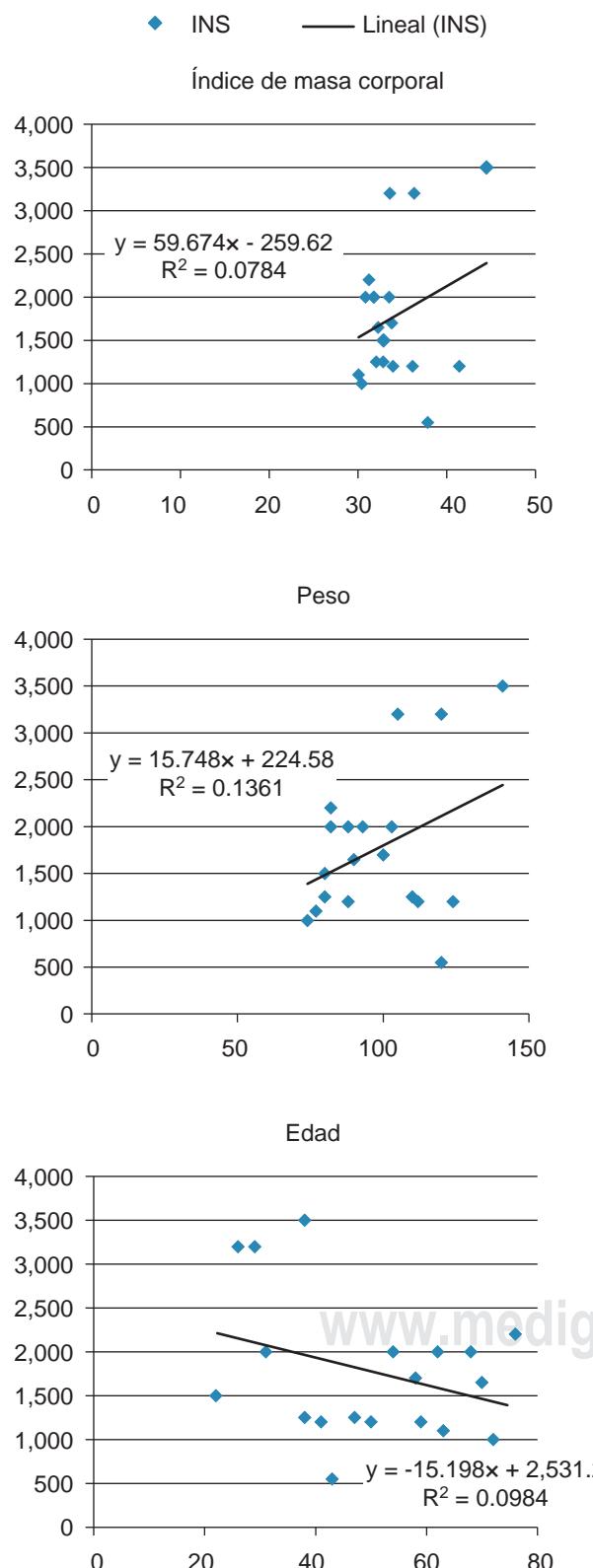
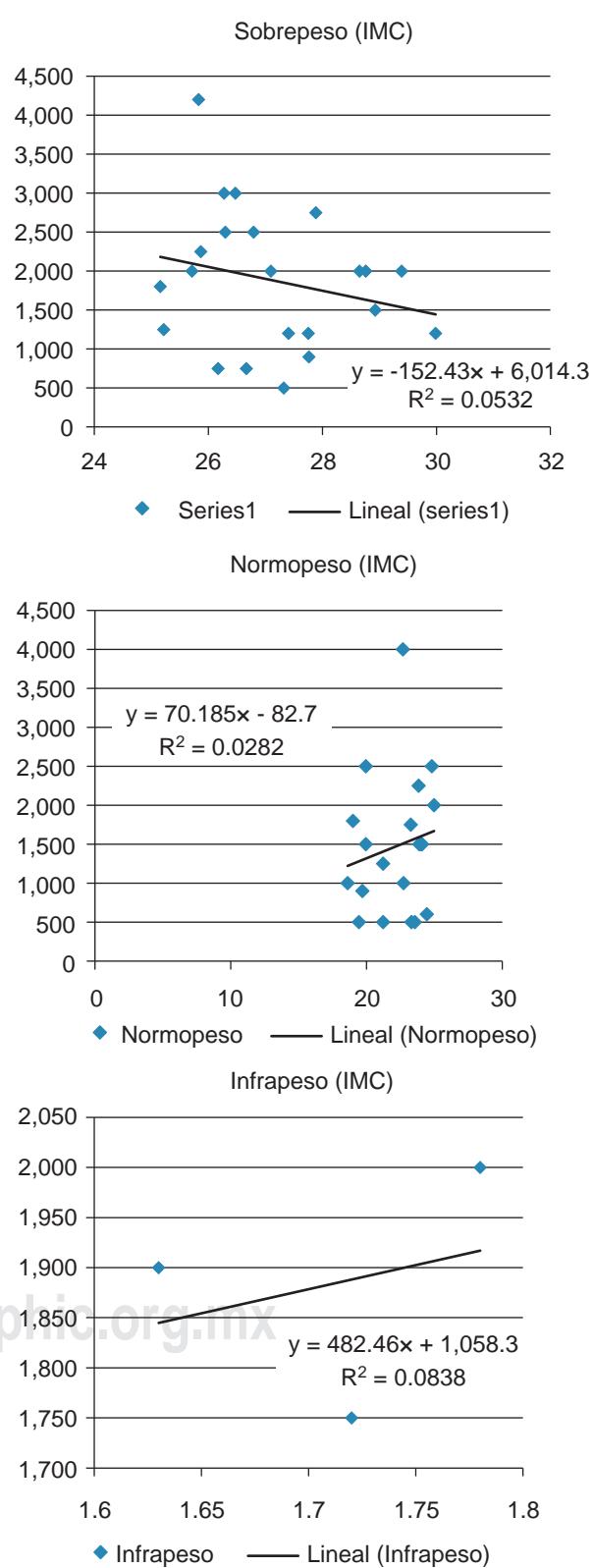


Figura 2: Correlación de la capacidad inspiratoria según la antropometría.



Sin embargo, en el presente estudio no se encontró relación peso e IMC respecto a la capacidad inspiratoria máxima, evidenciando que la población con mayor porcentaje graso no presenta cambios significativos en la capacidad pulmonar en comparación con sujetos normopeso, incluso se demostró que sujetos con mayor IMC presentaron mejores resultados en la prueba de inspirometría volumétrica.

Datos relevantes de la investigación presentada generan diferencias en cuanto a lo reportado en investigaciones previas y esto se asocia a múltiples causas, probablemente los valores de capacidad inspiratoria máxima respecto a las medidas antropométricas encontradas en la población de este estudio se deben a diferentes factores, entre los que destacan sus comorbilidades, antecedentes heredofamiliares y siendo principalmente la enfermedad de base (enfermedades pulmonares, obesidad, enfermedades autoinmunes así como procedimientos quirúrgicos realizados).

CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos, y dando respuesta a la pregunta de investigación planteada, se concluye que existe una correlación baja entre las medidas antropométricas y la capacidad inspiratoria máxima en sujetos hospitalizados, además se concluyó que sujetos con mayor IMC y de sexo masculino poseen mejores parámetros en inspirometría volumétrica, de la misma manera se evidenció que la no estandarización de enfermedades hospitalarias de la población en estudio genera una disminución de la corrección de las variables debido a múltiples factores como enfermedades pulmonares crónicas, cirugías abdominales, procesos oncológicos, dolor, entre otros.

REFERENCIAS

1. Carmenate LM, Moncada CFA, Waldermar EBL. *Manual de medidas antropométricas*. Costa rica: SALTRA; 2014.
2. Nariño R, Becerra A, Hernandez A. Anthropometry. Comparative analysis of technologies for the capture of anthropometric dimensions. *Revista EIA*. 2016; 13 (26): 47-59.
3. Cedeño MR, Castellanos GM, Benet RM, Mass SL, Mora HC, Parada AJ. Indicadores antropométricos para determinar la obesidad, y sus relaciones con el riesgo cardiometabólico: cifras alarmantes. *Rev Finlay*. 2015; 5 (1): 12-23.
4. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. [Acceso 3 de marzo de 2020] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
5. Rodríguez-Valdés S, Donoso-Riveros D, Sánchez-Peña E, Muñoz-Cofré R, Conei D del-Sol M et al. Uso del índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal en el análisis de la función pulmonar. *Int J Morphol*. 2019; 37 (2): 592-599. doi: 10.4067/s0717-95022019000200592.
6. Carpió C, Santiago A, García de Lorenzo A, Álvarez-Sala R. Función pulmonar y obesidad. *Nutr Hosp*. 2014; 30 (5): 1054-1062. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.3305/nh.2014.30.5.8042>
7. Rabec C, Lucas Ramos P, Veale D. Complicaciones respiratorias de la obesidad. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 (5): 252-261. doi: 10.1016/j.arbres.2011.01.012.
8. Thomaz T, Rufino R, Costa C et al. Obesidad: complicaciones sistémicas y pulmonares, anomalías bioquímicas y deterioro de la función pulmonar. *Medicina Respiratoria Multidisciplinaria*. 2016; 11 (28): 17-19.
9. Benito Martínez MDP, La Serna Infantes JE, Guarro Riba M, Morera Ingles M, Camere Colarossi DM, Camere Torrealva MA. Nutritional and functional state of patients with chronic obstructive pulmonary disease: effects of oral nutritional supplementation (OFOS study). *Nutr Hosp*. 2017; 34 (4): 776-783.
10. García RF, Lores y Blas RV. Evaluación funcional respiratoria (obstrucción y atrapamiento). *Arch Bronconeumol*. 2007; 43 Supl 3: 8-14.
11. Ibarra Cornejo JL, Fernández Lara MJ, Aguas Alveal EV, Pozo Castro AF, Antillanca Hernández B, Quidequeo Reffers DG. Efectos del reposo prolongado en adultos mayores hospitalizados. *An Fac Med*. 2017; 78 (4): 439-444. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i4.14268>
12. McCarthy HD, Ashwell M. A study of central fatness using waist-to-height ratios in UK children and adolescents over two decades supports the simple message—"keep your waist circumference to less than half your height". *Int J Obes (Lond)*. 2006; 30 (6): 988-992.
13. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004; 363 (9403): 157-163.
14. García ADI, Trujillo-Hernández B, González-Sánchez R, Vásquez C, Trujillo-Magallón M, Trujillo-Magallón E. Correlation between nutritional status and spirometric parameters in adolescents in Colima, Mexico. *Archivos de Medicina*. 2016; 12 (3): 1-5.
15. Valenza MC, Martin LM, Botella ML, Castellote YC, Revelles FM, Serrano MG et al. Pulmonary function, the physical factors that determine it and its importance for the physiotherapist. *Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología*. 2011; 14 (2): 83-89.
16. Miranda MM, Muñoz RC. Reliability and validity of incentive spirometer in inspiratory capacity measurement. *REEM*. 2014; 1 (1): 27-31.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses.



Síndromes paraneoplásicos asociados a cáncer de pulmón

Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer

Juan Carlos Núñez Hernández,* Arely Fernanda Tamariz Campillo,* Raúl Mellado Orellana,* Raúl Tostado Cosío,† Enrique Juan Díaz Greene,§ Federico Leopoldo Rodríguez Weber,¶

Citar como: Núñez HJC, Tamariz CAF, Mellado OR, Tostado CR, Díaz GEJ, Rodríguez WFL. Síndromes paraneoplásicos asociados a cáncer de pulmón. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 346-353. <https://dx.doi.org/10.35366/101726>

Resumen

Los síndromes paraneoplásicos se definen como el conjunto de signos y síntomas que aparecen en sitios distantes a la neoplasia maligna primaria o sus metástasis en el paciente oncológico, secundario a la secreción de sustancias por parte del tumor o por el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales, los cuales desarrollan una reacción cruzada con otros tejidos. Dentro de los cánceres que con mayor frecuencia desarrollan estos síndromes se encuentra el cáncer pulmonar. La presencia de algunos de estos síndromes paraneoplásicos puede orientarnos a conocer la estirpe histológica del cáncer pulmonar. De igual forma, muchos de estos síndromes tienden a presentarse antes del diagnóstico, e incluso, algunos pueden indicarnos el pronóstico de dicho cáncer.

Palabras clave: Síndrome paraneoplásico, cáncer pulmonar, pronóstico.

Abstract

Paraneoplastic syndromes are defined as a set of signs and symptoms that appear in distant locations from the underlying malignancy or its metastases in the oncological patient, secondary to the secretion of substances by the tumor or by the development of antibodies directed against tumor antigens, which develop a cross-reaction with other tissues. Among the cancers that most frequently develop these syndromes is lung cancer. The presence of some of these paraneoplastic syndromes can guide us to know the histological line of lung cancer. Similarly, many of these syndromes tend to appear before diagnosis, and may even indicate the prognosis of this cancer.

Keywords: Paraneoplastic syndromes, lung cancer, prognosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón (también llamado carcinoma broncogénico), se define como el grupo de neoplasias malignas a nivel del parénquima pulmonar.¹ Según estadísticas del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), en 2018, este tipo de cáncer ocupó el primer lugar tanto en incidencia, con más de 2 millones de pacientes, como en mortalidad, con más de 1.7 millones de muertes.²

Esta neoplasia maligna se clasifica en cáncer de células pequeñas y cáncer de células no pequeñas, abarcando ambos 95% de los casos. El resto es diagnosticado como cáncer pulmonar de otro tipo celular.¹ Dentro del grupo de cáncer de células no pequeñas existe una subdivisión que incluye principalmente el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células grandes.³ Otra variante del cáncer pulmonar que se puede incluir dentro de esta clasificación es la metastásica, ya que

* Médico residente de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

† Médico Interno de Pregrado. Universidad Anáhuac México.

§ Profesor Titular de Medicina Interna. Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

¶ Profesor adjunto de Medicina Interna, Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle.

Hospital Ángeles Pedregal. Ciudad de México.

Correspondencia:

Dr. Federico Leopoldo Rodríguez Weber
Correo electrónico: fweber@saludangeles.com

Aceptado: 19-01-2021.



el pulmón es el segundo sitio de crecimiento metastásico por parte de neoplasias malignas intra- y extratorácicas, de las que predominan el cáncer de mama, carcinoma colorrectal y renal, así como leiomiosarcomas uterinos y cáncer de cabeza y cuello.⁴

La sospecha clínica del cáncer pulmonar siempre debe estar enfocada en pacientes con antecedente de tabaquismo e inicio reciente de tos o hemoptisis. Ambos tipos de cáncer pulmonar tienden a manifestar los mismos signos y síntomas, siendo detalles los que los diferencian como, por ejemplo, el tipo de metástasis a nivel mediastinal, óseo y cerebral, así como el síndrome de vena cava superior y los distintos síndromes paraneoplásicos que esta clase de neoplasias son capaces de desarrollar, siendo éstos una herramienta guía para sospechar la estirpe o tipo de cáncer pulmonar con el que pudiera ser diagnosticado el paciente.⁵

Los síndromes paraneoplásicos son definidos como aquellos efectos remotos o a larga distancia asociados a neoplasias malignas, pero que no guardan relación directa con el grado de invasión metástasis de dicha neoplasia. Este grupo de entidades son independientes al grado de severidad del cáncer que los pudiera desarrollar; sin embargo, pueden estar presentes tanto antes como después del diagnóstico de dicha neoplasia, al igual que podrían indicarnos el pronóstico de ésta. El cáncer que más comúnmente desarrolla estos síndromes paraneoplásicos es el pulmonar, dentro de los que destacan algunos como el síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética y la hipercalcemia humoral maligna.^{6,7} En este artículo de revisión se discutirán más a detalle los síndromes paraneoplásicos que se desarrollan en el cáncer pulmonar, así como el momento en que se tienden a presentar y el pronóstico que conlleva la presencia de cada uno.⁶

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

De naturaleza autoinmune, son totalmente independientes a la invasión local del tumor, así como a sus efectos metastásicos. Se caracterizan comúnmente por la presencia de anticuerpos, aunque su ausencia no excluye el diagnóstico (*Tabla 1*).⁶ Estos anticuerpos onconeurales tienden a dirigirse no sólo a las células tumorales, sino también a las células del sistema nervioso tanto central como periférico, produciendo un amplio rango de manifestaciones clínicas.⁷⁻⁹

Encefalitis límbica

Síndrome neuropsiquiátrico con afectación a estructuras límbicas (hipocampo, hipotálamo y amígdala); caracterizado por cambios en la personalidad, pérdida de memoria a corto plazo, alteración de la función cognoscitiva y crisis

convulsivas que progresan gradualmente de días a meses. El cáncer pulmonar se asocia frecuentemente a esta entidad (50% de los casos), la estirpe de células pequeñas es la que más tiende a desarrollarla (80% de los casos). En la mayoría de los casos existen anticuerpos anti-Hu positivos, presentes en 90% de los síndromes paraneoplásicos neurológicos. También se pueden encontrar anticuerpos anti-Ma2, anti-anfifisina y anti-CRMP5. El diagnóstico se realiza a través de las manifestaciones clínicas, análisis de líquido cefalorraquídeo, estudios de imagen por resonancia magnética y por electroencefalograma. En cuanto al tratamiento, consiste en la terapia dirigida hacia el cáncer, aunada a inmunoterapia en base esteroides o inmunoglobulina intravenosa.¹⁰

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

Desorden neuromuscular autoinmune a nivel presináptico en el que aproximadamente la mitad de los casos está asociado a cáncer pulmonar de células pequeñas. En este síndrome existen anticuerpos dirigidos hacia los canales de calcio dependientes de voltaje expresado en la superficie de las células tumorales, disminuyendo la liberación de acetilcolina y la inhibición de la conducción sináptica. Se manifiesta como debilidad muscular proximal, afecta principalmente a extremidades inferiores, iniciando en cintura pélvica. En cuanto a extremidades superiores, la

Tabla 1: Anticuerpos onconeurales.

Bien caracterizados

- Anti-Hu (ANNA1)
- Anti-Yo (PCA1)
- Anti-CV2 (CRMP5)
- Anti-Ri (ANNA2)
- Anti-Ma2 (Ta)
- Anti-anfifisina

Parcialmente caracterizados

- Anti-Tr (PCA-Tr)
- ANNA3
- PCA2
- Anti-Zic4
- Anti-mGluR1

Otros

- Antirreceptores de acetilcolina
- Antirreceptores nicotínicos de acetilcolina
- Anticanales de calcio dependientes de voltaje
- Anticanales de potasio dependientes de voltaje
- Anti-NR1/NR2 o N-metil-D-aspartato
- Antidescarboxilasa del ácido glutámico

ANNA = anticuerpos antinucleares/neuronales.

debilidad tiende a dirigirse en dirección craneocaudal y es de menor intensidad.⁶

En el contexto de un paciente con cáncer pulmonar de células pequeñas, la aparición de debilidad muscular, cambios electromiográficos característicos y autoanticuerpos sugerirían fuertemente la presencia de este síndrome paraneoplásico. Por otro lado, es importante abordar la presencia de este tipo de cáncer en etapas tempranas en pacientes a los que recientemente se les haya diagnosticado síndrome miasténico de Lambert-Eaton, por la alta asociación que existe entre dichas entidades.¹¹ El tratamiento enfocado al cáncer disminuye los síntomas. Por otro lado, la terapia dirigida al síndrome miasténico de Eaton-Lambert (SMLE) se basa en la 3,4-diaminopiridina como primera línea. En casos refractarios, se puede utilizar esteroides, inmunoglobulina intravenosa, inmunosupresores, e incluso, plasmaféresis. El uso de guanidina con o sin inhibidores de la acetilcolinesterasa está limitado por su nefrotoxicidad y mielosupresión.⁶

Degeneración cerebelar subaguda

Síndrome paraneoplásico raro y más comúnmente asociado a cáncer pulmonar de células pequeñas. La presencia de autoanticuerpos dirigidos particularmente a las células de Purkinje es la base de la fisiopatología, así como también pueden existir anticuerpos anti-Yo, anti-Tr y anti-mGluR1.^{6,12} Radiográficamente se puede observar atrofia cerebelar y clínicamente se manifiesta con náuseas, emesis, vértigo, inestabilidad en la marcha y ataxia. La presencia de este síndrome se ha relacionado con mal pronóstico. El tratamiento a base de inmunoterapia ha demostrado una modesta mejoría; sin embargo, dicho síndrome suele progresar y dejar secuelas neurológicas.⁶

Neuropatía sensorial subaguda

Variedad de síntomas neurológicos que inicia con la pérdida de la sensación vibratoria y articular, progresa (usualmente en 12 semanas) hasta alteraciones en la sensación de la temperatura y dolor, el cual se describe como una sensación de choque eléctrico. La presencia de ataxia y un puntaje de Rankin al menos de 3 también es común.^{6,13,14} También se han descritos cambios a nivel electrofisiológicos como alteración de las fibras sensitivas en al menos un nervio, así como la ausencia de potenciales de acción en dichos nervios. El daño a nivel de nervios motores es mínimo. Los reflejos osteotendinosos suelen estar disminuidos o ausentes. Además, se pueden encontrar anomalías a nivel cerebral, cerebelar y autonómico.¹³

Este síndrome se asocia frecuentemente con el cáncer pulmonar de células pequeñas y usualmente tiende

a preceder al diagnóstico de dicho cáncer.^{13,14} Cuando existe la asociación entre ambas entidades, suele haber la presencia de anticuerpos anti-Hu, aunque también se pueden presentar los anti-CRMP5, anti-anfifisina y anti-Yo. El tratamiento de la neoplasia de base tiende a disminuir la sintomatología de este síndrome paraneoplásico. La inmunoterapia basada en el uso de corticoesteroides, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa ha demostrado no ser efectiva.¹³

SÍNDROMES ENDOCRINOS

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

Síndrome caracterizado por un estado de hiponatremia hipoosmolar euvolémica que, en el contexto de un cáncer pulmonar, se debe a la producción ectópica de hormona antidiurética (ADH).^{15,16} Aproximadamente, 70% de todos los síndromes de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) de carácter paraneoplásico están asociados a cáncer pulmonar de estirpe de células pequeñas. En 10 y 45% de este tipo de cánceres se presenta una producción ectópica de ADH. La presencia de este síndrome no guarda relación con el estadio del cáncer, sin embargo, se ha descrito que los pacientes que desarrollan dicha entidad, principalmente hiponatremia, tienen peor pronóstico y mala respuesta a la quimioterapia, en comparación con los pacientes que tienen niveles séricos de sodio normales.^{15,17} Existen criterios específicos y esenciales que nos permiten hacer el diagnóstico de SIADH paraneoplásico (*Tabla 2*).¹⁵

Los síntomas varían de acuerdo con el grado y agudeza la de hiponatremia. Pueden presentar manifestaciones inespecíficas como cefalea o fatiga al inicio. Una hiponatremia aguda (< 48 horas) y severa (< 120 mEq/L) puede producir edema cerebral, conduciendo a un estado mental alterado, crisis convulsivas y muerte. En cambio, cuando son de carácter crónico y de leves a moderadas, no tienden a producir síntomas neurológicos.⁶

El manejo del cáncer pulmonar, ya sea con escisión quirúrgica, quimioterapia o radioterapia, o una combinación de ambos, es el tratamiento más efectivo del SIADH. En el caso de la quimioterapia, ésta tiende a mitigar e incluso resolver en 80% el SIADH. La remisión de este síndrome paraneoplásico puede estar relacionada con la recurrencia o progresión del cáncer pulmonar.¹⁵ En los casos de hiponatremia aguda y severa con síntomas neurológicos, se puede administrar solución salina hipertónica, evitando que esta corrección sea rápida para impedir el riesgo de desmielinización. En casos asintomáticos, la restricción de agua a < 1 L/día es el primer paso. Dentro del tratamiento

Tabla 2: Criterios diagnósticos de SIADH paraneoplásico.**Criterios esenciales**

1. Hiponatremia < 134 mEq/L
2. Osmolaridad plasmática < 275 mOsm/kg
3. Osmolaridad urinaria elevada > 500 mOsm/kg
4. Sodio urinario elevado > 20 mEq/L
5. Ausencia de hipovolemia, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo

Criterios no esenciales

1. Corrección de hiponatremia tras restricción hídrica
2. No lograr corrección de la hiponatremia tras expansión de volumen
3. Ácido úrico sérico < 4 mg/dL
4. BUN < 10 mg/dL

SIADH = síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética;

BUN = nitrógeno ureico en la sangre, por sus siglas en inglés.

farmacológico para el SIADH, se puede utilizar demeclociclina, una tetraciclina capaz de disminuir la respuesta renal a la ADH. También los antagonistas del receptor de ADH han demostrado ser eficaces al incrementar la excreción urinaria de agua libre.⁶

Hipercalcemia humoral asociada a malignidad

La hipercalcemia es un hallazgo comúnmente encontrado en pacientes con cáncer pulmonar, con una incidencia de 2 a 6% al inicio del diagnóstico y entre 8 y 12% durante la enfermedad. La estirpe histológica de cáncer pulmonar que más se relaciona con hipercalcemia maligna es el cáncer pulmonar de células escamosas (arriba de 23% de los casos), y su presencia está asociada a mal pronóstico a tres meses. Además, esta entidad tiende a presentarse en etapas avanzadas o metastásicas de la enfermedad.¹⁵

Existen cuatro mecanismos relacionados con el desarrollo de hipercalcemia humoral maligna: secreción de proteína vinculada con la hormona paratiroidea (PTHRP), hormona paratiroidea, 1,25 dihidroxivitamina D o factor estimulante de colonias de granulocitos. De éstos, el mecanismo que más comúnmente se relaciona con cáncer pulmonar es la secreción de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea por parte de las células cancerígenas. Otra de las causas de hipercalcemia en este tipo de pacientes es la actividad osteolítica secundaria a metástasis óseas.¹⁵ Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes están náuseas, vómito, dolor abdominal y constipación. Puede haber deshidratación por vómito y poliuria con consecuente falla renal. La presencia de fatiga, letargia, cambios en el

estado de ánimo y disfunción cognoscitiva son algunas de las manifestaciones neuropsiquiátricas más comunes.⁶

El diagnóstico se realiza a través de la medición del calcio ionizado y niveles de hormona paratiroidea (PTH). En los casos en los que no se pueda medir específicamente el calcio ionizado, se puede solicitar los niveles de calcio y albúmina séricos para obtener los valores de calcio corregido. En la parte de tratamiento, el más efectivo es el manejo del cáncer pulmonar. La hipercalcemia aguda puede tratarse con la administración de líquidos intravenosos (2-3 L de solución salina 0.9%). Se pueden utilizar como terapia adyuvante los diuréticos de asa una vez que se logra la reposición de líquidos adecuada. Por otra parte, los bifosfonatos han demostrado ser de los agentes más seguros y efectivos en el manejo de la hipercalcemia humoral maligna. También se pueden incluir dentro del tratamiento de esta entidad la calcitonina y denosumab.¹⁵

Síndrome de Cushing ectópico

En pacientes con cáncer pulmonar se pueden detectar niveles elevados de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) hasta en 50% o más. Esta secreción ectópica de ACTH está casi siempre asociada al cáncer pulmonar de células pequeñas (30% de los casos) y tumores carcinoides bronquiales. Este síndrome tiende a conferir un pronóstico extremadamente pobre en pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas. Se cree que esta producción ectópica de ACTH es causada por la expresión de proopiomelanocortina, un polipéptido precursor de varias hormonas en las células cancerígenas que codifica la ACTH.^{6,15,18}

Las manifestaciones clínicas son resultado de un estado de hipercortisolismo: cara de luna llena, acné, estrías rojas, hiperpigmentación, atrofia muscular, edema periférico e hipertensión arterial secundaria. También suele haber cuadros de hiperglucemia, así como alcalosis metabólica hipocalémica. El diagnóstico se realiza excluyendo primero un Cushing iatrogénico. El abordaje en estos pacientes puede incluir la medición de cortisol en saliva nocturna, en orina de 24 horas, así como la prueba de supresión nocturna con dexametasona 1 mg. Si dichos estudios indican hipercortisolismo, los niveles de ACTH permiten la identificación de un síndrome de Cushing ectópico. Aunado a esto, se puede establecer el diagnóstico de dicha entidad si en los estudios de imagen (tomografía o resonancia magnética), hay ausencia de un tumor pituitario junto con niveles matutinos de ACTH elevada (una alta dosis de dexametasona no suprime la secreción de ACTH ectópica).⁶ El diagnóstico definitivo se obtiene con una tinción inmunohistoquímica para ACTH en una biopsia tumoral.¹⁵

El tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes es la escisión quirúrgica del tumor. En pacientes a los

que apenas se realizará este tipo de manejo, se pueden indicar medicamentos como ketoconazol o metirapona, cuya función es la de disminuir la síntesis de cortisol.⁶ La mortalidad tiende a ser alta en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas que desarrollan síndrome de Cushing ectópico, incluso con quimioterapia, ya que muchos de estos tumores tienden a ser quimiorresistentes.¹⁵

Síndrome carcinoide pulmonar

Los tumores neuroendocrinos pulmonares abarcan 20% de todas las neoplasias pulmonares. Éstos son clasificados de acuerdo con sus características histológicas, dentro de las que está el cáncer de células pequeñas. La secreción ectópica de serotonina por parte de las células cancerígenas puede provocar un síndrome carcinoide en pacientes con neoplasias neuroendocrinas de pulmón. Dentro de las manifestaciones clínicas que se pueden presentar están la hiperemia de la piel, sobre todo en la parte anterior y superior del tórax, diarrea secretora y broncoespasmo. Si evoluciona a la cronicidad, puede haber fibrosis de las válvulas cardíacas, principalmente derechas. En casos agudizados y severos puede haber choque circulatorio.¹⁵

El diagnóstico se realiza midiendo los valores del ácido 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas. Los niveles de cromogranina A también apoyan el diagnóstico, ya que se encuentran elevados en 60% de los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. El octreótido radiomarcado se puede presentar en tumores neuroendocrinos broncopulmonares con producción ectópica de hormonas. El tratamiento quirúrgico es la principal opción terapéutica en este tipo de pacientes.¹⁵

SÍNDROMES REUMATOLÓGICOS

Osteoartropatía hipertrófica pulmonar

Es la proliferación ósea y cutánea a nivel distal, produce acropaquías en los dedos tanto de las manos como de los pies, artropatías dolorosas simétricas y periostitis de huesos largos. Este síndrome paraneoplásico está altamente asociado a cáncer pulmonar. En esta entidad hay ausencia de erosiones óseas o sinovitis inflamatorias. En la gammagrafía ósea se puede encontrar engrosamiento perióstico, principalmente en tibia y peroné. Se cree que todo se debe a la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés). El manejo del cáncer primario tiende a ser el tratamiento principal.^{6,19} Otras terapias que se han intentado es el uso de gefitinib, bifosfonatos y octreótido.⁶

Miopatías inflamatorias

Tanto la polimiositis como dermatomiositis son miopatías inflamatorias autoinmunes que clínicamente se caracterizan por dolor y debilidad muscular. Específicamente la dermatomiositis se asocia a malignidad en 10 a 40% de los casos, y tiende a aparecer dentro del primer año de diagnóstico del cáncer.⁶ La estirpe pulmonar a la que más se ha encontrado relacionado este síndrome paraneoplásico es al cáncer pulmonar de células pequeñas (29%), seguido por el de células escamosas (21%) y adenocarcinoma (8%).²⁰

Dentro de las manifestaciones cutáneas se encuentran el rash en heliotropo, las pápulas de Gottron y fotosensibilidad. Dichas manifestaciones no están relacionadas con el grado de invasión o metástasis del tumor primario.²⁰ El tratamiento con altas dosis de glucocorticoides es la terapia de primera línea en las miopatías inflamatorias, aunado al manejo de la malignidad de base. En casos de enfermedad refractaria se pueden administrar metotrexato, azatioprina o rituximab.⁶

Síndromes hematológicos

Los síndromes paraneoplásicos hematológicos tienden a ser asintomáticos, y la mayoría suelen diagnosticarse después del cáncer y típicamente en etapas avanzadas de la enfermedad. Se ha reportado que los pacientes con cáncer pulmonar que desarrollan dichos síndromes tienen un mal pronóstico. Dentro de estos síndromes se encuentran los siguientes:¹³

Leucocitosis con neutrofilia. Suele encontrarse tanto al momento como después del diagnóstico de cáncer pulmonar. Cuando se observa leucocitosis en ausencia de un proceso infeccioso o en ausencia de la administración de corticoesteroides, se debe considerar la presencia de un tumor. Los niveles de leucocitos pueden llegar a ser $> 50,000/\text{mm}^3$ y se relacionan más con el cáncer de pulmón de células grandes, aunque las demás estirpes pueden presentarlo también. Se han reportado casos de hipercalcemia aunada a la leucocitosis, los cuales están asociados a mal pronóstico.¹³

Hipereosinofilia. Niveles extremadamente altos de eosinófilos se han relacionado con procesos malignos de base, dentro de los cuales se puede encontrar el cáncer pulmonar. La hipereosinofilia $> 1.5 \times 10^9/\text{L}$ suele indicar un mal pronóstico y la presencia de una actividad tumoral más agresiva.¹³

Trombocitosis. La prevalencia de trombocitosis (plaquetas $> 400,000/\text{mm}^3$) al momento del diagnóstico de cáncer pulmonar se ha observado en 13 a 32%, y se cree que está relacionada con la liberación de IL-6 por parte de las células tumorales. Se ha reportado una menor tasa de supervivencia en pacientes con cáncer pulmonar y

trombocitosis que en aquellos que no presentan dicha alteración hematológica.¹³

Tromboembolismo venoso. Los pacientes con cáncer pueden presentar un cuadro de tromboembolismo venoso como manifestación inicial, y de éstos, el cáncer pulmonar tiene un riesgo 20 veces incrementado de presentar dicha entidad, principalmente el grupo de pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.^{6,21} De este grupo, el cáncer pulmonar de células escamosas es el que mayor riesgo tiene de presentar dicha entidad. A su vez, la aparición de episodios de tromboembolismo venoso puede estar relacionada con la presencia de metástasis. Se ha encontrado que en las células cancerígenas presentes en el cáncer pulmonar, son capaces de producir factor tisular, encargado de iniciar la cascada de la coagulación. El tratamiento anticoagulante se basa más que nada en el uso de heparina de bajo peso molecular.⁶

Síndrome de Trouseau. Antes definido como una trombolebitis migratoria asociada a un proceso maligno, es un síndrome que abarca un estado de hipercoagulabilidad relacionado con cáncer. La fisiopatología es compleja, sin embargo, probablemente se relacione con la presencia de coagulación intravascular diseminada mediada por el factor X, principalmente en adenocarcinomas. El manejo con base en heparinas de bajo peso molecular se ha utilizado para las distintas manifestaciones de este síndrome paraneoplásico.^{6,13}

SÍNDROMES DERMATOLÓGICOS

Estos síndromes paraneoplásicos tienden a ser atípicos, sin embargo, existen los postulados de Curth (*Tabla 3*), que nos permiten establecer la relación entre un proceso maligno subyacente y manifestaciones cutáneas. Algunos de los más comunes son los que se presentan a continuación.²²

Acantosis nigricans. Es el engrosamiento e hiperpigmentación de la piel en áreas intertriginosas. Este síndrome

paraneoplásico puede estar relacionado con cáncer pulmonar de células no pequeñas. Algunos pacientes tienden a desarrollar “callos palmares”, engrosamiento aterciopelado y rugosidades palmares. Estas manifestaciones disminuyen una vez iniciado el manejo de la malignidad de base. Cuando los callos palmares ocurren sin la presencia de acantosis nigricans, el sitio más común de malignidad que suele estar presente es pulmón.²³ El uso de retinoides tópicos también ha demostrado ser de utilidad en esta clase de pacientes.⁶

Eritrodermia. Este síndrome paraneoplásico se caracteriza por la presencia de un eritema difuso y descamación cutánea, envolviendo, por lo menos, 90% de la superficie corporal total. Existe una asociación entre tumores sólidos y esta entidad, y puede estar relacionada con otros síndromes paraneoplásicos como dermatomiositis. La eritrodermia como manifestación inicial de un cáncer pulmonar es extremadamente rara, aunque crucial para evitar retrasos en el diagnóstico de dicho cáncer, ya que este síndrome tiende a manifestarse en etapas tardías de la enfermedad.²⁴

Eritema gyratum repens. Síndrome paraneoplásico raro caracterizado por placas pruriginosas y serpiginosas, policíclicas, que tiende a parecerse a granos de madera. Esta entidad suele diseminarse rápidamente, iniciando en tórax y extendiéndose a las extremidades. Los pacientes refieren prurito intenso y puede haber eosinofilia periférica; suele ser más común en hombres que en mujeres. El cáncer pulmonar es la neoplasia maligna a la que más se ha asociado. Este síndrome suele preceder al diagnóstico de dicho cáncer en un promedio de siete meses, por lo que siempre que se desarrolle eritema *gyratum repens* se debe descartar un proceso maligno subyacente. Esta condición suele resolverse al manejar el proceso neoplásico de base.²³

Hipertrichosis lanuginosa. Síndrome asociado a cáncer pulmonar de presentación más frecuente en varones. Puede estar relacionado tanto con la estirpe de células pequeñas como de no pequeñas. La producción tumoral de factores de crecimiento fibroblásticos conduce al crecimiento de vellos. Clínicamente se manifiesta de manera cefalocaudal, inicia con el crecimiento de lanugo en la frente, oídos y orejas, extendiéndose al tórax y extremidades, pero respetando palmas, plantas y genitales. Se puede diagnosticar tanto antes como después del proceso maligno de base, incluso en etapas metastásicas. Suele resolverse con el manejo de la neoplasia maligna de base.²³

Vasculitis leucocitoclástica cutánea. Enfermedad vascular inflamatoria caracterizada por el involucro de la piel e infiltración de leucocitos polimorfonucleares en los vasos de pequeño calibre, aunado a la presencia de leucocitosis, necrosis fibrinoide y extravasación de eritrocitos. Se han reportado casos de asociaciones entre esta entidad y el

Tabla 3: Postulados de Curth.

Criterios mayores:

1. Comienzo simultáneo de la neoplasia y la dermatosis
2. Evolución paralela de las dos afecciones

Criterios menores:

1. Asociación estadísticamente significativa de las lesiones cutáneas y el tipo de neoplasia
2. Malignidad uniforme (un mismo tipo de tumor provoca una misma manifestación cutánea)
3. Rareza de la patología cutánea

Se deben cumplir forzosamente los criterios mayores.

cáncer pulmonar de tipo adenocarcinoma y de células escamosas, donde tiende a aparecer antes o al momento del diagnóstico de dicha neoplasia.^{13,25} Se postula que los antígenos tumorales inducen la formación de inmunocomplejos, los cuales se depositan en las paredes de los vasos sanguíneos, estimulando un efecto autoinmune.²⁵

Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la presencia de un *rash* de morfología variada que incluye urticaria, púrpura, *livedo reticularis*, úlceras, nódulos, vesículas hemorrágicas, entre otros. Las extremidades inferiores suelen ser las más afectadas, acompañadas de dolor y ardor. La biopsia de piel es el estándar de oro para el diagnóstico de este síndrome paraneoplásico. El tratamiento basado en la resección quirúrgica del cáncer pulmonar ha demostrado disminuir las manifestaciones cutáneas de dicho síndrome. También se puede incluir dentro de su manejo, el uso de corticoesteroides e inmunosupresores como la ciclofosfamida.¹³

Síndrome de vena cava superior. Esta entidad se produce por una compresión a nivel de la convergencia de las venas braquiocefálicas y el resto del drenaje venoso de la porción superior del corazón, provocando congestión venosa colateral. Clínicamente se manifiesta como edema facial y en el cuello, así como ronquera e incluso proptosis. La causa más común de este síndrome es de naturaleza maligna, siendo el cáncer pulmonar de estirpe de células pequeñas el proceso maligno más frecuente. El tratamiento que más común y rápidamente reduce el tamaño de la masa neoplásica que produce la compresión es la radioterapia.²³

Síndromes glomerulares. El cáncer pulmonar se asocia usualmente a síndromes nefróticos; la glomerulopatía membranosa es la forma más común en que se manifiesta dicho síndrome. Estos síndromes nefróticos suelen estar presentes desde antes o al momento del diagnóstico del cáncer. La resección del tumor primario, quimioterapia o radioterapia, tienden a resolver este síndrome paraneoplásico. En los casos de recurrencia o progresión, los síndromes nefróticos reaparecen. Los regímenes a base de carboplatino son los que se usan preferentemente, debido a su efecto nefrotóxico.^{6,26,27}

CONCLUSIONES

La gran variedad de síndromes paraneoplásicos que están asociados a cáncer pulmonar, nos pueden permitir dilucidar el tipo de estirpe de dicha neoplasia, así como también nos puede orientar a saber si la enfermedad se encuentra en estadios tempranos o avanzados. Algunos de los síndromes ya mencionados incluso nos pueden permitir determinar el pronóstico del cáncer pulmonar y la agresividad de éste. En la mayoría de estas entidades, el tratamiento del proceso maligno de base ayudará a disminuir las manifestaciones de estos síndromes paraneoplásicos.

REFERENCIAS

- Midthun DE. UpToDate. Uptodate.com. 2020. Available in: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-risk-factors-pathology-and-clinical-manifestations-of-lung-cancer?search=paraneoplastic%20syndromes%20lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- Cancer Today. Gco.iarc.fr. 2018. Available in: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nm_sc_other=1
- Tan W. Non-small cell lung cancer (NSCLC): practice essentials, background, pathophysiology [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2019 [cited 25 March 2020]. Available in: <https://emedicine.medscape.com/article/279960-overview>
- Stella GM, Kolling S, Benvenuti S, Bortolotto C. Lung-seeking metastases. *Cancers (Basel)*. 2019; 11 (7): 1010. doi: 10.3390/cancers11071010.
- Thomas K, Gould M. UpToDate. Uptodate.com. 2020. Available in: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-initial-evaluation-diagnosis-and-staging-of-patients-with-suspected-lung-cancer?search=lung%20cancer&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
- Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med*. 2019; 7 (15): 359. doi: 10.21037/atm.2019.04.86.
- Nikoomanesh K, Choi J, Arabian S. Paraneoplastic syndrome as the presentation of limited stage small cell carcinoma. *BMC Pulm Med*. 2018; 18 (1): 169. doi: 10.1186/s12890-018-0729-y.
- Bentea G, Sculier C, Grigoriu B, Meert AP, Durieux V, Berghmans T et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: a systematic review of the literature: Part 3: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the central nervous system. *Lung Cancer*. 2017; 106: 83-92. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.017.
- Sculier C, Bentea G, Ruelle L, Grigoriu B, Coureau M, Gorham J et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 5: Neurological auto-antibodies, discussion, flow chart, conclusions. *Lung Cancer*. 2017; 111: 164-175. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.026.
- Shen K, Xu Y, Guan H, Zhong W, Chen M, Zhao J et al. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with lung cancer. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 6792. doi: 10.1038/s41598-018-25294-y.
- Maddison P, Gozzard P, Sadalage G, Ambrose PA, Chapman CJ, Murray A et al. Neuronal antibody detection and improved lung cancer prediction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol*. 2020; 340: 577149. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577149.
- Cai G, Sun X, Yu J, Meng X, Li J. Non-small cell lung cancer associated with late-onset Lambert-Eaton myasthenic syndrome and paraneoplastic cerebellar degeneration. *Neurol Sci*. 2020; 41 (5): 1277-1279. doi: 10.1007/s10072-019-04139-0.
- Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014; 5 (3): 197-223. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.197.
- Ruelle L, Bentea G, Sideris S, El Koulali M, Holbrechts S, Lafitte JJ et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature Part 4: Neurological paraneoplastic syndromes, involving the peripheral nervous system and the neuromuscular junction and muscles. *Lung Cancer*. 2017; 111: 150-163. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.07.025.

15. Efthymiou C, Spyros D, Kontakiotis T. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Hormones (Athens)*. 2018; 17 (3): 351-358. doi: 10.1007/s42000-018-0046-0.
16. Kosuda A, Shirahata T, Kudo N, Uehara Y, Miyawaki M, Hagiwara A et al. Long-term survival of a patient with small cell lung cancer secreting ADH and ACTH simultaneously, following the prolonged use of amrubicin. *Intern Med.* 2020; 59 (1): 107-112. doi: 10.2169/internalmedicine.2838-19.
17. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, Randeva HS, Kaltsas G, Grossman A. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer.* 2017; 24 (6): R173-R190. doi: 10.1530/ERC-17-0036.
18. Agarwal KA, Soe MH. Beyond the dual paraneoplastic syndromes of small-cell lung cancer with ADH and ACTH secretion: a case report with literature review and future implications. *Case Rep Oncol Med.* 2018; 2018: 4038397. doi: 10.1155/2018/4038397.
19. Suarez A, Faber B, Stanton A. A smoker with joint pain. *BMJ.* 2017; 358: j3149. doi: 10.1136/bmj.j3149.
20. Zhang T, Wu Q, Qin S, Wang Z, Li Y, Wang R et al. Lung cancer with dermatomyositis as the initial diagnosis: a case report. *Mol Clin Oncol.* 2019; 11 (1): 59-62. doi: 10.3892/mco.2019.1851.
21. Gameiro R, Gomes R, Jorge V, Picado B, Goncalves FM, Araújo JL. A paraneoplastic syndrome to remember: a case of disseminated intravascular coagulation in lung cancer. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2019; 6 (6): 001134. doi: 10.12890/2019_001134.
22. Karthik R, Mohan N, Ravi Kumar PT, Fenn SM. Cutaneous manifestations of internal malignancy. *Int J Contemp Med Res.* 2017; 4 (4): 935-939. Available in: https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr_1410_may_20.pdf
23. Owen CE. Cutaneous manifestations of lung cancer. *Semin Oncol.* 2016; 43 (3): 366-369. doi: 10.1053/j.seminoncol.2016.02.025.
24. Arandes-Marcocci J, Iglesias-Sancho M, Setó-Torrent N, Fernández-Figueras MT. Erythroderma as first manifestation of squamous cell lung cancer: rare case report. *An Bras Dermatol.* 2020; 95 (1): 67-70. doi: 10.1016/j.abd.2019.05.004.
25. Holbrechts S, Gorham J, Sideris S, Meert AP, Durieux V, Berghmans T et al. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature: Part 2: Hematologic, cutaneous and vascular syndromes. *Lung Cancer.* 2017; 106: 93-101. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.016.
26. Durieux V, Coureau M, Meert AP, Berghmans T, Sculier JP. Autoimmune paraneoplastic syndromes associated to lung cancer: A systematic review of the literature. *Lung Cancer.* 2017; 106: 102-109. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.01.015.
27. Aytékin A, Ozet A, Bilgetekin I, Oğut B, Ciltas A, Benekli M. A case of membranous glomerulopathy associated with lung cancer and review of the literature. *Mol Clin Oncol.* 2017; 7 (2): 241-243. doi: 10.3892/mco.2017.1295.



Cáncer de mama: una visión general

Breast cancer: an overview

Joaquín Palmero Picazo,* Jareth Lassard Rosenthal,* Leslie Aylin Juárez Aguilar,* Carlos Alonso Medina Núñez*

Citar como: Palmero PJ, Lassard RJ, Juárez ALA, Medina NCA. Cáncer de mama: una visión general. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 354-360. <https://dx.doi.org/10.35366/101727>

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más prevalente en población femenina, tan sólo en México se cuenta con una incidencia anual de 38.4 por 100,000 mujeres, donde el costo anual de cada paciente es de \$110,459.00 pesos, causando un gran impacto en el sistema de salud. **Objetivos:** Describir la etiopatogenia, epidemiología, cuadro clínico, clasificación y tamizaje actualizado de esta patología. **Material y métodos:** Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Web of Science y EBSCO, utilizando los términos de búsqueda: *breast cancer, pathology, therapy, prevention and control*; con el operador booleano “and”. Se seleccionaron los artículos que tuvieran un aporte relevante a este trabajo, obteniendo 30 artículos como muestra final. **Resultados:** La fisiopatología involucra vías como PI3K/AKT y RAS/MEK/ERK, y la presencia de receptores hormonales. El tamizaje se lleva a cabo mediante el examen clínico y la mastografía, mientras que el diagnóstico definitivo es mediante técnicas de biopsia. Por último, existen cinco caminos de tratamiento: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y biológicos, cada uno con sus indicaciones puntuales. **Conclusiones:** Es vital la capacitación del personal médico sobre esta patología, así como el desarrollo de un plan estratégico eficiente encaminado a una detección temprana oportuna.

Palabras clave: Cáncer de mama, patología, terapia, prevención y control.

Abstract

Breast cancer is the most prevalent neoplasm in the female population. In Mexico alone there is an annual incidence of 38.4 per 100,000 women, where the annual cost of each patient is \$110,459.00 Mexican pesos, causing a great impact on the health system. **Objectives:** To describe the etiopathogeny, epidemiology, clinical picture, classification and updated screening of this pathology. **Material and methods:** A systematic search was carried out in the databases PubMed, Web of Science and EBSCO, using the search terms: breast cancer, pathology, therapy, prevention and control; with the Boolean operator “and”. Selecting the articles that had a relevant contribution to this work. We obtained 30 articles as a final sample. **Results:** The physiopathology involves pathways such as PI3K/AKT and RAS/MEK/ERK, and the presence of hormone receptors. Screening is carried out by clinical examination and mastography, while the definitive diagnosis is made by biopsy techniques. Finally, there are five treatment paths: surgery, radiotherapy, chemotherapy, hormone therapy and biological, each with its specific indications. **Conclusions:** It is vital the training of medical personnel on this pathology, as well as the development of an efficient strategic plan aimed at early detection.

Keywords: Breast cancer, pathology, therapy, prevention and control.

INTRODUCCIÓN

* Médico pasante de Servicio Social de la carrera de Médico Cirujano, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México Norte, México.

Correspondencia:

Joaquín Palmero Picazo
Correo electrónico: joaquin.palmero@anahuac.mx

Aceptado: 19-01-2021.

www.medicgraphic.com/actamedica



El cáncer de mama fue descrito por primera vez en el Papiro Edwin Smith, entre el año 3,000 y 2,500 a.C. En 1882, William Halsted realizó la primera mastectomía, y desde ese momento, hitos como el vaciamiento ganglionar de cuello y mediastino anterior de Handley en 1901, la linfadenectomía de Margotini y Bucalossi en 1949 y el uso de la radioterapia a manos de Hirsch y Keynes en

1924 aumentaron la supervivencia de las pacientes. En la segunda mitad del siglo XX, el uso de quimioterapéuticos, como el tamoxifeno en los 80 y los anticuerpos monoclonales al final del siglo, acompañados del descubrimiento de los genes HER2, BRCA1 y BRCA2 entre 1984 y 1995, impulsaron terapias dirigidas para el tratamiento de este cáncer, mejorando el pronóstico de esta enfermedad.^{1,2}

En México, esta patología es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, y la segunda causa de muerte en mujeres. El costo promedio al año por paciente de cáncer de mama es de \$110,459.00 pesos mexicanos, siendo el diagnóstico tardío una de las causas principales del costo elevado.^{1,3} Las repercusiones no se limitan sólo al sector económico, sino también al social, psicológico, laboral y emocional de la paciente y sus familiares. Debido a esto, es cuantiosa la actualización del personal de salud con la más reciente bibliografía respecto a la epidemiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer de mama; además de compartir en los primeros niveles de atención la necesidad de inicio del tamizaje para detección temprana, para así disminuir el impacto económico, aumentar la esperanza de vida y crear una cultura de prevención.³

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en las bases de datos de PubMed, Web of Science y EBSCO usando bibliografía en inglés del año 2015 en adelante con las palabras de búsqueda: *breast cancer, pathology, therapy, prevention and control*, con el operador booleano “and”. Se encontraron un total de 156 artículos. Tras someter dichos textos a los criterios de selección, se obtuvieron 30 artículos. Dichos criterios fueron: artículos originales, completos, con referencias disponibles, publicaciones arbitradas, sin más de cinco años de antigüedad, artículos actualizados en la epidemiología, tamizaje, diagnóstico y tratamiento y que tuvieran un aporte relevante a esta investigación.

RESULTADOS

Epidemiología

El cáncer de mama es la neoplasia más prevalente en mujeres en todo el mundo, y es de igual manera el cáncer con mayor mortalidad en esta población; en países en vías de desarrollo, el grupo etario con mayor prevalencia es el que abarca los 40-49 años, a diferencia de los países desarrollados, donde la mayor afección se encuentra en mujeres postmenopáusicas, y se presenta en una relación de 100 a 1 entre sexo femenino y masculino.⁴

Aproximadamente, al año se reportan 1.38 millones de nuevos casos y medio millón de defunciones en el

mundo derivadas de esta patología. En países desarrollados como Estados Unidos, se ha visto una reducción drástica de la mortalidad en 30% procedente del aumento de la detección oportuna mediante el uso del tamizaje por mastografía, y el establecimiento de sistemas de detección estandarizados.⁵ Mientras tanto, en países en vías de desarrollo como es el caso de México, se muestra una constante tendencia ascendente (incidencia calculada de 38.4 por 100,000 mujeres y mortalidad estandarizada de 16.8 muertes por 100,000 mujeres), resultado de la poca disponibilidad de instrumentos de tamizaje y métodos de registro del cáncer.⁴

Etiología

Dentro de la etiopatogenia de esta enfermedad, se sabe que es originada por la interacción de factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, como sucede en la mayoría de las neoplasias, mostrando su origen multifactorial.⁶ Basándonos en su origen, existe la siguiente clasificación:

1. Cáncer de mama esporádico: aquel que ocurre en pacientes sin ningún antecedente familiar. Responsable de 70-80% de los casos.
2. Familiar: en pacientes con un claro historial, pero sin ser atribuible a la alteración de un solo gen, sino a la mutación de diversos genes (herencia multifactorial). Responsable de 15-20% de los casos.
3. Hereditario: derivado de la mutación de un solo gen, en el ámbito de línea germinal (herencia monogénica). Responsable de 5-10% de los casos. En este apartado, cerca de 40% es derivado de mutaciones en el gen BRCA1 y BRCA2.^{1,6}

Factores de riesgo y protectores

El cáncer de mama, al igual que gran parte de las patologías oncológicas, tiene un origen multifactorial.⁶ Entre éstos se incluye: la exposición a radiación, edad mayor a 50 años, sexo femenino, el alto consumo de lípidos, sedentarismo, el consumo de alcohol, la menarca temprana y la menopausia tardía, la nuliparidad, los antecedentes de haber tenido este padecimiento, la inmunosupresión, tabaquismo, las infecciones virales (hepatitis B y Epstein-Barr).⁷ Sin embargo, los factores de riesgo más relacionados son la historia familiar de cáncer de mama, la presencia de genes como el BRCA1 y BRCA2 y la obesidad.⁸

Por otro lado, los principales factores protectores que han sido estudiados son: la lactancia materna (disminuyendo un 4.3% por cada año de amamantar), los fitoestrógenos (soya, tofu) y la actividad física, aunque son motivo de controversia en la bibliografía actual.⁹

Fisiopatología

En la patogénesis del cáncer de mama se encuentran involucradas diversas vías, como es el caso de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/AKT) y la ruta Ras-Raf-MEK-ERK (RAS/MEK/ERK), las cuales se encargan de proteger a las células de la apoptosis; sin embargo, cuando existe alguna mutación en los genes que codifican para estas vías, el mecanismo de apoptosis pierde su funcionalidad.¹⁰ Se ha podido demostrar que la exposición constante a estrógenos genera estas mutaciones, además de que la sobreexpresión de leptina (asociado a obesidad) en tejido adiposo mamario ocasiona un aumento de la proliferación celular y a la vez la formación de cáncer.⁴

Otras mutaciones asociadas son aquéllas en el guardián del genoma (p53) y del gen asociado a cáncer de mama (BRCA 1 y BRCA 2), las cuales provocan división celular descontrolada, inhibición de apoptosis y metástasis a órganos distantes.¹¹

Clasificación

Las células cancerígenas de mama cuentan con receptores, tanto en la superficie como en su citoplasma y núcleo, los más importantes son los relacionados a estrógeno, progesterona y a la proteína HER2.¹² De acuerdo con la presencia de estos receptores, el cáncer de mama puede clasificarse de la siguiente manera:

Luminal A: cuenta con receptores positivos para estrógeno y progesterona, tiene buen pronóstico y responde bien a terapia hormonal.

Luminal B: se subdivide en luminal B/HER2 positivo, el cual tiene receptores positivos de progesterona, estrógeno y HER2, tiene peor pronóstico que luminal A y responde bien a inmunoterapia y terapia hormonal. Por el otro lado, está el luminal B/HER2 negativo, que cuenta con receptores positivos para estrógeno y progesterona, pero HER2 negativo se asocia a un riesgo alto de proliferación celular y responde bien a la hormonoterapia.

HER 2+: no cuenta con receptores positivos para estrógeno y progesterona, pero sí para HER2, además de un pronóstico intermedio, responde muy bien a inmunoterapia y con poca respuesta a quimioterapia.

Triple negativo: no cuentan con ninguno de los tres receptores, tienden a responder bien a quimioterapia, pero recaen fácilmente.¹³

Histológicamente, el cáncer de mama se puede clasificar en *in situ* (25%) e invasivo (75%).¹² Entre los *in situ* se encuentra el carcinoma ductal, el cual es el más común, y carcinoma lobulillar; mientras que los invasivos se clasifican en carcinoma ductal invasivo y lobulillar invasivo.¹⁴

Cuadro clínico

Se debe considerar que el cáncer de mama precoz por lo general no causa síntomas, por esto es importante el apoyo con los estudios de imagen e histopatología para diagnóstico y tamizaje.¹ Los pacientes, en caso de presentar síntomas, pueden referir descamación de la areola y piel, formación de costras, rubor, edema de la mama, formación de hoyuelos cutáneos (piel de naranja), mastalgia, retracción de los pezones, dolor óseo, úlceras cutáneas, adenopatías, pérdida de peso y secreción sanguinolenta. Sin embargo, el síntoma más temprano y frecuente es la aparición de una masa a nivel mamario, no dolorosa, firme y de bordes irregulares.¹⁵ La presencia de tumoraciones es más frecuente en la región superior lateral (en 50% de los casos), seguida por la areola en 18% de los casos.

Diagnóstico

En la actualidad, existen tres métodos para el abordaje: examen físico y una historia clínica completa, técnicas de imagen y biopsia.⁴

Examen físico e historia clínica: inicialmente, las mujeres de manera mensual deben autoexplorar ambas mamas para que, por medio de visualización y palpación de éstas, se hallen alteraciones que a continuación serán expuestas. La autoexploración ha sido descartada por varias guías internacionales, pero se denota la importancia de que las mujeres conozcan el aspecto de sus mamas para detectar alguna anomalía; en la Guía de Práctica Clínica mexicana se sigue aceptando su uso.¹⁶ En la consulta médica, la historia clínica se debe indagar de manera detallada sobre factores de riesgo y descartar la presencia de sintomatología mamaria.¹ Se debe hacer una exploración e interrogatorio detallado y dirigido, para descartar otras patologías diferenciales como fibroadenomas o quistes mamarios.^{4,16}

Mamografía y técnicas de imágenes: la mamografía consiste en la obtención de una imagen de la mama tomada con rayos X. La sensibilidad de la mamografía (67.8%) se relaciona con la edad, el origen étnico, la historia personal, además de que es operador dependiente y se requiere que el aparato esté en condiciones adecuadas.¹⁷ Además existe la mamografía digital, que se basa en la angiogénesis tumoral y también sirve para detectar cáncer de mama, este método se ha utilizado recientemente como la herramienta de elección ideal.¹⁶ El ultrasonido es un estudio complementario, mas no independiente de la mamografía, y se utiliza para evaluar errores encontrados en ésta, además de abordar a mujeres embarazadas, con implantes mamarios, mamas densas, menores de 35 años o sujetos que no pueden hacerse la mamografía y no es adecuado para estructuras óseas.¹⁶ Cuenta con una especificidad de 98%. Su limitación principal es que es un

estudio operador dependiente.¹⁸ La resonancia magnética es utilizada en mujeres jóvenes con factores de riesgo elevados; como toda técnica, cuenta con limitaciones, las cuales incluyen que algunos tipos de neoplasias no pueden ser detectadas, tales como el caso del ductal y carcinoma lobulillar. Cuenta con una sensibilidad de 70-96% y una especificidad de 67-100%.^{4,19} La tomografía computarizada se utiliza para determinar la presencia de metástasis, no es un estudio rutinario y tiene indicaciones precisas. Cuenta con una sensibilidad de 91% y con una especificidad de 93%.^{18,19} PET (tomografía por emisión de positrones, por sus siglas en inglés) es indicado con base en la terapéutica usada, y se utiliza para la visualización de la metástasis y para definir la respuesta al tratamiento. Cuenta con una sensibilidad de 61% y con una especificidad de 80%.¹⁹

Biopsia: Existen varios tipos, como la biopsia por aspiración con aguja fina (aguja pequeña para extraer pocas células), biopsia con aguja de corte (toma una mayor cantidad de tejido, pero para su extracción se necesita el uso de una anestesia local; además puede ser guiada clínica, mastográfica o ultrasonográficamente) y biopsia guiada por imágenes (utiliza la mamografía o el ultrasonido para su realización).²⁰

La biopsia es imprescindible para realizar el diagnóstico y la posterior estadificación del cáncer, la cual nos indica el estadio clínico (EC) de la enfermedad y los enfoques terapéuticos y el pronóstico que el paciente tendrá.¹⁶ Se utiliza la estadificación TNM, diseñada por la American Joint Committee on Cancer (AJCC), donde la "T" hace referencia al tamaño tumoral: T1 (menor o igual a 2 centímetros), T2 (tumor entre 2-5 centímetros), T3 (tumor mayor de 5 centímetros) y T4 (cualquier tamaño, con extensión directa a piel o pared torácica). La "N" representa el compromiso linfático nodal: N0 (sin extensión a ganglios linfáticos, o menores a 0.2 mm), N1 (diseminación de uno a tres ganglios axilares), N2 (diseminación de cuatro a nueve ganglios axilares) y N3 (diseminación a más de 10 ganglios axilares). Por último, la "M" es utilizada para reportar la metástasis a distancia: M0 (sin enfermedad a distancia) y M1 (con enfermedad a distancia).²¹ De esta estadificación se obtienen los estadios clínicos mencionados en la *Tabla 1*.

Además, existe una clasificación para el reporte de la mastografía para la posibilidad de malignidad de una lesión hallada, llamado BI-RADS (Sistema de Reporte y Datos de Imagen en Mama):

BI-RADS 0: evaluación incompleta.

BI-RADS 1: negativa, mama normal.

BI-RADS 2: hallazgos benignos.

BI-RADS 3: hallazgo probablemente benigno, seguimiento cada seis meses.

BI-RADS 4: anormalidad sospechosa: a) baja sospecha; b) posible sospecha; y c) alta sospecha (indicación de biopsia).

BI-RADS 5: altamente sugestiva de malignidad (indicación de biopsia).

BI-RADS 6: malignidad conocida (confirmada por biopsia).^{20,21}

Tamizaje

La forma más eficaz de reducir la mortalidad debido al cáncer de mama es encontrar el cáncer en una etapa temprana y recibir el tratamiento adecuado para combatir la enfermedad.²² La mastografía es la base del tamizaje del cáncer de mama, ya que nos permite detectar tumores antes de que sean palpables o empiece a manifestarse algún síntoma.²³

Existen diversas guías elaboradas por distintas sociedades, academias y colegios que nos indican las recomendaciones para esta detección temprana del cáncer de mama, tanto para mujeres con riesgo promedio como para aquéllas que tienen un riesgo elevado de padecerlo.^{22,24} Las recomendaciones de las diversas guías internacionales son expuestas en la *Tabla 2*.

Tratamiento

El tratamiento para el cáncer de mama se compone principalmente de locales (cirugía y la radioterapia) y terapias sistémicas (quimioterapia, terapia hormonal y terapia dirigida), estas terapias tienen sus indicaciones precisas dependiendo del paciente. La meta final del tratamiento es la curación.²⁵

Cirugía: tiene como objetivo eliminar la mayor cantidad de células cancerígenas como sea posible, evaluar

Tabla 1: Estadios clínicos de cáncer de mama, según su TNM.

Estadio clínico	
0	Tis, N0, M0
I	IA: T1, N0, M0 IB: de T0 o T1, N1mi, M0
II	IIA: de T0, N1, M0 a T2, N0, M0 IIB: de T2, N1, M0 a T3, N0, M0
III	IIIA: de T0, N2, M0 a T3, N2, M0 IIIB: de T4, N0 a 2, M0 IIIC: T 1 a 4, N3, M0
IV	T1 a 4, N1 a 3, M1

TNM = tamaño tumoral, compromiso linfático nodal y metástasis, is = *in situ*, mi = micrometástasis (diámetro 0.2 a 2 mm).

Fuente: Alamdaran S et al.²⁰

Tabla 2: Tamizaje de cáncer de mama por diversas guías internacionales.

Población	American Cancer Society	International Agency for Research on Cancer	American College of Physicians	American Academy of Family Physicians
Mujer de 40 a 49 años, riesgo promedio	Mastografía anual	Evidencia insuficiente	Mastografía bienal si paciente lo solicita	Mastografía si paciente lo solicita
Mujer de 50 a 74 años, riesgo promedio	De 50 a 54 años: mastografía anual De 55 años en adelante, mastografía bienal o anual por decisión de paciente	De 50 a 69 años: mastografía anual De 70 a 74 años: mastografía reduce el riesgo de muerte	Mastografía bienal	Mastografía anual
Mujer, mamas densas	Evidencia insuficiente para tamizaje por resonancia magnética	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente
Mujer, riesgo elevado	Mastografía y resonancia magnética anual	Mastografía y resonancia magnética debe iniciarse a edad temprana	Evidencia insuficiente	Evidencia insuficiente

Fuente: Duffy S et al²² y García D et al.¹⁶

la presencia de metástasis y de los ganglios linfáticos, así como restaurar la forma de la mama.²² Existen dos tipos de cirugías, la primera es cirugía con conservación de la mama (se extirpa solamente la parte de la mama que tiene cáncer); y la segunda es la mastectomía (se extirpa totalmente la mama e incluso todo el tejido mamario). Se debe hacer énfasis en que una de las partes fundamentales de estos procedimientos es la estadificación axilar.²⁶

Radioterapia: tratamiento que usa rayos o partículas de alta energía para eliminar las células cancerígenas.²⁷ La utilización de la radioterapia depende de qué tipo de cirugía se realizó, además de si el cáncer involucra metástasis, el tamaño y la afección a la piel.¹⁶ Los dos tipos principales de radioterapia que se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama son radioterapia externa y braquiterapia.^{4,26}

Quimioterapia: está dividida en quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. La primera hace referencia a la quimioterapia posterior a un tratamiento quirúrgico, con el objetivo de eliminar las células cancerosas que puedan haber permanecido, tiene el objetivo de evitar la recaída.¹ La segunda hace referencia a la administrada antes de una cirugía o la usada como terapia estándar (en casos donde no puede haber un abordaje quirúrgico).²⁵ Dentro de los fármacos más empleados se encuentra la doxorubicina, epirubicina, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, ciclosfosfamida y el carboplatino.²⁷

Terapia hormonal: este tipo de terapia se utiliza en mujeres que padecen cáncer de mama con receptores positivos (ER-positivo y/o PR-positivo) después de un tratamiento quirúrgico para evitar el riesgo de recaída.²⁷ Los

medicamentos más empleados en la práctica clínica son el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa.²⁸

Terapia dirigida/biológica: utilizada en los casos donde los medicamentos de quimioterapia no son eficaces, tales es el caso del cáncer de mama HER2 positivo.²⁶ El medicamento más usado en esta terapia es el trastuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado IgG contra HER2), el cual inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2.²⁵ Éste puede ser usado antes de la cirugía para tratar el cáncer de mama en etapa inicial, o para tratar el cáncer de mama avanzado.^{27,28}

Pronóstico

El pronóstico de una paciente con cáncer de mama se basa en la edad, la presencia o no de HER-2 (si existe, indica un mejor pronóstico), estadio clínico, grado histológico, el resultado de los microarreglos realizados (como MammaPrint y Oncotype) y con base en las calculadoras de riesgo como adyuvante.²⁹ El punto de inflexión en el pronóstico del cáncer es el diagnóstico temprano, debido a que pacientes con EC I tienen una supervivencia de cinco años de 88%, mientras que un paciente con EC IV tiene una supervivencia aproximada de 15%.³⁰ Respecto a la metástasis, los órganos más frecuentes son: hueso, hígado y pulmón. Otros incluyen al cerebro, aunque puede tener potencial de hacer metástasis a cualquier órgano.²⁹

En México, las directrices acerca del manejo del cáncer de mama se encuentran en la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer

de mama, que establece el tamizaje con mastografía de 40 a 69 años de forma bienal, y para mayores de 70 años dependerá de antecedente personal de este padecimiento o por indicación médica. De igual manera, establece que el diagnóstico se realice de manera histopatológica, y se ha clasificado por medio de las normativas dictadas por el AJCC. Por último, establece cinco caminos de tratamiento: cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y biológicos, cada uno con sus indicaciones puntuales.³¹

En conjunto con la Norma Oficial Mexicana, las Guías de Práctica Clínica (GPC) de tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención y la GPC de Prevención, tamizaje y referencia oportuna de casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención establecen el tamizaje de cáncer de mama en pacientes menores a 40 años dependiendo de factores de riesgo genéticos (si se presentan, se envía a especialista, si no, autoexploración mensual y exploración clínica anual), de 40 a 74 años mastografía bi o trienal, y en mayores de 75 años según su estado actual y esperanza de vida.³²

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

A pesar de que el cáncer de mama es la neoplasia más prevalente en mujeres, se ha visto que los países en vías de desarrollo no han implementado un plan estratégico eficiente, basado en las guías internacionales acerca del tamizaje, para un diagnóstico oportuno del padecimiento, influyendo de manera negativa en el pronóstico.^{4,5} Para lograr una disminución de los casos de cáncer de mama en México, es necesario mejorar las estrategias de detección temprana, junto con una combinación de un abordaje médico integral, para poder hacer frente a este gran desafío.^{1,3}

Los estudios actuales han identificado las vías moleculares que son afectadas para el desarrollo de este padecimiento, mostrando su etiología multifactorial.⁶ Estas investigaciones han resultado ser de suma utilidad para el posterior desarrollo de técnicas terapéuticas en los pacientes.²⁵

Si bien la mastografía es sin duda el estándar de oro para la detección temprana del padecimiento, se cuenta con diversos estudios de imagen complementarios para confirmar la sospecha diagnóstica, partiendo como siempre de un adecuado interrogatorio y exploración física.^{16,22} Se recalca que una detección temprana es imprescindible para aumentar la esperanza y la calidad de vida.²³

La capacitación del personal de salud de primer contacto, así como el desarrollo de un plan estratégico eficiente, encaminado a una detección oportuna de esta patología, son de la más alta importancia para generar una cultura de prevención y detección oportuna del cáncer de mama.^{1,16}

REFERENCIAS

- Murillo R, Díaz S, Perry F, Poveda C, Piñeros M, Sánchez O et al. Increased breast cancer screening and downstaging in Colombian women: A randomized trial of opportunistic breast-screening. *Int J Cancer.* 2016; 138 (3): 705-713.
- Brouwers PJAM, van Werkhoven E, Bartelink H, Fourquet A, Lemanski C, van Loon J et al. Predictors for poor cosmetic outcome in patients with early stage breast cancer treated with breast conserving therapy: Results of the Young boost trial. *Radiat Oncol.* 2018; 128 (3): 434-441.
- Pistilli B, Mazouni C, Zingarello A, Faron M, Saghatelian M, Grynberg M et al. Individualized prediction of menses recovery after chemotherapy for early-stage breast cancer: a nomogram developed from UNICANCER PACS04 and PACS05 trials. *Clin Breast Cancer.* 2019; 19 (1): 63-70.
- Segnan N, Minozzi S, Armaroli P, Cinquini M, Bellisario C, González-Lorenzo M et al. Epidemiologic evidence of slow growing, nonprogressive or regressive breast cancer: a systematic review. *Int J Cancer.* 2016; 139 (3): 554-573.
- Ochalek K, Partsch H, Gradalski T, Szygula Z. Do compression sleeves reduce the incidence of arm lymphedema and improve quality of life? Two-year results from a prospective randomized trial in breast cancer survivors. *Lymphat Res Biol.* 2019; 17 (1): 70-77.
- Bartlett JMS, Sgroi DC, Treuner K, Zhang Y, Ahmed I, Piper T et al. Breast Cancer Index and prediction of benefit from extended endocrine therapy in breast cancer patients treated in the Adjuvant Tamoxifen-To Offer More? (aTTom) trial. *Ann Oncol.* 2019; 30 (11): 1776-1783.
- Valachis A, Mamounas EP, Mittendorf EA, Hayashi N, Ishitobi M, Natoli C et al. Risk factors for locoregional disease recurrence after breast-conserving therapy in patients with breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy: An international collaboration and individual patient meta-analysis. *Cancer.* 2018; 124 (14): 2923-2930.
- van den Brandt PA, Schulpen M. Mediterranean diet adherence and risk of postmenopausal breast cancer: results of a cohort study and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017; 140 (10): 2220-2231.
- Fornusek CP, Kilbreath SL. Exercise for improving bone health in women treated for stages I-III breast cancer: a systematic review and meta-analyses. *J Cancer Surviv.* 2017; 11 (5): 525-541.
- Sparano JA, Gray RJ, Ravid PM, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS et al. Clinical and genomic risk to guide the use of adjuvant therapy for breast cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380 (25): 2395-2405.
- Chan N, Willis A, Kornhauser N, Ward MM, Lee SB, Nackos E et al. Influencing the tumor microenvironment: a phase II study of copper depletion using tetrathiomolybdate in patients with breast cancer at high risk for recurrence and in preclinical models of lung metastases. *Clin Cancer Res.* 2017; 23 (3): 666-676.
- Inno A, Barni S, Ghidini A, Zaniboni A, Petrelli F. One year versus a shorter duration of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019; 173 (2): 247-254.
- Mittendorf EA, Ardavanis A, Litton JK, Shumway NM, Hale DF, Murray JL et al. Primary analysis of a prospective, randomized, single-blinded phase II trial evaluating the HER2 peptide GP2 vaccine in breast cancer patients to prevent recurrence. *Oncotarget.* 2016; 7 (40): 66192-66201.
- Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B, van Werkhoven ED, Altena R, Honkoop A et al. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016; 2 (8): 1030-1037.
- Rui L, Guijuan Z, Fengjie B, Min M, Yi M. Eugenol suppresses the development of estrogen receptor-positive precancerous breast lesions and regulates estrogen receptor-related proteins. *Acta Medica Mediterr.* 2018; 34 (6): 1821-1827.

16. Garcia D, Spruill LS, Irshad A, Wood J, Kepcs D, Klauber-DeMore N. The value of a second opinion for breast cancer patients referred to a National Cancer Institute (NCI)-designated cancer center with a multidisciplinary breast tumor board. *Ann Surg Oncol.* 2018; 25 (10): 2953-2957.
17. Soo MS, Jarosz JA, Wren AA, Soo AE, Mowery YM, Johnson KS et al. Imaging-guided core-needle breast biopsy: impact of meditation and music interventions on patient anxiety, pain, and fatigue. *J Am Coll Radiol.* 2016; 13 (5): 526-534.
18. Lehman CD, Lee JM, DeMartini WB, Hippe DS, Rendi MH, Kalish G et al. Screening MRI in women with a personal history of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2016; 108 (3): djv349.
19. Chen L, Yang Q, Bao J, Liu D, Huang X, Wang J. Direct comparison of PET/CT and MRI to predict the pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 8479.
20. Alamdaran SA, Farrokh D, Tavakoli H, Afzali N, Tavakoli M. Core needle breast biopsy with local dental anesthetics. *Breast J.* 2017; 23 (6): 772-773.
21. Foukakis T, von Minckwitz G, Bengtsson NO, Brandberg Y, Wallberg B, Fornander T et al. Effect of tailored dose-dense chemotherapy vs standard 3-weekly adjuvant chemotherapy on recurrence-free survival among women with high-risk early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 316 (18): 1888-1896.
22. Duffy SW, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith RA et al. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality (UK Age trial): final results of a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21 (9): 1165-1172.
23. Knight JA, Blackmore KM, Fan J, Malone KE, John EM, Lynch CF et al. The association of mammographic density with risk of contralateral breast cancer and change in density with treatment in the WECARE study. *Breast Cancer Res.* 2018; 20 (1): 23.
24. Gao JJ, Tan M, Pohlmann PR, Swain SM. HALT-D: a phase II evaluation of crofelemer for the prevention and prophylaxis of diarrhea in patients with breast cancer on pertuzumab-based regimens. *Clin Breast Cancer.* 2017; 17 (1): 76-78.
25. Lee O, Ivancic D, Allu S, Shidfar A, Kenney K, Helenowski I et al. Local transdermal therapy to the breast for breast cancer prevention and DCIS therapy: preclinical and clinical evaluation. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76 (6): 1235-1246.
26. White J, Winter K, Kuske RR, Bolton JS, Arthur DW, Scroggins T et al. Long-term cancer outcomes from study NRG oncology/RTOG 9517: a phase 2 study of accelerated partial breast irradiation with multicatheter brachytherapy after lumpectomy for early-stage breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95 (5): 1460-1465.
27. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017; 390 (10099): 1048-1060.
28. Humbert O, Riedinger JM, Vrigneaud JM, Kanoun S, Dygai-Cochet I, Berriolo-Riedinger A et al. 18F-FDG PET-derived tumor blood flow changes after 1 cycle of neoadjuvant chemotherapy predicts outcome in triple-negative breast cancer. *J Nucl Med.* 2016; 57 (11): 1707-1712.
29. Baumann R, Dunst J. Prognosis in young women with early-stage breast cancer. *Strahlenther Onkol.* 2016; 192 (10): 737-738.
30. Arpino G, Pensabene M, Condello C, Ruocco R, Cerillo I, Lauria R et al. Tumor characteristics and prognosis in familial breast cancer. *BMC Cancer.* 2016; 16 (1): 924.
31. CENETEC [Internet]. NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. [Citado 20/10/2020] Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/equipoMedico/normas/NOM_041_SSA2_2011.pdf
32. CENETEC [Internet]. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama en segundo y tercer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 2009. [Citado 20/10/2020] Disponible en: <http://dcs.uqroo.mx/paginas/guiasclinicas/gpc/docs/IMSS-232-09-ER.pdf>



Psicoprofilaxis obstétrica. La realidad actual

Obstetric psychoprophylaxis. The current reality

Alejandra Martínez Schulte,* Samuel Karchmer Krivitzky*

Citar como: Martínez SA, Karchmer KS. Psicoprofilaxis obstétrica. La realidad actual. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 361-367. <https://dx.doi.org/10.35366/101728>

Resumen

Los avances científicos y tecnológicos en las últimas dos décadas han permitido el desarrollo y la aplicación de varias estrategias para iniciar, acelerar y regular el proceso fisiológico del parto, siempre intentando mejorar los resultados perinatales. Sin embargo, a pesar de todos los avances mencionados, el concepto de trabajo “normal” no se ha estandarizado. La psicoprofilaxis obstétrica es un tipo de trabajo de parto que las mujeres pueden elegir libremente, si la historia médica y obstétrica lo permiten, y la paciente y su pareja reciben la capacitación adecuada durante el embarazo. En nuestro país, varios centros privados ofrecen trabajo psicoprofiláctico, desafortunadamente esta opción no es tan común en las instituciones públicas. El objetivo de este artículo es revisar los conceptos actuales sobre psicoprofilaxis obstétrica y servir como una herramienta de apoyo para el desarrollo de nuevos programas en hospitales públicos y privados.

Palabras clave: Parto, psicoprofilaxis obstétrica, realidad actual, conceptos.

Abstract

Scientific and technological advances in the past two decades have allowed the development and application of several strategies to initiate, accelerate and regulate the physiological process of labor, always attempting to improve perinatal results. However, despite all said advances the concept of “normal” labor has not been standardized. Obstetric psychoprophylaxis is a type of labor women can freely choose, if medical and obstetrical history allow it, and the patient as well as her partner receive adequate training throughout the pregnancy period. In our country several private centers offer psychoprophylactic labor, unfortunately this option is not as common in public institutions. The objective of this paper is to review current concepts on obstetric psychoprophylaxis, and serve as a support tool for the development of new programs both private and public hospitals.

Keywords: Childbirth, obstetric psychoprophylaxis, current reality, concepts.

INTRODUCCIÓN

El término “parto psicoprofiláctico” a veces se usa para describir un método de parto en el que se minimiza la intervención médica para el tratamiento del dolor durante el mismo. Existen varios métodos de parto psicoprofiláctico disponibles, los cuales surgen de los diversos enfoques que se desarrollaron a través de su historia.¹

* Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Ángeles Lomas. México.

Correspondencia:

Alejandra Martínez Schulte
Correo electrónico: ale.schulte97@gmail.com

Aceptado: 01-05-2020.

www.medicgraphic.com/actamedica



En el siglo XX, en 1930, el obstetra inglés Grantly Dick-Read acuñó el concepto de parto natural para referirse a una atención sin anestesia e intervenciones menores. En la misma década, en la ex Unión Soviética, los médicos Nikolaiev y Platonov comenzaron a aplicar a las mujeres en trabajo de parto las técnicas del fisiólogo Iván Pavlov, considerando que las mujeres estaban condicionadas por su cultura a tener dolor durante el parto y vivirlo como una experiencia traumática; por eso había que “limpiar la mente” con un reacondicionamiento, conocido después como psicoprofilaxis. Al inicio de los años 40, se describieron las bases fisiológicas de cómo el temor interfiere con el trabajo de parto, al aumentar el dolor y ansiedad.¹⁻³ Con estos elementos de base, el médico francés Fernand Lamaze perfeccionó el método psicoprofiláctico como una alternativa a la intervención médica durante el parto, considerando la respiración y las técnicas de la relajación para mejorar la oxigenación y disminuir el dolor. El método de Lamaze ganó renombre en los Estados Unidos después

de que Marjorie Karmel escribiera sobre su experiencia en 1959 en su libro *Thank You, Dr Lamaze*.⁴⁻⁶ En ese mismo año se creó la Sociedad Americana de Psicoprofilaxis en Obstetricia (ASPO), y en 1960 la Asociación Internacional de Educadoras para el Parto (ICEA). En 1976 se publicó el libro *Por un nacimiento sin violencia*, de Frederick Leboyer, que revolucionó la obstetricia y enriqueció el modelo de atención psicoprofiláctica al describir por primera vez el proceso del parto desde el punto de vista de la persona próxima a nacer como principal protagonista: la mujer da a luz, el bebé nace. Leboyer reflexiona sobre la violencia intrínseca del nacimiento en el modelo convencional y, para mitigarla, ofrece una serie de claves para un nacimiento sin violencia. En los años 80, se profundizó en la importancia del apego en la salud física y emocional del binomio madre-hijo con publicaciones como las de los pediatras Marshall Klaus y John Kenell, del gineco-obstetra e investigador francés Michel Odent y del médico David Chamberlain, con descubrimientos científicos sobre la personalidad de la/el recién nacido y su relación con el tipo de atención en el parto. Con estos aportes, se estudió desde el enfoque pediátrico la experiencia de separación de la madre, el proceso de respiración de manera natural, el impacto de los cambios de temperatura, la tranquilidad de la madre, el contacto físico piel a piel, la importancia de la escucha de los latidos cardíacos de la madre por el/la bebé, y los aportes de la lactancia temprana y del retraso en el corte del cordón umbilical. Previamente, el tema de la lactancia materna había empezado también a tomar relevancia con la fundación de la Liga de la Leche Internacional, en 1956, por un grupo de mujeres de Illinois, Estados Unidos, que habían amamantado a sus hijas/os para ayudar a quienes por diferentes razones tenían dificultades o dudas sobre cómo amamantar a sus bebés. En 1964 se abrieron grupos en México, y en la actualidad la Liga se extiende a más de 65 países, atendiendo a más de 300,000 mujeres al mes. En la década de los 90, se unificó el término "parto humanizado" para referirse al modelo de atención que hace énfasis en el protagonismo de las mujeres, dando prioridad a la toma de decisiones de las mujeres, la posición vertical del parto, el apego inmediato y la lactancia materna. Otros términos utilizados en América latina y Europa son "nacimiento humanizado", "parto respetado" y "parto digno".⁷

DEFINICIONES

La definición de Orts (1983) sobre la psicoprofilaxis aún tiene vigencia: "preparación física y psicológica de la pareja, para lograr el nacimiento de la forma más natural y más segura a través de un parto consciente y activo y como consecuencia sin sufrimiento". Hoy implica también la preparación de sus parejas (Stoppard, 2004). Así,

incluye actividades preparatorias para las mujeres, como ejercicios obstétricos, relajación y manejo de la respiración; y para los hombres, dinámicas como el manejo de su "embarazo" y la preparación para cuando nazca el bebé (Sapién, 2006).⁷

La psicoprofilaxis a su vez se divide de acuerdo con la etapa de preparación:

Psicoprofilaxis prenatal: es la preparación integral, teórica, física y psicoafectiva que se brinda durante la gestación.

El mejor momento para iniciarla es entre el quinto y sexto mes prenatal; sin embargo, hay que tener presente que nunca es tarde para realizarla.

Psicoprofilaxis intranatal: es la preparación integral, teórica, física y psicoafectiva que se brinda durante el trabajo de parto. Por el periodo en que se realiza, priorizará la información hacia una respuesta adecuada durante la labor.

Psicoprofilaxis postnatal: es la preparación integral, teórica, física y psicoafectiva que se brinda después del parto. Por lo general se da durante el periodo de puerperio mediato, pudiendo ampliarse hasta los primeros meses del periodo de lactancia exclusiva. Su finalidad es lograr la recuperación y reincorporación óptima de la madre, promoviendo cuidados en su salud sexual y reproductiva.

Psicoprofilaxis de emergencia: es la preparación brindada a la gestante faltando pocos días para la fecha probable de parto, o la que se ofrece durante su labor de parto. Es importante la adaptación de un programa o sesión intensiva teniendo en cuenta las prioridades. Busca esencialmente la tranquilidad, colaboración y participación de la paciente para un mejor control emocional.

Psicoprofilaxis en situaciones especiales: preparación prenatal integral que se da a los casos cuya gestación no reúne las condiciones normales y/o ideales, por lo que, de acuerdo con cada situación especial, requerirá una atención basada en las necesidades específicas de cada madre.⁷⁻⁹

De acuerdo con lo antes mencionado, existen distintos tipos de preparación para el parto psicoprofiláctico:

Preparación física: entrenamiento que se brinda a la gestante de acuerdo con sus condiciones generales y obstétricas para que obtenga beneficios corporales y mentales. Puede ser a través de técnicas de actividad respiratoria, de relajación neuromuscular, posiciones antalgicas y/o masajes localizados, entre otros.^{3,4}

Preparación psicoafectiva: apoyo emocional que se brinda a la paciente y su pareja, permitiéndole disfrutar la llegada del bebé sin temores o ideas negativas,

**Figura 1:**

Técnicas de vinculación en la pareja durante el parto psicoprofiláctico.

logrando en ellos tranquilidad, seguridad y bienestar permanentes. Ayuda también en el proceso que rompe con el fenómeno de temor-tensión-dolor.

Preparación teórica: información oportuna que se brinda a la paciente para que conozca y entienda aspectos relacionados con su embarazo y parto, lo cual la ayuda a tener tranquilidad y seguridad, empoderándola respecto a los cuidados de salud y generando en ella una cultura de prevención.⁷⁻⁹

Dentro de los métodos y técnicas de la psicoprofilaxis obstétrica se encuentran los siguientes:

1. Técnicas de relajación: son las diferentes modalidades de lograr un estado de reposo tanto físico como mental en la madre, con la finalidad de hacerle ahorrar energía, lograr alivio de tensiones o molestias y mejorar su capacidad de concentración. Las técnicas de relajación pueden ser de manera profunda o progresiva (técnica de Jacobson y Schultz), utilizadas como técnicas básicas en sofrología, para un mejor autocontrol de las molestias.

2. Técnicas de respiración: son las diferentes modalidades de efectuar la oxigenación pulmonar, lo que a su vez mejora la oxigenación en la paciente y el bebé, dependiendo del momento y la necesidad de la paciente, con lo cual logrará también mayor comodidad y tranquilidad, facilitando la relajación y control de las molestias propias de cada fase de la gestación o trabajo de parto. Una de las técnicas más populares es el método de Lamaze:¹⁰⁻¹²

- Respirar profundo y lento es el método más efectivo. Pero la mejor forma de hacerlo es como la paciente se sienta más cómoda. No hay reglas en cuanto al número de respiraciones por minuto, ni la forma (con la boca, nariz o produciendo ruido). La clave es realizarlo de forma consciente y no automática.
- También se recomienda enfocarse en algo, ya sea con los ojos cerrados o abiertos, de esta forma se puede mantener un ritmo de respiraciones.

c. Los cambios de posición y el masaje son estrategias que se pueden usar de forma combinada con las técnicas de respiración.

- Técnicas de vinculación:** acciones o dinámicas que buscan propiciar el lazo afectivo en la pareja respecto a la llegada del hijo(a) (*Figura 1*).
- Calistenia:** movimientos suaves, rítmicos y progresivos que se utilizan en especial al inicio de la preparación física de la paciente con la finalidad de que logre un estiramiento natural para una mayor comodidad, elasticidad y flexibilidad durante los movimientos en el trabajo de parto.
- Aromaterapia:** es un método alternativo mediante el uso de fragancias a través de aceites esenciales aromáticos con la finalidad de promover la salud y el bienestar del cuerpo, la mente y las emociones.
- Esfereodinamia:** es una modalidad de entrenamiento físico con el uso de una esfera o pelota de plástico inflada con aire, que sirve para facilitar algunos movimientos y posturas que ayudan en la preparación física prenatal y postnatal de la madre.
- Terapia de relajación:** es un método alternativo mediante el uso de manipulaciones de los tejidos blandos del cuerpo ejercida especialmente con las manos para lograr el alivio de molestias, relajación, mejorar la circulación y oxigenación, además de favorecer un descanso adecuado y disminución de la fatiga tanto física como emocional.
- Hidroterapia:** es el uso del agua como recurso para facilitar la preparación prenatal, en especial en el área física, y que por sus características y beneficios, ayuda en los movimientos, flexibilidad y reduce el esfuerzo físico y molestias, además genera sensación de bienestar integral, entre muchos otros beneficios.
- Terapia con música:** es un método alternativo terapéutico para lograr motivación, relajación, meditación y estimulación durante la sesión de psicoprofilaxis obstétrica, con lo que se consigue un mejor estado psicofísico y optimiza el estado emocional, cognitivo y espiritual en la paciente y su pareja durante su preparación.⁵⁻⁷

LO QUE CADA PACIENTE EMBARAZADA NECESITA SABER ACERCA DE LA PROFILAXIS OBSTÉTRICA

Tanto la Organización Internacional de Lamaze como la OMS implementan seis prácticas basadas en revisiones sistemáticas buscadas en Cochrane que facilitan el parto psicoprofiláctico y que la paciente debe conocer.¹³

1. Dejar que el trabajo de parto inicie por sí mismo.
2. Permitir el movimiento, caminar, los cambios de posición durante el trabajo de parto.
3. Contar con apoyo continuo ya sea de familiar, amigo o doula.
4. Evitar intervenciones médicas que no sean necesarias.
5. Evitar el nacimiento desde una posición horizontal.
6. Mantener el apego del binomio.

RECOMENDACIONES DE LA OMS PARA LOS CUIDADOS DURANTE EL PARTO

Una “experiencia de parto positiva” es aquella que cumple o supera las creencias y expectativas personales y sociocul-

turales previas de la mujer. Esto incluye dar a luz a un bebé sano en un ambiente seguro desde el punto de vista clínico y psicológico, así como contar con apoyo práctico y emocional continuo, es decir, estar acompañada en el momento del nacimiento y ser asistida por personal amable y con competencias técnicas adecuadas. Se basa en la premisa de que la mayoría de las mujeres desean tener un trabajo de parto y nacimiento fisiológicos y alcanzar un sentido de logro y control en la toma de decisiones, inclusive cuando se requieren o desean intervenciones médicas.

De aquí nace el objetivo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de crear esta directriz actualizada, integral y consolidada con el objetivo de garantizar la calidad de atención basada en la evidencia, independientemente del entorno o del nivel de atención de salud. Cabe destacar que estas recomendaciones no son específicas a ningún país o región, y que reconocen las diferencias que existen en los servicios de salud en el mundo, pero se intenta presentar un modelo global de cuidados durante el parto a pesar de la heterogeneidad de los modelos de salud y atención en los distintos países, con el fin de asegurar una atención de alta calidad en el trabajo de parto y mejores resultados centrados en la mujer (*Figura 2*).¹⁴

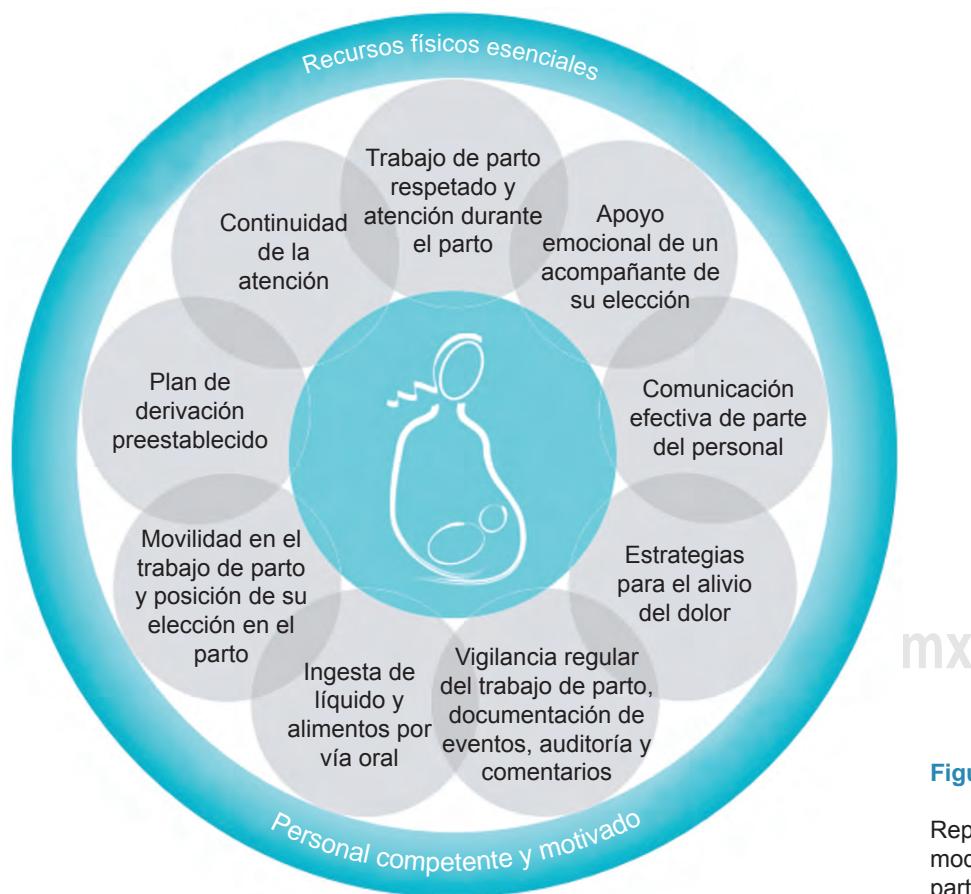
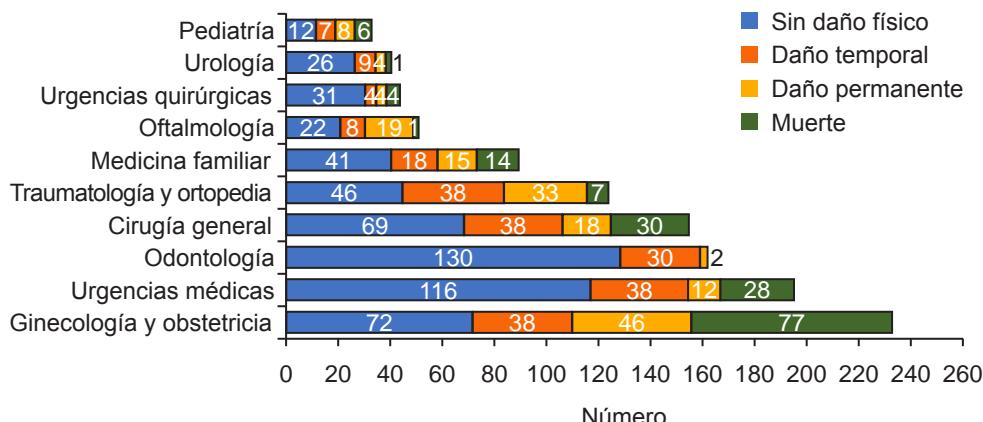


Figura 2:

Representación esquemática del modelo de cuidados durante el parto OMS.

**Figura 3:**

Diez especialidades con mayor evidencia de mala práctica, según gravedad del daño, octubre 2003-2007.

Fuente Saqmed, Dirección General de Calidad e Informática. Comisión Nacional de Arbitraje Médico, México.

REALIDAD ACTUAL: RESULTADOS DEL PARTO PSICOPROFIÁCTICO EN EL ÁMBITO MUNDIAL

En un estudio cohorte donde se reclutaron 857 pacientes primigestas de 15 clínicas en Suiza durante el periodo de octubre 2005 a enero 2007, y se dividieron en un grupo de 486 mujeres que tuvieron un parto psicoprofiláctico y 371 que no, se concluyó que el uso de psicoprofilaxis durante el trabajo de parto se asocia con un menor riesgo de cesárea de emergencia (OR 0.57; IC de 95%: 0.37-0.88). No se encontraron diferencias estadísticas en la duración del trabajo de parto (OR ajustado 1.32; IC de 95% 0.95-1.83), puntaje de Apgar < 7 a los cinco minutos (OR ajustado 0.82; IC de 95% 0.33-2.01), analgesia epidural (OR ajustado 1.13; IC de 95% 0.84-1.53) o experiencia de parto con miedo/ansiedad (OR ajustado 1.04; IC del 95% 0.62-1.74).^{15,16}

Otro estudio realizado en la universidad de Wisconsin, EUA, menciona que el miedo al parto está relacionado con una menor tolerancia al dolor de éste y un peor resultado postparto. Esta investigación, el estudio de educación prenatal sobre la reducción del estrés laboral (PEARLS, por sus siglas en inglés), es un ensayo controlado aleatorio (ECA; n = 30) de un curso corto, intensivo y de 2.5 días de preparación para el parto basado en la atención plena que se ofrece como un taller de fin de semana. Las pacientes primigestas a finales del tercer trimestre del embarazo fueron asignadas al azar para asistir al curso intensivo o al curso estándar de preparación para el parto sin enfoque en la mente y el cuerpo. Al final, se demostró que la educación para el parto basada en la atención plena mejoró las evaluaciones relacionadas con el parto y el funcionamiento psicológico de las mujeres en comparación con la educación estándar. Los participantes del programa intensivo mostraron una mayor autoeficacia y conciencia corporal, síntomas de depresión más bajos después del curso que se mantuvieron durante el seguimiento postparto y una tendencia hacia una tasa más baja de uso de analgesia con opioides en el trabajo de parto.^{17,18}

A pesar del uso extenso de la psicoprofilaxis y de los beneficios demostrados, existe poca evidencia científica de la misma, por lo que aún queda mucho por investigar, sobre todo acerca de los resultados perinatales y neonatales.^{19,20}

REALIDAD ACTUAL DE LA PSICOPROFILAXIS OBSTÉTRICA EN MÉXICO

A través de herramientas interculturales de escucha, se dio a conocer que había muchas mujeres en regiones urbanas y suburbanas que luchaban por un modelo humanizado, en las que ellas fueran sujetos y no objetos del parto. Esto llevó a conocer e investigar la temática de la violencia obstétrica y se planteó la necesidad de enriquecer el modelo convencional de atención, con aportes del modelo tradicional, que coincidieran con las recomendaciones de la OMS.

En la revisión Cochrane titulada *Apoyo continuo para las mujeres durante el parto*, que forma parte de la Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS, se señala que es frecuente ver en hospitales de países de medianos ingresos, en especial en América Latina, a mujeres en trabajo de parto sin apoyo y bajo un modelo de atención medicalizado y deshumanizado, el cual prevalece en zonas urbanas, donde reside más de 70% de la población. En México, más de 90% de las mujeres que viven en las grandes ciudades tienen su parto en hospitales. Los índices elevados de episiotomías y cesáreas son indicadores del elevado nivel de medicalización de la atención materna en estos lugares, el cual se describe en la literatura como aquél que promueve el uso de intervenciones innecesarias, descuida las necesidades emocionales de las embarazadas y contribuye al incremento del costo global de los servicios médicos.

A partir de los registros de la Comisión Nacional de Arbitraje Médico, se comparan las quejas por mala práctica entre diversas especialidades médicas, y se observa que

la atención gineco-obstétrica es la que presenta el mayor número de casos y poco más de la mitad de ellos se clasificó como daño permanente y muerte. La insatisfacción de las usuarias está relacionada con la violencia obstétrica o perinatal, problemática nacional ampliamente conocida, de la cual se cuenta con estudios cualitativos, es por eso que surge una preocupación por mejorar la calidad de atención en nuestras pacientes embarazadas (*Figura 3*).²¹

En enero de 2005, se publicó en el Diario Oficial de la Federación la resolución por la que se modificó la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993 (NOM 007) que busca disminuir los daños obstétricos y los riesgos para la salud de las mujeres y de sus hijos en el marco de la atención del embarazo, el parto y el puerperio. Esta norma pone énfasis en la realización de actividades preventivas de riesgos durante el embarazo, así como la racionalización de ciertas prácticas que se llevan a cabo de forma rutinaria y que aumentan los riesgos innecesarios. Asimismo, se plantea la necesidad de fortalecer la calidad y calidez de los servicios de atención médica durante el embarazo, el parto y el puerperio.²² A partir de esto, la Secretaría de Salud del país implementa una guía que pretende facilitar a los servicios de salud y el personal directivo y operativo las condiciones para la implantación del modelo de atención a las mujeres en el parto con enfoque humanizado, intercultural y seguro, así como brindar toda la información para modificar el paradigma de atención del embarazo y del recién nacido, tomando en cuenta las recomendaciones de la OMS, las evidencias científicas, los derechos humanos y el marco normativo nacional. También surge la “Unidad de Posada de Nacimiento” como resultado de la necesidad de otorgar a la mujer una atención que tome en cuenta el enfoque basado en evidencias científicas y que responda a las recomendaciones de la OMS. La Unidad de Posada de Nacimiento se define de esta manera como una ampliación de un hospital destinado a ofrecer hospedaje a embarazadas y puérperas (con camas no censables), atención del parto normal bajo el modelo con enfoque humanizado, intercultural y seguro, vigilancia del puerperio a las mujeres que lo requieran, así como albergue a sus hijos y/o acompañantes. Está inspirada en las posadas AME (Albergue de la Mujer Embarazada) y las casas de la mujer de la Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas (CDI) que han incorporado la atención de partos, así como por los resultados de los módulos de medicina y partería tradicional de los hospitales integrales del estado de Puebla. Por su impacto en la erradicación de la muerte materna, el Hospital Integral de Cuetzalan, Puebla, se hizo merecedor al Premio Nacional de Calidad en Salud 2007 con este modelo.^{23,24}

En el ámbito privado, se forma la Asociación Nacional de Instructoras en Psicoprofilaxis Perinatal en 1987 con

el firme compromiso de ayudar a la mujer mexicana y al parto humanizado en México, y a su vez se ha esforzado por contar con contactos importantes para el desarrollo de la educadora perinatal, por lo que se han llevado a cabo convenios y alianzas con hospitales y asociaciones como Bité Médica, Hospital Central Militar, INPer, Grupo Ángeles, entre otros. Por ejemplo, en el Hospital Ángeles Lomas se ofrece el curso de psicoprofilaxis entre el cuarto y quinto mes de embarazo, con sesiones diarias que duran entre tres y cuatro horas. Del total de partos mensuales que se presentan en este hospital, entre 18 a 25% son psicoprofilácticos, pero aún queda más por discernir, sobre todo en cuanto a los resultados perinatales y neonatales a corto y largo plazo, y compararlos con los resultados publicados en la literatura internacional.²⁵

CONCLUSIONES

Las mujeres que realizan el curso de psicoprofilaxis perinatal participan en forma activa durante el trabajo de parto, controlan el temor, dolor y aplican las técnicas no farmacológicas, logrando con esto acortar el tiempo de trabajo de parto y obtienen conocimientos acerca del proceso, lo que rompe con esta cadena de miedo-ansiedad-dolor que se genera. La psicoprofilaxis obstétrica es una alternativa, y el propósito principal de este método es completar esta educación, y a su vez las mujeres pierden la actitud pasiva que adoptan cuando llega el parto, saben lo que va a suceder y aprenden a adaptarse y a controlar las modificaciones que ocurren en su organismo durante el trabajo de parto. Otro de los objetivos del parto psicoprofiláctico, “humanizado”, “respetado” es darle un enfoque basado en los derechos humanos, donde la premisa es que sea necesario empoderar a la mujer para que reivindique sus derechos, y las transforme en agentes activas facultadas para participar en las decisiones que afectan a su salud sexual y reproductiva, tomando como base las recomendaciones de la OMS y los convenios internacionales basados en evidencia. Aún queda mucho por hacer para mejorar los distintos niveles de atención en nuestro país, sobre todo dentro de las instituciones públicas y también queda mucho por investigar en cuanto a los resultados perinatales, y de esta forma conocer las mejoras que se pueden aplicar.

REFERENCIAS

1. Lothian JA. Safe, healthy birth: what every pregnant woman needs to know. *J Perinat Educ.* 2009; 18 (3): 48-54.
2. Lowe NK. The nature of labor pain. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186 (5 Suppl Nature): S16-S24.
3. Gazca JN. Parto indoloro psicoprofiláctico. 20 observaciones personales. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82 (3): 210-222.

4. Karmel M. *Thank You, Dr Lamaze*. London: Pinter & Martin Ltd.; 2005.
5. Lamaze International. Lamaze healthy birth practices. 2009. Available in: <http://www.lamaze.org/ExpectantParents/HealthyBirthPractices/tabid/251/Default.aspx>
6. Lothian JA, DeVries C. *The official Lamaze guide: Giving birth with confidence*. 2nd ed. Minnetonka, MN: Meadowbrook Press; 2010.
7. Morales AS, Guibovich MA, Yábar PM. Psicoprofilaxis obstétrica: actualización, definiciones y conceptos. *Horiz Med*. 2014; 14 (4): 53-57.
8. Caton D, Corry MP, Frigoletto FD, Hopkins DP, Lieberman E, Mayberry L et al. The nature and management of labor pain: executive summary. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186 (5S): S1-15.
9. Waldenstrom U, Irestedt L. Obstetric pain relief and its association with remembrance of labor pain at two months and one year after birth. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2006; 27 (3): 147-156.
10. Physical Activity and Exercise During Pregnancy and the Postpartum Period: ACOG Committee Opinion, Number 804. *Obstet Gynecol*. 2020; 135 (4): e178-e188.
11. Nichols FH. *Paced breathing techniques*. In: Nichols FH, Humenick SS, editors. Childbirth education: practice, research and theory. 2nd ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 2000. pp. 271-283.
12. Smith CA, Collins CT, Cyna AM, Crowther CA. Complementary and alternative therapies for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 2006 (4): CD003521.
13. Simkin P, Bolding A. Update on nonpharmacologic approaches to relieve labor pain and prevent suffering. *J Midwifery Womens Health*. 2004; 49 (6): 489-504.
14. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2018.
15. Bergstrom M, Kieler H, Waldenstrom U. Psychoprophylaxis during labor: associations with labor-related outcomes and experience of childbirth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; 89 (6): 794-800.
16. Bergstrom M, Kieler H, Waldenstrom U. Effects of natural childbirth preparation versus standard antenatal education on epidural rates, experience of childbirth and parental stress in mothers and fathers: a randomised controlled multicentre trial. *BJOG*. 2009; 116 (9): 1167-1176.
17. Bardacke N. *Mindful birthing: training the mind, body, and heart for childbirth and beyond*. New York: HarperOne; 2012.
18. Byrne J, Hauck Y, Fisher C, Bayes S, Schutze R. Effectiveness of a mindfulness-based childbirth education pilot study on maternal self-efficacy and fear of childbirth. *J Midwifery Womens Health*. 2014; 59 (2): 192-197.
19. Duncan LG, Cohn MA, Chao MT, Cook JC, Riccobono J, Bardacke N. Benefits of preparing for childbirth with mindfulness training: a randomized controlled trial with active comparison. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17 (1): 140.
20. Fabian HM, Radestad IJ, Waldenstrom U. Characteristics of Swedish women who do not attend childbirth and parenthood education classes during pregnancy. *Midwifery*. 2004; 20 (3): 226-235.
21. Almaguer JA, García H, Vargas V. La violencia obstétrica. Una forma de patriarcado en las instituciones de salud. *Género y Salud en Cifras*. 2010; 8 (3): 3-20.
22. Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-007-SSA2-2010. Establece los requisitos para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y del recién nacido. Publicado en el DOF el 05/11/12.
23. Secretaría de Salud. Guía de implantación del modelo de atención a las mujeres durante el embarazo, parto y puerperio. Enfoque humanizado, intercultural y seguro. 2012.
24. "Guía Metodológica para la Estructuración de Planes y Programas de la Formación de la Técnica en Partería", realizado para la Comisión Interinstitucional para la Formación de Recursos Humanos en Salud (CIFRHS), 2011 y 2012.
25. Asociación Nacional de Instructoras en Psicoprofilaxis Perinatal. Disponible es: <http://grupocoras.com.mx/que-es-la-anipp-y-porque-es-importante-una-instructoracertificada/>



Síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal como manifestación de COVID-19

Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis as manifestation of COVID-19

José Luis Alcocer Maldonado,* Luis Gerardo Domínguez Carrillo‡

Citar como: Alcocer MJL, Domínguez CLG. Síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal como manifestación de COVID-19. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 368-371. <https://dx.doi.org/10.35366/101729>

Resumen

Introducción: La pandemia de SARS-CoV-2 ha ocasionado una avalancha de información sobre la afectación de diferentes sistemas, incluyendo al sistema nervioso central y periférico. **Objetivo:** Informar el primer caso en la localidad con síndrome respiratorio agudo por SARS-CoV-2 que presentó de forma aguda el síndrome de Miller Fisher y diplejía facial. **Caso clínico:** Mujer de 46 años que presentó anosmia, ageusia, oftalmoparesia derecha inicialmente, pasando a oftalmoplejía bilateral, discreta ataxia, areflexia, diplejía facial, disfagia moderada, disociación albúmino-citológica en líquido cefalorraquídeo (LCR) y prueba positiva de anticuerpos GD1b-IgG. Cinco días antes, había desarrollado tos, malestar general, dolor de cabeza y fatiga. La prueba de frotis orofaríngeo para COVID-19 mediante el ensayo cualitativo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real fue positiva, siendo negativa en LCR. Manejada con inmunoglobulina intravenosa y acetaminofén. Dos semanas después de su alta, fue derivada a rehabilitación para manejo fisiátrico de la diplejía facial. **Conclusiones:** Se reporta el primer caso en León, Guanajuato, México de síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal durante la pandemia de COVID-19. Las manifestaciones neurológicas pueden ocurrir debido a una respuesta inmune aberrante al COVID-19.

Palabras clave: Síndrome de Miller Fisher, polineuritis craneal, diplejía facial, COVID-19.

Abstract

Introduction: The SARS-CoV-2 pandemic has caused an avalanche of information about the affection of different systems including the central and peripheral nervous systems. **Objective:** Report the first case in the locality with acute respiratory syndrome due to SARS-CoV-2 that acutely presented Miller Fisher syndrome and facial diplopia. **Clinical case:** 46-year-old female who initially presented anosmia, ageusia, right ophthalmoparesis, passing to bilateral ophthalmoplegia, mild ataxia, areflexia, facial diplopia, moderate dysphagia, albumine-cytological dissociation in CSF and positive test for GD1b-IgG antibodies. Five days earlier, she had developed a cough, malaise, headache, and fatigue. The oropharyngeal smear test for (COVID-19) by the qualitative real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction assay was positive, being negative in CSF. Managed with intravenous immunoglobulin and acetaminophen. Two weeks after discharge, she was referred to rehabilitation for the physical management of facial diplopia. **Conclusions:** The first case of Miller Fisher syndrome and cranial polyneuritis during the COVID-19 pandemic is reported in Leon, Guanajuato, Mexico. Neurological manifestations can occur due to an aberrant immune response to COVID-19.

Keywords: Miller Fisher syndrome, cranial polyneuritis, facial diplopia, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un beta-coronavirus que puede invadir al sistema nervioso, reportes recientes sugieren que los coronavirus pueden utilizar el transporte axonal, dando lugar a una neuropatología.¹ Las manifestaciones más comunes de COVID-19 son fiebre, astenia, tos, disnea y mialgias; sin embargo, se reportan otras manifestaciones que afectan a distintos sistemas además del respiratorio. Los síntomas neurológicos más frecuentes de la COVID-19 son cefalea,

* Neurocirujano. División de Cirugía del Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

† Especialista en Medicina de Rehabilitación. Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato, Campus León. México.

Correspondencia:

Dr. Luis Gerardo Domínguez Carrillo
Correo electrónico: lgdominguez@hotmail.com

Aceptado: 29-08-2020.

www.medigraphic.com/actamedica



anosmia, ageusia, mialgias y mareo; otras afectaciones neurológicas descritas son encefalopatía, incremento del riesgo de ictus, polineuropatía y mononeuritis.² Respecto a afecciones de nervios periféricos relacionadas con infección por COVID-19, parece estar implicada una respuesta inflamatoria desencadenada por la presencia de virus, lo cual podría conllevar que la fisiopatogenia se relaciona con mecanismos inmunológicos capaces de producir daño al nervio. La relación de afecciones del sistema nervioso central y periférico con los virus, en especial con los coronavirus, no es nueva, los miembros de la familia *Coronaviridae*, en particular del género β como el caso de los virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1)³ en 2002-2003, originaron reportes sobre pacientes con polineuropatía, enfermedad cerebrovascular isquémica y encefalitis; por otro lado, el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV)⁴ en 2009 dio pie a los reportes de casos con polineuropatía, parálisis, convulsiones, alteraciones de la conciencia. El síndrome de Miller Fisher⁵ es una variante del de Guillain-Barré, se caracteriza por oftalmoplejía, arreflexia y ataxia, se reconoció por primera vez como una entidad clínica distinta en 1956 y su incidencia es de 0.09 por 100,000 habitantes.⁴ Una infección viral precede a los síntomas neurológicos en 72% de los casos, afectando más al género masculino; la edad promedio de aparición es a los 40 años con variación de 13 a 78 años,⁶ el cuadro clínico se desarrolla entre los 10 a 14 días después de la infección, la afección a otros nervios craneales se encuentra en 40 a 57% y la asistencia mecánica ventilatoria es rara. Presentamos este artículo porque, hasta donde tenemos información, es el primer caso con diagnóstico de síndrome de Miller Fisher relacionado con SARS-CoV-2 en la ciudad de León, Guanajuato, México.

CASO CLÍNICO

Mujer de 46 años que inició con evacuaciones diarreicas cinco días antes de su llegada a urgencias, agregándose: tos seca, malestar general, dolor de cabeza, fatiga, ageusia y anosmia; un día antes de su ingreso, notó dificultad para elevar párpado derecho (*Figura 1A*), incremento de la intensidad de cefalea y fatiga muscular a la masticación, 12 horas después presentó diplopía e imposibilidad para gesticulación facial bilateral y discreta ataxia, por lo que acude a urgencias, fue valorada y hospitalizada por Neuror cirugía con diagnóstico de síndrome de Miller Fisher, por presentar a la exploración de pares craneales anosmia por afección de I par, II par normal (no edema de papila visión 20/20), oftalmoplejía bilateral, más severa derecha con afección de III par (*Figura 1B*), con pupilas midriáticas y pobre respuesta a la luz bilateral, así como paresia de IV y VI pares craneales, fuerza muscular disminuida a 3/5

en músculos maseteros y temporales por afección de V par, no existiendo cambios en sensibilidad facial; diplejía facial periférica por afección del VII par (*Figura 1B*), discreta ataxia y desviación en la marcha a la derecha y Romberg positivo por afección del VIII par, sin náusea ni vómito, ageusia por afección de VII y IX pares craneales, disfagia discreta pudiendo pasar líquidos, paladar sin alteraciones, con cambios en tono de la voz por alteración discreta del X par, pero con cuerdas con movimientos normales, pares craneales XI y XII normales. La paciente presentó a su ingreso FC de 90 lat/min; TA 100/60 mmHg; FR 18 resp/min; temperatura 36.8 °C; peso de 56 kg; talla 160 cm; índice de masa corporal (IMC) de 21.9. El resto de la exploración resultó normal. Se efectuó punción lumbar para extracción de líquido cefalorraquídeo (LCR), además se efectuó prueba oro y nasofaríngea para COVID-19 mediante el ensayo cualitativo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real, con resultado positivo, identificando a los genes L, E y RDRT que corresponden al virus COVID-19, el cual mostró disociación albúmico-citológica en LCR con proteínas de 580 mg/dL y 4 mononucleares/mm³ y glucosa de 70 mg/dL; se reportaron anticuerpos GD1b-IgG y anti-GQ1b positivos, la prueba PCR para COVID-19 en LCR resultó negativa, la resonancia magnética de encéfalo con resultados normales. Se le manejó con inmunoglobulina (Ig) IV a dosis de 0.4 g/kg/día (20.8 g) divididos en dos dosis/día, utilizando en total 13 aplicaciones y paracetamol logrando detener el avance del problema. La paciente permaneció hospitalizada por seis días y fue derivada a rehabilitación a los 14 días, al momento de escribir este reporte tiene seis sesiones en fisioterapia aún sin cambios.

DISCUSIÓN

El síndrome de Miller Fisher,⁶ descrito en 1956 como entidad clínica, es una enfermedad aguda paralítica autoinmune desmielinizante causada por la afección de los nervios craneales y periféricos, considerado como una variedad de presentación clínica del síndrome de Guillain-Barré. La tríada clásica se caracteriza por oftalmoplejía, arreflexia y ataxia. El antecedente de un cuadro infeccioso precede a los síntomas en 43 a 60% de los casos, se le ha relacionado a *Campylobacter jejuni* (21%), *Haemophilus influenzae* (8%), *Citomegalovirus* (3%) y *Mycoplasma pneumoniae* (3%). En más de 90% de los pacientes con síndrome de Miller Fisher (SMF) se detectan anticuerpos anti-GQ1b y los títulos de IgG son mayores al inicio del cuadro. Histopatológicamente se observa desmielinización e infiltración mononuclear de los nervios. La instauración del cuadro suele ser aguda en horas o días, esta última es la que se reporta con más frecuencia. En su evolución, la oftalmoplejía, ataxia, arreflexia y blefaroptosis se presenta en 35%, parálisis

**Figura 1:**

Fotografías clínicas: **A)** Un día antes de su ingreso (fotografía tomada por el esposo), con dificultad para elevar párpado superior aún sin diplopía. **B)** 24 horas después, al momento de su ingreso con oftalmoplejía y diplopía.

facial en 35%, afección bulbar en 16% y la alteración sensitiva en 52%.⁷ El análisis del líquido cefalorraquídeo puede mostrar una disociación citológica-albúmina, aunque al inicio puede ser normal, lo que concuerda con los hallazgos previamente reportados. Los estudios de conducción nerviosa demuestran la afección desmielinizante. El diagnóstico diferencial incluye la encefalitis de Bickerstaff, esclerosis múltiple, síndrome de Tolosa-Hunt, síndromes paraneoplásicos, entre otros. La correlación de la tríada de oftalmoplejía, arreflexia y ataxia con los títulos positivos de los anticuerpos anti-GQ1b confirma su especificidad para el diagnóstico de SMF. El tratamiento con IgG IV y plasmaféresis han demostrado utilidad en estudios aleatorizados, doble ciego comparativos con placebo. En adultos se observa una buena respuesta al tratamiento en dos tercios de los pacientes, la cual inicia dentro de las dos semanas posteriores a la aparición de los síntomas y las funciones se recuperan completamente de los tres a los cinco meses siguientes. En nuestros pacientes no se tienen estudios de detección de anticuerpos, pero se presentó una adecuada respuesta al tratamiento con inmunoglobulina, logrando estabilizar y detener el avance de la enfermedad.^{8,9} En cuanto al pronóstico el tiempo promedio de recuperación tanto de Guillain Barré como del síndrome de Miller Fisher, oscila entre las ocho y 12 semanas; sin embargo, puede prolongarse hasta 12 meses, con posibilidades de síntomas residuales y secuelas, además se ha informado de casos con recurrencias.¹⁰

La aparición a fines del 2019 del SARS-CoV-2 ha originado una verdadera avalancha de información, no sólo de afección pulmonar, sino de otros aparatos y sistemas, entre

ellos el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP); como ejemplo, en el presente año, Mao¹¹ y colaboradores en Wuhan (origen geográfico de la pandemia), describieron un grupo de 214 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2, del cual 36.4% presentó alguna manifestación neurológica clasificada como afectación central (24.8%), periférica (10.7%) o musculoesquelética (10.7%). El primer caso de síndrome de Guillain-Barré relacionado directamente con SARS-CoV-2 fue reportado por Zhao¹² y su equipo, por otra parte, Toscano¹³ y su grupo en Italia reportaron cinco pacientes con síndrome de Guillain-Barré como complicación neurológica de infección por SARS-CoV-2 con un intervalo desde los síntomas respiratorios hasta los síntomas del síndrome de 5-10 días; los dos primeros casos de síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal relacionados con SARS-CoV-2 fueron reportados por Gutiérrez¹⁴ y colaboradores en España, mientras que el primer caso de oftalmoparesia asociado con parálisis facial lo reporta Dinkin⁷ y su grupo en los Estados Unidos de América. Respecto a los dos pacientes con manifestaciones clínicas de afectación del SNP por COVID-19, el primero era un hombre de 50 años con antecedentes de dos días de fiebre, diplopía vertical, parestesias periorales, anosmia, ageusia e inestabilidad, marcha atáxica amplia y arreflexia global; al examen neurooftalmológico mostró hipertropía derecha en todos los campos de la mirada, limitación severa de la aducción y los movimientos de la mirada hacia abajo del ojo derecho, además de nistagmo del ojo izquierdo compatible con oftalmoparesia internuclear derecha y parálisis oculomotora fascicular derecha. El

anticuerpo antigangliósido CD1b-IgG fue positivo al igual que la prueba de SARS-CoV-2. El LCR no mostró células y una proteína de 80 mg/dL. CSF-RT-PCR fue negativo para COVID-19. Se le diagnosticó síndrome de Miller Fisher (oftalmoplejía externa, ataxia y arreflexia) y polineuropatía craneal con buena respuesta a Ig IV.¹⁵

En cuanto a la fisiopatogenia, las descripciones de infección pulmonar por coronavirus humano han mostrado incremento de exudado inflamatorio alveolar e intersticial, causando hipoxia que induce el metabolismo anaerobio; además, se origina la denominada tormenta de citosinas,¹⁶ que se caracteriza por una liberación excesiva de factores proinflamatorios de interleucinas (IL-6, IL-12, IL-15) y factor de necrosis tumoral α , reacción que parece ser común en varios de los coronavirus, especialmente SARS-CoV-2.¹⁷ Además, estudios en cultivos celulares *in vitro* identificaron que las células gliales, después de ser infectadas por los coronavirus, también expresan incremento de estos factores mencionados; por otra parte, se han confirmado partículas virales en neuronas cerebrales de ratones, lo que puede explicar el compromiso neurológico del SARS-CoV-2, ya que en neuronas y células gliales existe alta expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2).¹⁸

Los cambios neuropatológicos reportados por Wu¹⁹ y colaboradores en cerebros de cadáveres que fallecieron por SARS-CoV-2 incluyeron degeneración y necrosis de neuronas, hiperplasia extensa de células gliales e infiltrados celulares, pero sin desmielinización. La inmunotinción mostró una monoquina inducida por interferón- γ (Mig) en células gliales e infiltración de monocitos, macrófagos CD68 positivos y linfocitos T CD3 positivos en el parénquima cerebral, además de elevados niveles sanguíneos de proteína 10 inducible por interferón- γ y Mig en sangre.

CONCLUSIÓN

Es importante destacar y conocer las diferentes manifestaciones del virus causante de la pandemia actual. En este reporte comunicamos hasta donde tenemos información del primer caso de síndrome de Miller Fisher asociado con polineuritis craneal en asociación con COVID-19 en León, Guanajuato, México.

REFERENCIAS

1. Dubé M, Le Coupanec A, Wong AHM, Rini JM, Desforges M, Talbot PJ. Axonal transport enables neuron-to-neuron propagation of human coronavirus OC43. *J Virol*. 2018; 92 (17): e00404-18.
2. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020; 70: 311-322.
3. Chao CC, Tsai LK, Chiou YH, Tseng MT, Hsieh ST, Chang SC et al. Peripheral nerve disease in SARS: report of a case. *Neurology*. 2003; 61 (12): 1820-1821.
4. Stainsby B, Howitt S, Porr J. Neuromusculoskeletal disorders following SARS: a case series. *J Can Chiropr Assoc*. 2011; 55 (1): 32-39.
5. Rodríguez UJ, Delgado LF, Franco ME, Bernal SM, Martínez CQ, Palomino AG. Síndrome de Miller-Fisher: hallazgos clínicos, infecciones asociadas y evolución en 8 pacientes. *Med Clin*. 2004; 122 (6): 223-226.
6. Fisher M. An unusual variant of acute idiopathic polyneuritis (syndrome of ophthalmoplegia, ataxia and areflexia). *N Engl J Med*. 1956; 255 (2): 57-65.
7. Dinkin M, Gao V, Kahan J, Bobker S, Simonetto M, Wechsler P et al. COVID-19 presenting with ophthalmparesis from cranial nerve palsy. *Neurology*. 2020; 95 (5): 221-223.
8. Santos ME, Cabrera AE, Gudiño FE, Jiménez HM, Hernández BR, Hernández BR et al. Síndrome de Miller Fisher. *Arch Neurocienc (Mex)*. 2007; 12 (3): 180-182.
9. Zaldívar RJM, Sosa HJ, García TD, Guillén CAM, Pérez AOL. Síndrome de Miller Fisher. A propósito de un caso. *Rev Ciencias Médicas*. 2011; 15 (2): 261-268.
10. Wang Y, Lang W, Zhang Y, Ma X, Zhou C, Zhang HL. Long-term prognosis of Guillain-Barré syndrome not determined by treatment options? *Oncotarget*. 2017; 8 (45): 79991-80001. doi: 10.18632/oncotarget.20620.
11. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.22.20026500.
12. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020; 19 (5): 383-384.
13. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020; 382 (26): 2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191.
14. Gutiérrez-Ortíz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R et al. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020; 95 (5): e601-e605. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619.
15. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM et al. The neurology of COVID-19 revisited: A proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. *J Neurol Sci*. 2020; 414: 116884.
16. Rothen HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020; 109: 102433.
17. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020; 92 (6): 552-555. doi: 10.1002/jmv.25728.
18. Orozco-Hernández JP, Marin-Medina DS, Sánchez-Duque JA. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Semergen*. 2020; 46 Suppl 1: 106-108. doi: 10.1016/j.semurg.2020.05.004.
19. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020; 87: 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.



Cardiomielopatía periparto. Levosimendán en la insuficiencia cardiaca aguda

Peripartum cardiomyopathy. Levosimendan in acute heart failure

Rafael Espinosa,* Erik Vidal,† Belén Jacinto,‡ Juan Pablo Vázquez,‡
Jesús Vázquez,§ Samuel Karchmer¶

Citar como: Espinosa R, Vidal E, Jacinto B, Vázquez JP, Vázquez J, Karchmer S. Cardiomielopatía periparto. Levosimendán en la insuficiencia cardiaca aguda. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 372-375. <https://dx.doi.org/10.35366/101730>

Resumen

Este caso muestra la respuesta terapéutica de levosimendán en una mujer con insuficiencia cardiaca aguda secundaria a cardiomielopatía periparto. Mediante ecocardiografía se demuestra la rápida recuperación de la función ventricular izquierda, y el descenso del péptido natriurético cerebral. Este medicamento inotrópico es el primer agente disponible de los conocidos como sensibilizadores del calcio, con propiedades vasodilatadoras y que influyen directamente en la recuperación de la función ventricular izquierda en la insuficiencia cardiaca aguda.

Palabras clave: Postparto, cardiomielopatía, levosimendán.

Abstract

This case shows the therapeutic response of levosimendan in a woman with acute heart failure secondary to postpartum cardiomyopathy. Through echocardiography she demonstrated rapid recovery of the left ventricular function and decreased brain natriuretic peptide. This is the first inotropic medication agent available from so-called calcium sensitizers with vasodilatory properties that directly influence the recovery of left ventricular function in acute heart failure.

Keywords: Postpartum, cardiomyopathy, levosimendan.

INTRODUCCIÓN

La cardiomielopatía periparto (CMPP) es la insuficiencia cardiaca aguda, grave, que afecta a las mujeres en los últimos meses del embarazo o en la etapa inicial del puerperio. En 1971, Demakis y su equipo definieron los criterios para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en el último mes del embarazo, o seis meses después de parto, en ausencia de alguna causa identificable de insuficiencia cardiaca, y antes del último mes del embarazo. Los criterios ecocardiográficos para el diagnóstico son: fracción de expulsión menor a 45%, fracción de acortamiento ventricular izquierdo menor a 30%, y diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo

mayor de 2.7 cm/m² de superficie corporal.^{1,2} Se excluyen causas congénitas y adquiridas de insuficiencia cardiaca y la diferencian de otras causas de insuficiencia cardiaca.³ En el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda, las drogas inotrópicas son fundamentales; en este caso, el levosimendán fue el medicamento que contribuyó a la normalización rápida de la función ventricular izquierda.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Mujer de 39 años de edad con antecedentes de un aborto y una cesárea. Cursó con hipertensión arterial sistémica relacionada al embarazo. En la semana 39 se le

* Cardiólogo.

† Terapia Intensiva.

‡ Neumólogo.

§ Ginecoobstetra.

Correspondencia:

Dr. Rafael Espinosa

Correo electrónico: respinosacardiogia@hotmail.com

Aceptado: 02-09-2020.



www.medigraphic.com/actamedica

practicó cesárea; después de 12 horas inicia con disnea súbita y desaturación por pulsioximetría. Se auscultan en ambos pulmones abundantes estertores intersticiales. En la radiografía de tórax se observa importante hipertensión vascular pulmonar (*Figura 1*). Con oxígeno suplementario se ingresa a la Unidad de Terapia Intensiva. La tensión arterial fue 150/89 mmHg, frecuencia cardiaca 130 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 26 por minuto, temperatura 36.5 °C, saturación de oxígeno por pulsioximetría (SpO_2) 81% con aporte de oxígeno. El primer ecocardiograma transtorácico (ETT) muestra la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) de 40%, presión sistólica de la arteria pulmonar de 43 mmHg, sin alteraciones regionales de la contracción. El péptido natriurético cerebral (BNP) fue 1,527 pg/mL, el dímero D de 4,100 U. El tratamiento inicial fue con ventilación mecánica no invasiva (VMNI), furosemida, captopril y dobutamina en dosis 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. A las 48 horas las manifestaciones de insuficiencia cardiaca se agravan, el ETT mostró FEVI de 33% (*Figura 2*). Al tratamiento se



Figura 1: Radiografía de tórax. Se observa hipertensión venocapilar pulmonar. Sin cardiomegalia.

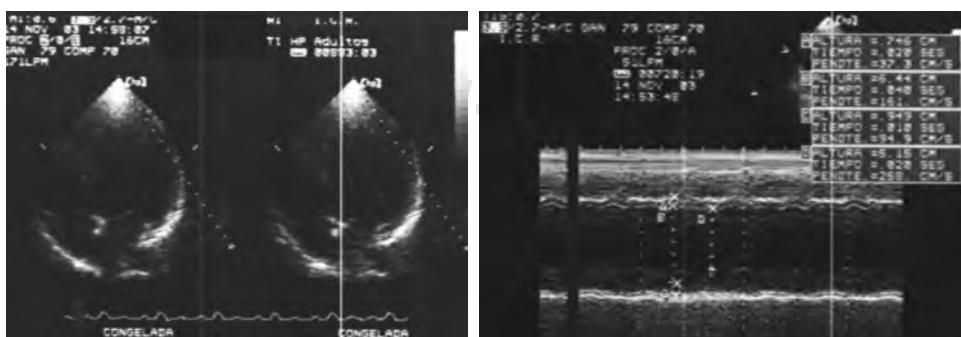


Figura 2:

Ecocardiograma transtorácico con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de 33%.

adiciona levosimendán en dosis de bolo de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/10$ minutos, seguido de infusión continua de 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 24 horas. Evoluciona con mejoría, la saturación venosa central pasó de 61 a 73%, una hora después de iniciado el tratamiento, el ETT mostró FEVI de 44% y a las 24 horas de 56%, este resultado correlaciona con la disminución progresiva del BNP en forma importante.

En la evolución a los 10 meses se encuentra en clase funcional I, y el ETT muestra FEVI de 68% (*Figura 3*).

DISCUSIÓN

La incidencia de la CMPP se presenta de 1:300 a 1:4,000 embarazos, es provocada por causas genéticas y/o culturales.⁴ Otros factores relacionados con la enfermedad pueden ser: embarazos múltiples, historia familiar, tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, malnutrición, madres de edad avanzada o uso prolongado de beta agonistas.⁵

La etiología parece tener implicaciones infecciosas, inflamatorias, autoinmunes, y también se ha asociado con la hormona prolactina.

La manifestación más importante es la insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo durante el final del embarazo o en las primeras semanas después del parto. No deben existir otras causas de disfunción del ventrículo izquierdo, y aunque el ventrículo no esté dilatado, la fracción de expulsión deberá estar por debajo de 45%.³

La mortalidad se reporta de 20 a 85% en las pacientes.^{6,7}

Aunque la presentación más frecuente es la insuficiencia cardiaca aguda, también pueden manifestarse arritmias ventriculares complejas.

Aun con manejo apropiado de la insuficiencia cardiaca aguda, ésta puede evolucionar rápidamente hacia el deterioro y el fallecimiento.

En nuestro caso, a pesar del tratamiento inotrópico con dobutamina en forma aguda, hubo deterioro grave de la función ventricular manifestada con edema pulmonar; se



Figura 3: Ecocardiograma transtorácico cuatro meses después con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo de 68%.

adicionó levosimendán y a los 20 minutos se presentó la mejoría clínica, corroborada por el BNP y por el ETT.

El levosimendán es el primer agente disponible de la clase de medicamentos conocidos como sensibilizadores del calcio, éstos mejoran la contractilidad miocárdica sin incremento significativo del calcio intracelular, aumentando la sensibilidad de los miofilamentos sensibles al calcio durante la sístole, lo cual aumenta la fuerza y la contracción ventricular, y mejora el gasto cardíaco sin incrementar el consumo de oxígeno. Esta droga puede mejorar la relajación diastólica y provoca vasodilatación en los lechos coronarios, pulmonares y sistémicos.⁸ Como se ha reportado, las pacientes responden satisfactoriamente a esta droga.⁹⁻¹²

Este medicamento impulsa la rápida mejoría hemodinámica que se acompaña de alivio de los síntomas, sin estar asociado a importantes efectos adversos.¹⁰ La dosis recomendada es iniciar con un bolo en 10 minutos de 6 a 24 µg/kg, y continuar con infusión de 0.05 a 0.2 µg/kg/min, estas dosis son bien toleradas;¹³ por arriba de dichas dosis la frecuencia de efectos colaterales aumenta, como hipertensión arterial, náuseas y cefalea.

Es superior al placebo y a la dobutamina en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Algunos estudios han sugerido que puede mejorar la eficiencia mecánica del ventrículo derecho. Tampoco se ha confirmado su uso en choque cardiogénico.¹⁰

Los efectos de levosimendán comparados con dobutamina en pacientes con insuficiencia cardiaca severa, muestran que fue mejor en la recuperación de la función hemodinámica. Este beneficio se acompañó de menor mortalidad a los 180 días.¹⁰

En contraste, con otro estudio comparativo entre levosimendán y dobutamina en pacientes con insuficiencia

cardiaca aguda, se registró mayor descenso de BNP en el grupo de levosimendán, pero sin disminución significativa en la mortalidad a 180 días.¹⁴

De acuerdo con nuestro resultado y los reportes relacionados con la CMPP, se puede recomendar este medicamento en el inicio del tratamiento.

Sólo hay una referencia en la literatura de esta patología tratada con este inotrópico, en donde se muestra el resultado sin diferencias a las que estamos reportando.¹¹

Aunque son pocos los reportes, podemos aportar que este medicamento en la CMPP con insuficiencia cardiaca aguda, contribuye a la rápida recuperación de la función ventricular y a la recuperación de la clase funcional; el inicio temprano del tratamiento integral, en especial con los medicamentos inotrópicos, fue lo que nos permitió que se prolongara y progresara la disfunción ventricular.

CONCLUSIÓN

La CMPP es una enfermedad poco frecuente y muy grave. El diagnóstico de la insuficiencia cardiaca es clínico y ecocardiográfico, con evidencia de disfunción ventricular. El tratamiento es intensivo con la combinación de digoxina, diuréticos, betabloqueadores, vasodilatadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, inotrópicos y anticoagulantes. En algunas ocasiones se puede tratar con inmunodepresores e inmunoglobulinas. En los casos más graves es necesario el soporte circulatorio mecánico y trasplante cardíaco. El pronóstico está relacionado con la prontitud en el inicio del tratamiento médico y con la recuperación de la función ventricular izquierda.

REFERENCIAS

- Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 1971; 44 (5): 964-968.
- Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, Meadows WR, Szanto PB, Tobin JR et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 1971; 44 (6): 1053-1061.
- Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM. A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol*. 1999; 94 (2): 311-316.
- Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80 (12): 1602-1606.
- Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*. 2005; 111 (16): 2050-2055.
- Heider AL, Kuller JA, Strauss RA, Wells SR. Peripartum cardiomyopathy: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 1999; 54 (8): 526-531.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD et al. Peripartum cardiomyopathy: national heart, lung, and blood institute and office of rare diseases (National Institutes of Health)

- workshop recommendations and review. *JAMA*. 2000; 283 (9): 1183-1188.
- 8. Lehtonen LA. Levosimendan: a parenteral calcium-sensitising drug with additional vasodilatory properties. *Expert Opin Investig Drugs*. 2001; 10 (5): 955-970.
 - 9. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet*. 2002; 360 (9328): 196-202.
 - 10. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J et al. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. Study Investigators. *Circulation*. 2000; 102 (18): 2222-2227.
 - 11. Benlolo S, Lefoll C, Katchatouryan V, Payen D, Mebazaa A. Successful use of levosimendan in a patient with peripartum cardiomyopathy. *Anesth Analg*. 2004; 98 (3): 822-824.
 - 12. Nguyen HD, McKeown B. Levosimendan for post-partum cardiomyopathy. *Crit Care Resusc*. 2005; 7 (2): 107-110.
 - 13. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V et al. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 36 (6): 1903-1912.
 - 14. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ et al. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA*. 2007; 297 (17): 1883-1891.



Leiomiosarcoma uterino: valoración radiológica

Uterine leiomyosarcoma: radiologic assessment

Carolina Andrea Pérez Cruz,* Carolina González Vergara,* Lizbett Hidalgo Pérez,[‡]
Victor Marroquín Torres,[§] Ludwig Isaac Arruel Caraveo[§]

Citar como: Pérez CCA, González VC, Hidalgo PL, Marroquín TV, Arruel CLI. Leiromiosarcoma uterino: valoración radiológica. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 376-381. <https://dx.doi.org/10.35366/101731>

Resumen

Introducción: El leiomiosarcoma uterino es una neoplasia maligna del músculo liso de la pared del útero, de baja supervivencia y alta mortalidad. La presencia de un sangrado uterino anormal en mujer postmenopáusica y crecimiento anormal de masa uterina son datos de alta sospecha. El diagnóstico es un desafío al ser fácilmente confundible con el leiomioma benigno y adenomiosis. Los estudios de imagen ofrecen la información adecuada para diagnóstico, planificación quirúrgica y pronóstico. **Presentación del caso:** Mujer de 38 años, gesta 2, partos 1, cesárea 1. Inicia su padecimiento dos meses con ocho días después de una cesárea, con presencia de masa pélvica palpable, indolora y sangrado transvaginal anormal. En exploración física, se documenta tumoración palpable no dolorosa en región pélvica de 15 cm, sólida, irregular, móvil, con peloteo lateral y anterior hacia la cicatriz umbilical. Estudios de imagen: ultrasonido pélvico, resonancia magnética, tomografía abdominal computada trifásica y PET-CT de cuerpo entero con 18-FDG. Diagnóstico: leiomiosarcoma uterino. Tratamiento quirúrgico. **Conclusión:** El abordaje diagnóstico debe ser sistemático dado que es un tumor poco frecuente y agresivo y no en vano puede ser confundido con una patología benigna. Esto permite una mejor planificación terapéutica preoperatoria.

Palabras clave: Leiomiosarcoma uterino, diagnóstico radiológico, tumor uterino.

Abstract

Introduction: Uterine leiomyosarcoma is a malignant neoplasm of the smooth muscle of the uterine wall, with low survival and high mortality. Abnormal uterine bleeding in postmenopausal women and abnormal growth of uterine mass are highly suspected data. Diagnosis is challenging as it is easily confused with benign leiomyoma and adenomyosis. Imaging studies offer useful information for diagnosis, surgical planning and prognosis. **Case presentation:** 38 year old female, G2, P1, C1. Cesarean section three months prior to diagnosis. She began her current condition two months and eight days after her cesarean section, referring a painful palpable pelvic mass and abnormal transvaginal bleeding. Physical examination: her vital signs are stable. A palpable tumor in pelvic region of 15 cm, solid, irregular, mobile with lateral and anterior racking towards the umbilical scar, without pain on palpation was documented. Imaging studies: pelvic ultrasound, MRI, triphasic abdominal tomography and whole body PET-CT with 18-FDG. Diagnosis: uterine leiomyosarcoma. Surgical treatment. **Conclusion:** The diagnostic approach must be systematic since it is a rare and aggressive tumor and not in vain can it be confused with a benign pathology. This allows for better preoperative therapeutic planning.

Keywords: Uterine leiomyosarcoma, radiological diagnosis, uterine tumor.

INTRODUCCIÓN

El leiomiosarcoma uterino es una neoplasia maligna del músculo liso de la pared del útero. Representa un 1% de todas las neoplasias uterinas y 70% de todos los sarcomas uterinos,¹ ocupando el segundo lugar en frecuencia de todos los sarcomas.² La incidencia aumenta en edades mayores de 40 años, con otros factores de riesgo como la raza negra, obesidad, diabetes tipo II, uso de tamoxifeno por más de cinco años y mutación del gen p53.¹

* Departamento de Radiología e Imagen.

[‡] Departamento de Anatomía patológica.

[§] Cirujano Oncólogo.

Hospital Ángeles Mocel. México.

Correspondencia:

Dra. Carolina Andrea Pérez Cruz
Correo electrónico: carolina_0793@hotmail.com

Aceptado: 07-09-2020.

www.medigraphic.com/actamedica



El leiomiosarcoma presenta un comportamiento agresivo por su diseminación linfovascular temprana a estructuras pélvicas contiguas y diseminación pulmonar a distancia, condicionando alta mortalidad y recidiva, con una tasa de supervivencia de cinco años en promedio en todas las etapas de la enfermedad.²

El diagnóstico preoperatorio es un desafío, ya que el leiomiosarcoma es fácilmente confundible con el leiomioma benigno y adenomiosis,² las cuales son patologías de alta frecuencia en mujeres en edad reproductiva³ y comparten presentación clínica como masa uterina y sangrado transvaginal anormal. Sin embargo, hay datos que dirigen el diagnóstico a leiomiosarcoma, como la edad en postmenopausia y el crecimiento anormal de masa uterina considerado más de 6 cm en seis a 12 meses.^{1,2}

Los estudios de imagen tienen un papel preponderante para caracterizar la tumoración uterina, aportando información útil para la planificación quirúrgica, o bien, realizar tratamiento conservador dependiendo de su potencial maligno.³

El ultrasonido en modo B como estudio inicial tiene como utilidad calcular el volumen aproximado de la lesión, y al agregar la herramienta Doppler pulsado y color permiten valorar vascularidad para tener datos indirectos de malignidad.² Sin embargo, en masas uterinas de gran tamaño, algunas variables como poca experiencia del operador, útero en retroversión y múltiples tumoraciones limitan la evaluación ultrasonográfica.^{3,4}

La tomografía axial computada es un estudio que sirve para etapificación oncológica de forma general, aunque no proporciona una adecuada resolución en lesiones uterinas y es un mal predictor para metástasis ganglionares, por lo que su uso no se considera de forma rutinaria en el diagnóstico preoperatorio de leiomiosarcoma uterino; no obstante, con las nuevas técnicas de angiotomografía y equipos helicoidales que nos ofrecen imágenes de muy alta resolución, ha tenido cambios que la convierten en una excelente herramienta de imagen. Su papel en la evaluación de enfermedad metastásica avanzada tiene baja sensibilidad por la diseminación linfovascular temprana.^{3,4}

La tomografía por emisión de positrones combinada con la tomografía computada (PET/CT) proporciona datos anatómicos y valoración del metabolismo de la glucosa de las células malignas uterinas, representándose como alta captación de 18-fluorodesoxiglucosa (18-FDG) en el sitio. Su utilidad es muy alta, ya que permite identificar datos de malignidad, búsqueda de metástasis o para la recurrencia temprana postratamiento, la cual en al menos la mitad de pacientes con sarcoma uterino dura en promedio dos años después del tratamiento inicial.^{4,5}

La resonancia magnética (RM) es el estudio de elección para el diagnóstico preoperatorio, ya que permite la

diferenciación de lesiones benignas y malignas de forma general; sin embargo, presenta algunas limitaciones, ya que no existen criterios patognomónicos.⁴ El leiomiosarcoma se manifiesta como una masa miometrial de gran tamaño, heterogénea, con bordes definidos nodulares y en algunos casos con infiltración a otros tejidos, con hemorragia y necrosis quística interna, de hipointensidad heterogénea en imagen ponderada en T1 y señal visible en más de 50% del tumor con intensidad intermedia a alta en T2 debido a la alta vascularidad y degeneración celular, a diferencia del leiomioma, que se presenta como masa redondeada, focal y circunscrita, que se observa isointensa en T1 e hipointensa en T2 comparada con la intensidad del miometrio.^{2,4} Hay leiomiomas que presentan alta vascularidad y degeneración mixoide o quística que pueden observarse hiperintensos en T2, los cuales son el principal diagnóstico diferencial por la similitud en imagen de RM con el leiomiosarcoma, por lo que el contraste endovenoso Gd-DTPA (gadolino ácido dietilenotriamina penta-acético) debe ser parte de la rutina diagnóstica para distinguir la degeneración celular, con mínimo realce.^{3,4} La secuencia de difusión debe emplearse porque permite la delineación de lesiones malignas con restricción en la difusión visible como hiperintensidades a diferencia de los leiomiomas, que no restringen a la difusión y se observan hipointensos.⁴ Esta secuencia permite la medición de los valores de coeficiente de difusión aparente (ADC).^{2,4}

La importancia del diagnóstico incide en la toma de decisiones para el evento quirúrgico. En pacientes en etapa temprana, el tratamiento de elección que ayuda a aumentar la supervivencia es la resección quirúrgica completa del tumor con márgenes negativos como terapia primaria.¹

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 38 años, originaria y residente de la Ciudad de México, con escolaridad profesional, sin antecedentes heredofamiliares relacionados con neoplasias.

Antecedentes de importancia: fumadora de los 18 a los 33 años, con índice tabáquico de 11.

Menstrúa a los 12 años con ritmo 28 × 5, ha utilizado como método anticonceptivo un dispositivo intrauterino (Mirena®) durante los últimos tres años, citología vaginal un año previo dentro de límites normales. G2, P1, C1. La cesárea tres meses previos al diagnóstico, realizada fuera de nuestra institución, por lo que no se cuenta con el testimonio médico de las características uterinas de la cesárea.

Durante la última gesta, se realizaron ultrasonidos de control obstétrico a las 13.2 y 23.1 semanas, en ambos

se documentó una lesión ocupativa miometrial de 5 cm de diámetro, catalogada como mioma intramural, al cual no se le dio manejo médico por reportarse como lesión benigna.

Inicia su padecimiento actual dos meses con ocho días después de su cesárea, por presencia de masa pélvica palpable, indolora y sangrado transvaginal anormal. A la exploración física con signos vitales estables. Se documenta tumoración palpable en región pélvica de 15 cm aproximadamente, sólida, irregular, móvil con peloteo lateral y anterior hacia la cicatriz umbilical, sin dolor a la palpación.

Se realiza ultrasonido pélvico que reporta tumoración sólida uterina de ecogenicidad heterogénea que mide $13.4 \times 13.1 \times 12.5$ cm, con áreas de degeneración quística, sugiriendo miomatosis intramural de grandes elementos (Figura 1).

Se realiza resonancia magnética de pelvis con secuencias T1, T2, difusión y T1 contrastada que demuestran neoplasia uterina, que abarca desde el cuello hasta el fondo, de bordes lobulados y márgenes mal definidos, con eje mayor de 13.3 cm y un volumen aproximado de 919 cm^3 , con intensidad de señal baja en T1 e intensidad de señal heterogénea intermedia-alta en T2 con extensas zonas de necrosis central, áreas sólidas hipervasculares y zonas de hemorragia que sugieren el diagnóstico de leiomiosarcoma uterino (Figura 2).

Se observó trombosis parcial y extensión vascular tumoral de vena ilíaca interna derecha, flujo lento en vena ilíaca externa y femoral derecha.

Se realiza angiotomografía toracoabdominal complementaria para valorar extensión neoplásica, que además

de corroborar los hallazgos de resonancia magnética, evidencia finas calcificaciones tumorales, tinción tumoral arterial miometrial con *shunts* arteriovenosos que condicionan drenaje venoso anómalo temprano hacia la vena ovárica izquierda, la cual persiste dilatada con un calibre máximo de 13 mm hasta su desembocadura en la vena renal izquierda. Trombosis tumoral de la vena iliaca interna derecha con un calibre máximo de 26 mm, que se extiende hacia la desembocadura de la vena cava inferior (Figura 3). Uréteres dilatados con desplazamiento lateral, sin datos de hidronefrosis asociada.

Nódulo pulmonar del segmento basal posterior del pulmón derecho adherido a la pleura, sin engrosamiento de ésta, con un diámetro de 9 mm, sin proyecciones estelares con valores de atenuación subsólidos.

Por el hallazgo del nódulo pulmonar, se decide realizar como complemento PET-CT de cuerpo entero con 18-FDG que corrobora el tumor dependiente del útero, de densidad heterogénea, con zonas hipodensas e hipometabólicas, con relación a necrosis. Se asocia a incremento anormal del metabolismo de forma irregular y heterogénea con SUV máximo de 5.26 que en fase tardía disminuye su metabolismo hasta SUV máximo de 4.98. El comportamiento metabólico sugiere neoplasia de bajo grado (Figura 3). Nódulo pulmonar se reporta sin metabolismo.

Exámenes de laboratorio: hemoglobina 14.5 g/dL, hematocrito 46.5%, plaquetas $420 \times 10^3/\mu\text{L}$, leucocitos $10.7 \times 10^3/\mu\text{L}$, neutrófilos 74.7%, linfocitos 18.8%, glucosa 116 mg/dL, urea 28.7 mg/dL, creatinina 0.74 mg/dL, colesterol 216 mg/dL. Marcadores tumorales: alfafetoproteína 3.4 ng/mL, antígeno carcinoembrionario: 1.0 ng/mL, ambos dentro de parámetros normales. Con base en el cuadro

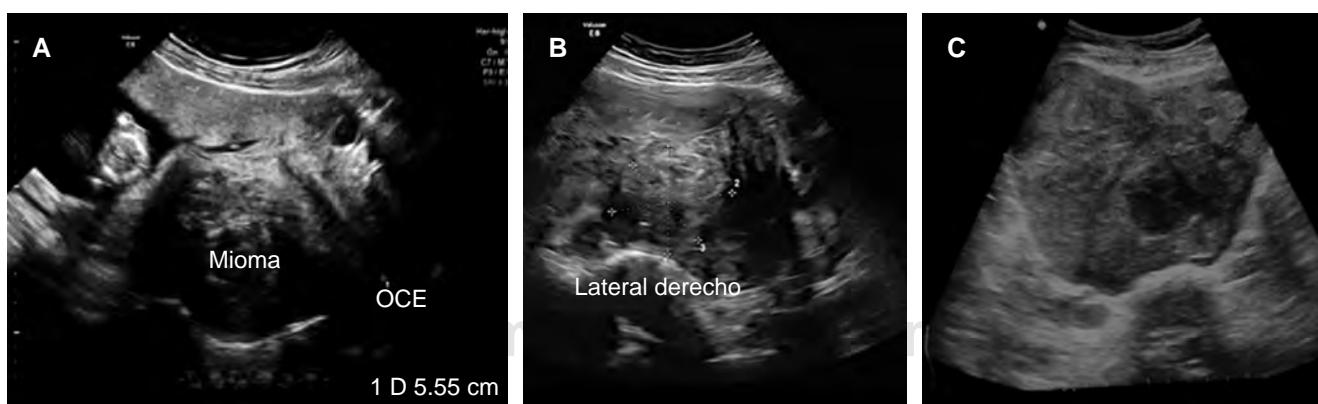
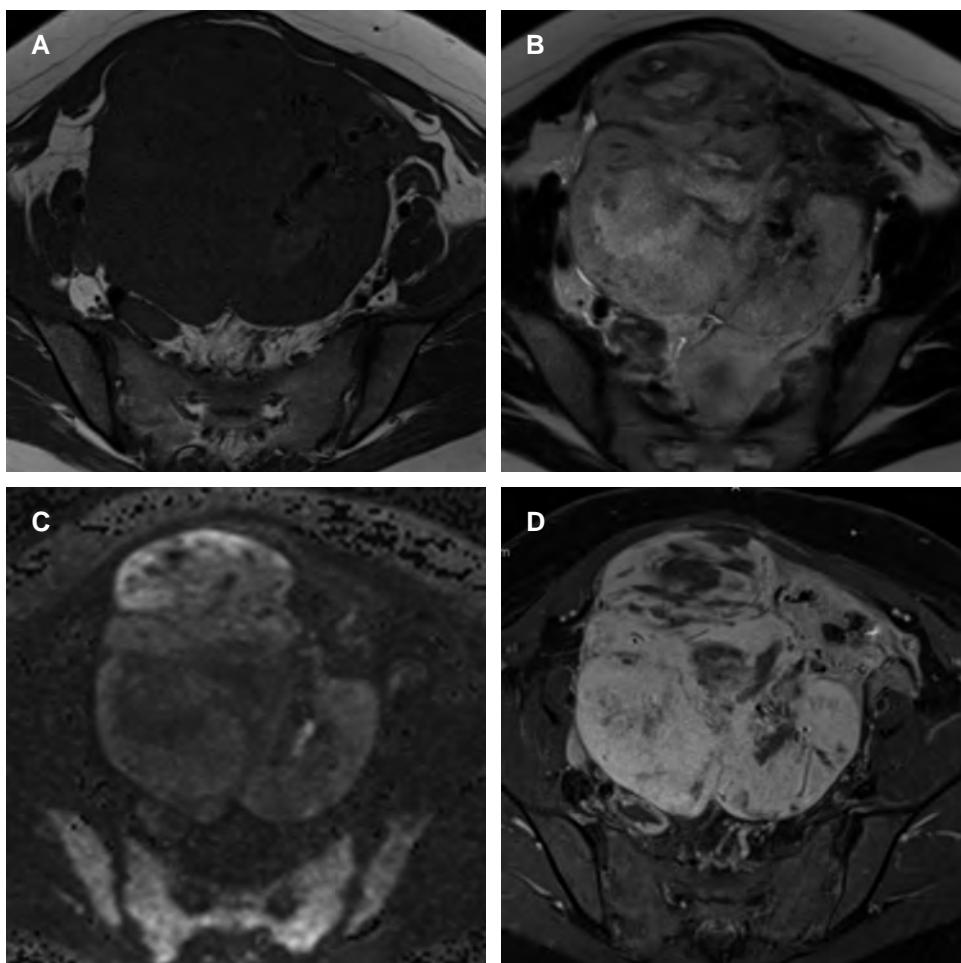


Figura 1: A) Ultrasonido obstétrico a las 13.2 semanas de gestación con lesión tumoral de 5.0 cm de diámetro interpretada en su momento como mioma uterino corporal posterior. B) Ultrasonido obstétrico a las 23.1 semanas de gestación, con lesión tumoral miometrial sin modificación al comparar con estudio anterior. C) Ultrasonido pélvico realizado a los dos meses postparto con tumoración sólida uterina de ecogenicidad heterogénea de $13.4 \times 13.1 \times 12.5$ cm en sus diámetros máximos, con áreas de degeneración quística, sus dimensiones se triplicaron.

**Figura 2:**

A) Resonancia magnética de pelvis ponderada en T1, con señal de intensidad heterogénea baja en neoplasia uterina de bordes lobulados, que abarca desde el cuello hasta el fondo. **B)** Resonancia magnética de pelvis ponderada en T2 con señal de intensidad alta a expensas de extensas zonas de necrosis central y áreas sólidas de intensidad intermedia con distribución periférica. **C)** Secuencia de difusión que muestra distintos grados de restricción en la neoplasia uterina. **D)** Secuencia de supresión grasa en T1 con realce tumoral posterior a la aplicación de gadolinio IV.

clínico y los estudios de imagen, se concluye el diagnóstico preoperatorio de leiomiosarcoma uterino.

La paciente es tratada quirúrgicamente con estudio transoperatorio que reporta una neoplasia fusocelular de alto grado compatible con sarcoma, el diagnóstico definitivo reporta leiomiosarcoma del cuerpo uterino de alto grado (15 a 17 mitosis en 10 campos de 40×) y necrosis tumoral en 15%. Trombo intramural con leiomiosarcoma y necrosis coagulativa extensa.

DISCUSIÓN

Como se ha demostrado en el caso descrito, el diagnóstico preoperatorio de leiomiosarcoma uterino se realiza con base en la sospecha clínica y los estudios de imagen, debe ser considerado como diagnóstico diferencial en toda paciente que presente un cuadro clínico caracterizado por sangrado uterino anormal y crecimiento de masa uterina en edad postmenopáusica, en esta investigación fue atípico ya que la paciente tiene 38 años. Con esta mención,

queremos enfatizar la importancia del seguimiento por imagen y valoración complementaria en cualquier lesión uterina como leiomiomas benignos y adenomiosis sin importar la edad.

Como ya se ha mencionado, el leiomiosarcoma representa un 1% de todas las neoplasias uterinas y 70% de todos los sarcomas uterinos.¹

El abordaje diagnóstico debe ser sistemático y oportuno debido a la baja supervivencia, además de ofrecer el tratamiento adecuado, el cual requiere apoyo de los estudios de imagen para su planificación temprana. El estudio de imagen de elección es la resonancia magnética; sin embargo, debido a la baja disponibilidad en los centros hospitalarios, se puede hacer uso de otros métodos como ya se ha referido.

La angiotomografía ofrece información muy valiosa respecto a las calcificaciones tumorales y al comportamiento vascular intrínseco de la neoplasia, así como el entorno pélvico vascular arterial y venoso que determina en gran medida la planeación quirúrgica.

Las características moleculares en el estudio de PET-CT orientaron a una neoplasia de bajo grado, pero resaltó el hecho de que no fue compatible con el hallazgo histopatológico de alto grado, aunque el radioisótopo utilizado 18-FDG es genérico. De igual manera, el nódulo pulmonar se reportó sin metabolismo, dato relevante para la decisión quirúrgica. Es un estudio que no debe evitarse, sobre todo en la evaluación de enfermedad tumoral pélvica y a distancia principalmente.

La corroboración histopatológica en las lesiones uterinas es esencial para el diagnóstico final, ya que como se demostró en el caso presentado, la confusión con lesiones benignas ocurre con alta frecuencia y, sin los estudios de imagen adecuados, un diagnóstico no concluyente puede retrasar el tratamiento, lo cual sería un factor de mal pronóstico.

Las características reportadas en el diagnóstico histopatológico engloban macroscópicamente una masa de gran

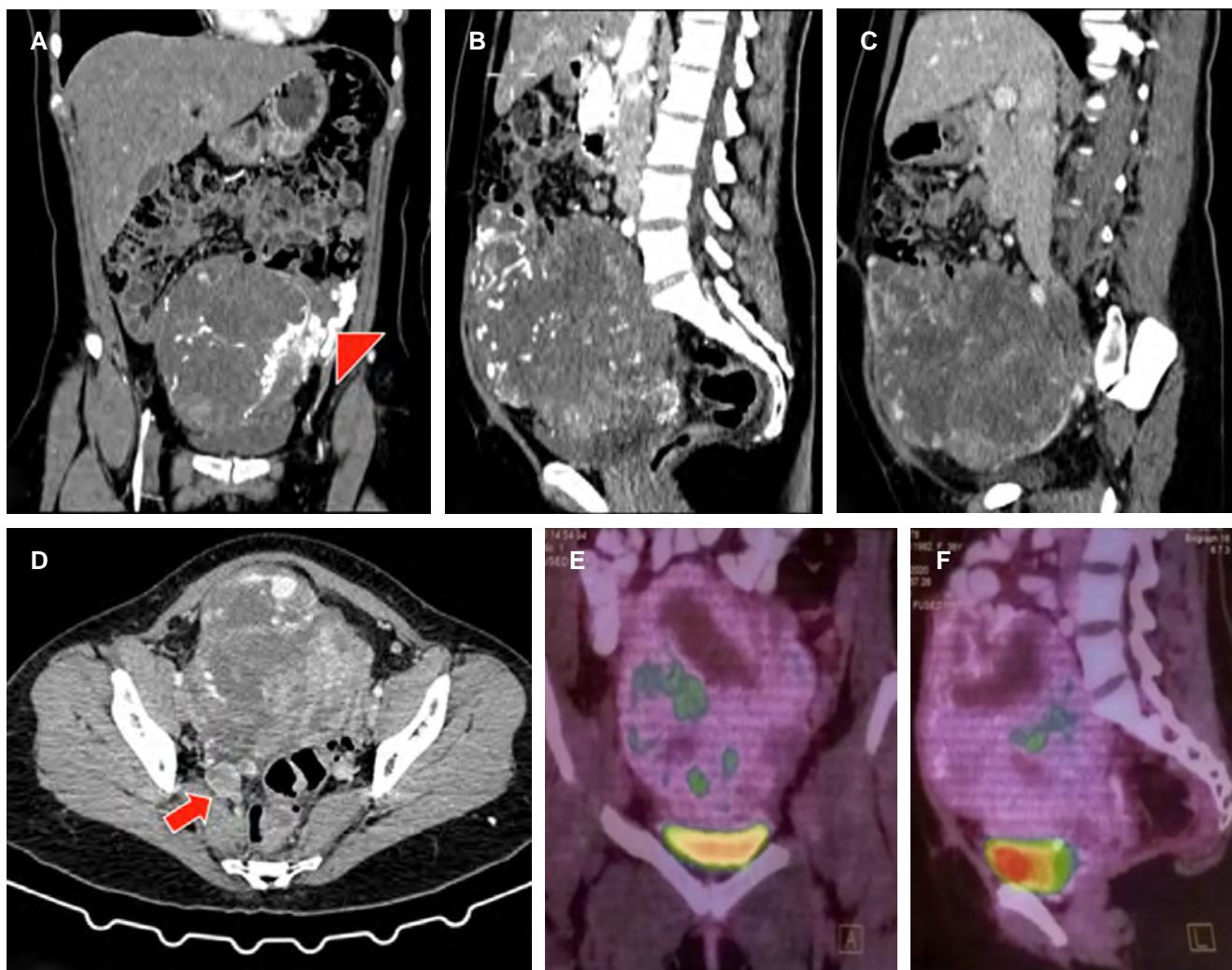


Figura 3: A y B) Corte coronal y sagital de tomografía computarizada en fase arterial con neoplasia uterina de contornos lobulados, con tinción tumoral arterial miometrial con shunts arteriovenosos que condicionan drenaje venoso anómalo temprano hacia la vena ovárica izquierda (punta de flecha). **C)** Corte sagital de tomografía computarizada en fase venosa con neoplasia uterina con grandes áreas de necrosis, que contacta en su borde inferior con la pared superior de la vejiga, en su borde anterior con el músculo recto abdominal y en su pared posterior con la columna lumbar. **D)** Corte axial de tomografía computarizada en fase venosa que demuestra trombo que involucra vena iliaca externa e interna derechas. (flecha). **E)** Tomografía por emisión de positrones combinada con la tomografía computada en corte coronal en donde se observa tumor dependiente del útero, de densidad heterogénea, con zonas hipometabólicas en relación a necrosis. **F)** Tomografía por emisión de positrones combinada con la tomografía computada en corte sagital con incremento anormal del metabolismo de forma irregular y heterogénea.

tamaño, con zonas de hemorragia y necrosis y microscópicamente mitosis > 10 por campo, zonas de necrosis coagulativa y atipia celular, conocidos como los criterios de Stanford para riesgo de diseminación metastásica.⁶ En esta investigación se reportó leiomiosarcoma del cuerpo uterino de alto grado (15 a 17 mitosis en 10 campos de 40×) y necrosis tumoral en 15%, dos de los tres datos microscópicos que indican un riesgo metastásico de más de 10%, por lo que los estudios de imagen de seguimiento no deben evitarse.

CONCLUSIÓN

Los casos con un diagnóstico precipitado o deficiente con un leiomiosarcoma insospechado, al cual se le ha confundido con leiomiomatosis benigna, tienen el riesgo de retrasar el tratamiento y/o una planificación quirúrgica incorrecta que empeora el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Ricci S, Stone RL, Fader AN. Uterine leiomyosarcoma: epidemiology, contemporary treatment strategies and the impact of uterine morcellation. *Gynecol Oncol*. 2017; 145 (1): 208-216. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.02.019.
2. Wu TI, Yen TC, Lai CH. Clinical presentation and diagnosis of uterine sarcoma, including imaging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25 (6): 681-689. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.07.002.
3. Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Okamoto Y, Yoshikawa H. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR findings. *J Magn Reson Imaging*. 2004; 20 (6): 998-1007. doi: 10.1002/jmri.20207.
4. DeMulder D, Ascher SM. Uterine leiomyosarcoma: can MRI differentiate leiomyosarcoma from benign leiomyoma before treatment? *AJR Am J Roentgenol*. 2018; 211 (6): 1405-1415. doi: 10.2214/AJR.17.19234.
5. Park JY, Kim EN, Kim DY, Suh DS, Kim JH, Kim YM et al. Role of PET or PET/CT in the post-therapy surveillance of uterine sarcoma. *Gynecol Oncol*. 2008; 109 (2): 255-262. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.01.030.
6. Silverberg SG, Kurman RJ. *Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Atlas of tumor pathology [electronic fascicle version 2]*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1992.



Diverticulitis yeyunal con neumoperitoneo asintomático. Consideraciones del manejo no operatorio

Jejunal diverticulitis with asymptomatic pneumoperitoneum. Non-operative management considerations

Samuel Limón Suárez,* Alejandro Lastiri López,* Juan Carlos Ramírez Núñez,‡
Víctor Raúl Carbajal Saldaña,§ Oscar Alejandro Mora Torres¶

Citar como: Limón SS, Lastiri LA, Ramírez NJC, Carbajal SVR, Mora TOA. Diverticulitis yeyunal con neumoperitoneo asintomático. Consideraciones del manejo no operatorio. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 382-386. <https://dx.doi.org/10.35366/101732>

Resumen

Introducción: Los divertículos yeyunales son saculaciones localizadas en el borde mesentérico del yeyuno, cuya incidencia es de 0.2 a 4%. El neumoperitoneo suele ocasionar abdomen agudo quirúrgico, pero puede presentarse en patologías que no requieren exploración quirúrgica. **Objetivo:** Reconocer esta patología como causa infrecuente de dolor abdominal crónico o abdomen agudo quirúrgico. Establecer recomendaciones para su manejo. **Caso clínico:** Hombre de 66 años con dolor abdominal intenso, tipo cólico, postprandial, nocturno con distensión abdominal severa, meteorismo, náusea persistente, diarrea crónica y saciedad temprana con pérdida del apetito. Abdomen doloroso, timpánico, peristalsis muy incrementada sin datos de irritación peritoneal. Antecedentes personales patológicos (APP): hipertensión arterial sistémica controlada con antagonistas del receptor de la angiotensina 2 (ARA-2). Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen con reporte de diverticulitis yeyunal y aire libre en cavidad abdominal. **Conclusión:** La diverticulitis yeyunal, patología infrecuente, es susceptible de tratamiento médico conservador siempre y cuando las condiciones del paciente lo permitan; en casos de complicaciones, el tratamiento quirúrgico con resección y anastomosis intestinal es el abordaje recomendado.

Palabras clave: Diverticulitis yeyunal, neumoperitoneo asintomático, tratamiento diverticulitis yeyunal.

Abstract

Introduction: Jejunal diverticula are saculations located on the mesenteric edge of the jejunum whose incidence is 0.2 to 4%. Pneumoperitoneum frequently translates acute surgical abdomen but can occur in pathologies that do not require surgical exploration. **Objective:** To recognize this pathology as an infrequent cause of chronic abdominal pain or acute surgical abdomen. Establish recommendations for its management. **Clinical case:** 66 years old male with intense colic, postprandial, nocturnal abdominal pain with severe abdominal distension, meteorism, persistent nausea, chronic diarrhea and early satiety with loss of appetite. Abdomen painful, tympanic, peristalsis greatly increased without data of peritoneal irritation. APP: systemic arterial hypertension controlled with ARA-2. A CT scan of the abdomen is performed with a report of jejunal diverticulitis and open air in the abdominal cavity. **Conclusion:** Jejunal diverticulitis, infrequent pathology, is susceptible to conservative medical treatment as long as the patient's conditions allow; in cases of complications, surgical treatment with resection and intestinal anastomosis is the recommended approach.

Keywords: Jejunal diverticulitis, asymptomatic pneumoperitoneum, jejunal diverticulitis treatment.



* Cirugía General y Laparoscópica Avanzada, Hospital Ángeles Metropolitano. México.

‡ Cirugía General y Laparoscópica Avanzada. Hospital General de Cholula, Secretaría de Salud. México.

§ Radiólogo, Departamento de Radiología e Imagen del Hospital Ángeles Metropolitano. México.

¶ Médico residente de tercer año de Cirugía General del Hospital Ángeles Lomas, Universidad Nacional Autónoma de México. México.

Correspondencia:

Dr. Samuel Limón Suárez

Correo electrónico: limonsamuel@gmail.com

Aceptado: 29-09-2020.

www.medigraphic.com/actamedica

INTRODUCCIÓN

La diverticulosis yeyunal es una entidad rara, su prevalencia es aproximadamente de 1-2% variando de 0.02-0.4% en estudios de contraste del tubo digestivo, llegando hasta 4.0% en necropsias.¹ Su incidencia aumenta con la edad, con un pico en la sexta y séptima décadas de la vida.² Los primeros reportes de divertículos de yeyuno fueron hechos por Sommervit en 1794, Voigtel en 1804 y Sir Astley Cooper en 1807; los primeros en reportar las complicaciones derivadas de esta enfermedad fueron Virchow en 1853 y Osler en 1881. Gordinier y Sampson en 1906 describieron el primer paciente que se sometió a cirugía por diverticulosis de yeyuno. En 1920, se reportaron los primeros cinco casos diagnosticados por radiología, y un año después Hunt y Cook resecaron exitosamente un divertículo de yeyuno.²

En lo que respecta al neumoperitoneo, la causa más frecuente es iatrogénica posterior a cirugía abdominal, es un hallazgo con frecuencia radiológico que en la mayor parte de contextos clínicos conduce a ruptura de víscera hueca y que requiere intervención quirúrgica urgente;³ sin embargo, en ausencia de hallazgos clínicos de irritación peritoneal, debe hacer sospechar causas "espontáneas" de neumoperitoneo, las cuales con frecuencia no requieren intervención quirúrgica.⁴

La etiología de los divertículos yeyunales no es clara, aunque existen múltiples teorías, como la que explica que la formación de los divertículos puede estar dada por disfunción o discinesia del músculo liso del yeyuno, que desencadenan una alteración en la contracción. En su estudio con manometrías de yeyuno, Kongara y colaboradores reportan que en el periodo posterior a la ingestión de alimentos existen unas contracciones de mayor amplitud y duración que las normales; este trastorno se puede presentar de forma simultánea, lo cual conlleva aumento de la presión en la luz del intestino y predisposición a la formación de los divertículos.⁵

La sintomatología de la diverticulitis yeyunal se presenta en 10 a 19% de los pacientes, los cuales pueden presentar cuadros de dolor abdominal agudo con complicaciones como sangrado, perforación, intususcepción, vólvulo intestinal, oclusión intestinal, fístula y sepsis abdominal o en su mayoría (60%) con cuadros crónicos como náusea y vómito ocasional, distensión y dolor abdominal, pérdida de peso, malabsorción, suboclusión y cuadros de diarrea alternante, los cuales conducen con frecuencia a diagnósticos y tratamientos errados.⁶

La tomografía abdominal con contraste intravenoso y oral es la herramienta de diagnóstico de elección, incluso si no se identifican todos los divertículos del intestino delgado, puede mostrar una lesión en masa que contiene burbujas de aire extraluminales, asas de intestino delgado dilatadas

con reforzamiento del contraste intravenoso, pared engrosada, así como la participación del tejido circundante (p. ej: fístula entre el intestino delgado, colon y vejiga) y el aspecto hiperdenso inflamatorio del mesenterio.⁷

El tratamiento de esta patología depende de la situación clínica del paciente, en casos de complicaciones o presencia de abdomen agudo, la cirugía con resección del segmento afectado y anastomosis será el objetivo por seguir. En casos de sintomatología sin urgencia quirúrgica o de neumoperitoneo asintomático, el reposo intestinal y terapia antimicrobiana puede ser una opción válida.⁸

CASO CLÍNICO

Hombre de 66 años valorado en consulta externa de Hospital Ángeles Metropolitano con un cuadro de más de cinco años de evolución que se agudizó los últimos 10 días, caracterizado por dolor abdominal general tipo cólico de predominio postprandial y nocturno asociado a distensión abdominal severa y meteorismo. En las últimas 24 horas se agrega estado nauseoso persistente y saciedad temprana con pérdida del apetito. Refiere episodios de evacuaciones diarreicas alternadas con estreñimiento. Como antecedente de importancia, fue multitratado de forma crónica con antiespasmódicos y antimicrobianos en institución de asistencia pública como síndrome de intestino irritable y cirrosis hepática alcohólica.

Antecedentes personales patológicos de importancia para padecimiento actual: hipertensión arterial sistémica



Figura 1: Divertículos en yeyuno terminal, se observa el reforzamiento del contraste oral y la densidad diferente al contenido intraluminal.

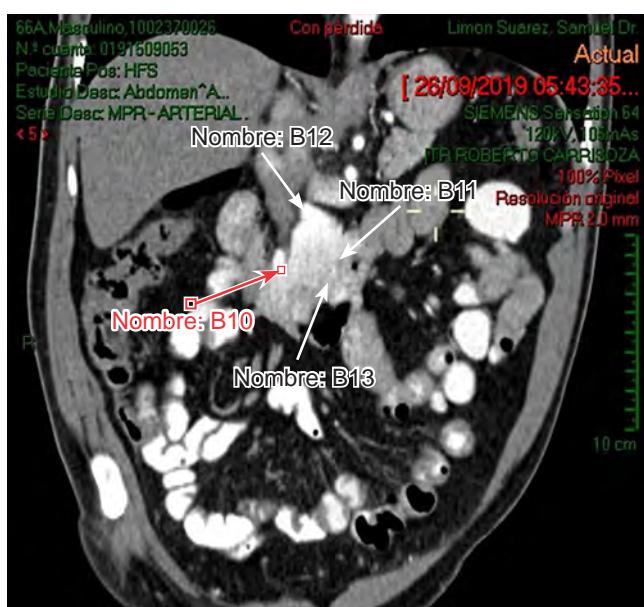


Figura 2: Se observa en yeyuno proximal divertículo grande (flechas blancas) con probable sitio de microperforación y ligera extravasación de material de contraste (flecha roja). Sin observar plastrones, colecciones periyeyunales o colecciones a distancia.

de larga evolución tratada con losartán de 50 mg cada 24 horas, refiere tabaquismo, tres cigarrillos al día durante los últimos 30 años (índice tabáquico [IT] 4.5). Quirúrgicos: apendicitomía abordaje abierto en la infancia y circuncisión hace dos meses.

Exploración física: presión arterial de 130/80, frecuencia cardíaca de 70, frecuencia respiratoria de 18 con saturación de oxígeno al aire ambiente de 93% y temperatura de 36.5 °C. Cabeza y cuello sin alteraciones, cardiopulmonar sin compromiso agudo al momento. Abdomen distendido, timpánico generalizado con peristalsis muy incrementada sin ruidos metálicos, a la palpación superficial sin hiperalgesia o hiperbaralgesia abdominal, no se encuentran datos fracos de irritación peritoneal; a la palpación profunda, muy doloroso en mesogastrio e hipocondrio izquierdo, no se palpan visceromegalias o tumoraciones; sin más datos patológicos que agregar.

Ante los hallazgos, se inicia manejo sintomático con antiespasmódico y solicitamos tomografía axial computarizada (TAC) abdominal con contraste intravenoso y oral con reporte de abundante gas libre en cavidad abdominal, múltiples divertículos yeyunales desde 5 mm hasta 2 cm, los mayores con sitio de probable perforación intestinal en topografía de yeyuno distal hacia mesogastrio y fosa iliaca izquierda. No hay líquido libre abdominal ni se observan plastrones. Se integra el diagnóstico de diverticulitis yeyunal y neumoperitoneo (*Figuras 1 a 3*).

Se decide iniciar tratamiento médico y manejo conservador en respuesta a los hallazgos tomográficos ya descritos, puesto que no existían datos de abdomen agudo quirúrgico, de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis abdominal que justificaran la intervención quirúrgica; se prescriben 10 días de antimicrobiano con cefalosporina de tercera generación y metronidazol, antiespasmódico, inhibidor de bomba de protones y medidas higiénico-dietéticas con remisión completa de sintomatología.

DISCUSIÓN

A diferencia de los divertículos colónicos, la historia natural de los divertículos de intestino delgado no está bien estudiada, tienen una incidencia de 3% con una mediana de edad de aparición de 75 años, siendo la gran mayoría asintomáticos, pero pudiendo debutar con cuadros de abdomen agudo quirúrgico o con cuadros crónicos donde el punto cardinal es el dolor abdominal recurrente, acompañado de sintomatología abdominal poco específica como náusea o cambios en hábitos intestinales; su diagnóstico clínico es poco probable, son detectados en estudios de imagen o intraoperatorios.⁹ En la mayor parte de los casos en la literatura se encuentra reportado su manejo quirúrgico y anastomosis.¹⁰ Existen reportes de series pequeñas



Figura 3: Tomografía axial computarizada de abdomen corte sagital. Se identifica haciacefálico abundante aire libre en cavidad abdominal en todo el espacio subdiafragmático derecho e izquierdo (flecha roja).

(cuatro casos) donde la mitad de los pacientes presentaron complicaciones como hemorragia y obstrucción, pero todos fueron sometidos a manejo quirúrgico con buenos resultados;¹¹ también hay reportes de casos donde autores como Novak y colaboradores y Colvin y su equipo de investigadores describen buenos resultados sólo con terapia antimicrobiana y descompresión intestinal.^{12,13} Asimismo, en una revisión retrospectiva de 208 pacientes, Akhrass y su grupo describen sólo dos casos manejados de manera conservadora, obteniendo resultados curativos en un paciente, mientras el otro fue sometido a manejo quirúrgico. De igual manera, encontraron que hasta 46% de los casos tenían complicaciones al momento del diagnóstico como sangrado, perforación u obstrucción.¹⁴

Aunque no hay un consenso establecido en la literatura médica para su clasificación o manejo, autores como Lebert y colaboradores propusieron disponer los casos acorde a la clasificación de Hinchey modificada para diverticulitis colónica sin obtener una buena correlación.¹⁵ Por otro lado, Zi Qin y su equipo describieron un algoritmo que divide a los pacientes en tres grandes grupos basados en hallazgos tomográficos: diverticulitis no complicada o grado 1, que corresponde a inflamación periyeyunal o flemón; diverticulitis complicada o grado 2 subdividida en perforación contenida (2A) o perforación libre con peritonitis (2B); y diverticulitis severamente complicada o grado 3, que corresponde a los casos que al momento del diagnóstico tienen sangrado y obstrucción. La aparición de neumoperitoneo al momento del diagnóstico tomográfico no necesariamente equivale a perforación libre, puesto que pueden existir microperforaciones a través de la membrana intestinal semipermeable con fuga de una considerable cantidad de gas a la cavidad peritoneal. Basados en esta clasificación, proponen que todos los pacientes grado 1 y 2A deben ser tratados en un inicio con manejo antimicrobiano y reposo intestinal, monitorizando a los pacientes en busca de deterioro clínico o incremento en los reactantes de la inflamación durante al menos 72 horas antes de decidir continuar con el manejo médico conservador o manejo quirúrgico definitivo. En cuanto a los pacientes grado 2B y 3, el abordaje inicial recomendado es la resección intestinal con entero-entero anastomosis con abordaje abierto o laparoscópico dependiendo de la experiencia del grupo quirúrgico, desestimando sutura primaria en el defecto o diverticulectomía por el alto índice de mortalidad que conlleva. En el caso de pacientes con oclusión intestinal (grado 3) causada por microperforación localizada o proceso inflamatorio severo, se puede intentar en un inicio manejo conservador, siempre y cuando las condiciones clínicas lo permitan.¹⁶

En cuanto a casos con sangrado activo (grado 3), la resuscitación hidroelectrolítica, manejo de hemoderivados

y la localización y resección sólo del segmento donde hay sangrado en caso de diverticulosis extensa o de todo el segmento afectado en caso de diverticulosis localizada constituyen el abordaje recomendado; sin embargo, ante la dificultad técnica que implica localizar el sitio exacto de sangrado en un segmento largo de intestino delgado con divertículos, y en el contexto de un paciente sin inestabilidad hemodinámica severa, la angiografía mesentérica y embolización son una opción válida. Aunque el éxito de este procedimiento para patología de intestino delgado sigue siendo menor que para patología colónica, en los últimos años se ha visto una mejoría notable en las tasas de éxito de este procedimiento.¹⁷ García-Granero y colaboradores identificaron tres criterios para manejo conservador de esta patología: 1) no existencia de irritación peritoneal; 2) estabilidad hemodinámica; y 3) tomografía con aire libre en cavidad, pero sin presencia de absceso localizado o a distancia. Ellos proponen revaloración a las 48 horas para decidir si no hay mejoría clínica y llevar al paciente a resección intestinal.¹⁸

En nuestro caso en particular, a pesar del hallazgo inicial ominoso de aire libre en cavidad abdominal, que en un contexto clínico diferente equivale a exploración quirúrgica mandatoria, se tomó en cuenta el buen estado general del paciente, la ausencia de respuesta inflamatoria sistémica, irritación peritoneal o sepsis para decidir iniciar un manejo conservador. Con base en los hallazgos tomográficos y clínicos, el paciente quedó clasificado como diverticulitis yeyunal grado 2A, cumplía con los tres criterios de García-Granero para iniciar manejo conservador a base de antimicrobiano y reposo intestinal, por lo que, a pesar del hallazgo de aire libre en cavidad abdominal, decidimos iniciar doble esquema ambulatorio con ceftriaxona-metronidazol, reposo intestinal de sólidos por 48 horas y revaloración en búsqueda intencionada de aparición de datos de irritación peritoneal o respuesta inflamatoria sistémica. A las 48 horas se encuentra al paciente con una mejoría notable de la sintomatología, sin datos de abdomen agudo, afebril, precordio normorrítmico y normodinámico con adecuada saturación de oxígeno al aire ambiente, por lo que se inicia dieta blanda y se le indica completar 10 días de esquema antimicrobiano, obteniendo una resolución completa de la sintomatología a la revisión en la consulta externa 15 días después de iniciado el tratamiento.

CONCLUSIÓN

Basados en la literatura existente, aún no hay un manejo estandarizado y definitivo para estos pacientes. Merecen una mención aparte aquellos casos con diverticulitis yeyunal que se presentan con neumoperitoneo, pero sin datos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o

abdomen agudo, donde la falta de pericia clínica puede conducir a laparotomías innecesarias e incremento de la morbilidad postoperatoria.¹⁹ Por lo anterior, las clasificaciones de Zi Quin y colaboradores y los criterios de García-Granero pueden ser de extrema utilidad para orientar en el manejo inicial de estos pacientes, aunque aún no son clasificaciones y algoritmos estandarizados puesto que son dependientes de la correcta interpretación de los hallazgos tomográficos y no toman en cuenta ciertos aspectos, como tamaño de abscesos intraabdominales, para clasificar la patología ni se establecen en los algoritmos criterios para manejo ambulatorio u hospitalización mandatoria; pueden ser de mucha utilidad en asociación con un adecuado contexto clínico. Todo paciente con diverticulitis yeyunal sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, abdomen agudo quirúrgico, sangrado u oclusión intestinal, aun con presencia de aire libre en cavidad abdominal, debe ser considerado para manejo conservador inicial. Dependrá del criterio clínico del cirujano, la edad y presencia o ausencia de comorbilidades del paciente para que se decida si es candidato a tratamiento ambulatorio u hospitalización por el alto riesgo de falla del manejo médico, deterioro clínico y subsecuente necesidad de resolución quirúrgica. Con una persona hospitalizada para manejo conservador, es mandatoria la vigilancia clínica, determinación frecuente de reactantes inflamatorios y la revaloración tomográfica a las 48 o 72 horas máximo para determinar si es necesaria la intervención quirúrgica. Por otro lado, cuando al momento del diagnóstico se presenta un cuadro de abdomen agudo quirúrgico, respuesta inflamatoria sistémica persistente con sepsis abdominal, inestabilidad hemodinámica o sangrado masivo de tubo digestivo, la exploración quirúrgica mediante laparotomía para resección del segmento afectado y la anastomosis conforman una conducta a seguir. El abordaje laparoscópico no se desestima teniendo en cuenta dos factores clave: la pericia del grupo quirúrgico, que pudiera influir en el tiempo operatorio, y las condiciones clínicas del paciente al momento de decidir la intervención. No se recomienda cierre primario de defecto o diverticulectomía por el alto índice de morbimortalidad que conllevan.

REFERENCIAS

1. Noer T. Non-Meckelian diverticula of the small bowel. The incidence in an autopsy material. *Acta Chir Scand*. 1960; 120: 175-179.
2. Woods K, Williams E, Melvin W, Sharp K. Acquired jejunoleal diverticulosis and its complications: a review of the literature. *Am Surg*. 2008; 74 (9): 849-854.
3. Winek TG, Moseley HS, Grout G, Luallin D. Pneumoperitoneum and its association with ruptured abdominal viscus. *Arch Surg*. 1988; 123 (6): 709-712.
4. Madura MJ, Craig RM, Shields TW. Unusual causes of spontaneous pneumoperitoneum. *Surg Gynecol Obstet*. 1982; 154 (3): 417-420.
5. Kongara KR, Soffer EE. Intestinal motility in small bowel diverticulosis: a case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol*. 2000; 30 (1): 84-86.
6. Balducci G, Dente M, Cosenza G, Mercantini P, Salvi PF. Multiple giant diverticula of the foregut causing upper gastrointestinal obstruction. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (20): 3259-3261.
7. Macari M, Faust M, Liang H, Pachter HL. CT of jejunal diverticulitis: imaging findings, differential diagnosis, and clinical management. *Clin Radiol*. 2007; 62 (1): 73-77.
8. Prost A La Denise J, Douard R, Berger A, Cugnenc PH. Small bowel diverticulosis complicated by perforated jejunal diverticula: conservative and/or surgical management? *Hepatogastroenterology*. 2008; 55 (86-87): 1657-1659.
9. El-Haddawi F, Civil ID. Acquired jejunoo-ileal diverticular disease: a diagnostic and management challenge. *ANZ J Surg*. 2003; 73 (8): 584-589.
10. Longo WE, Vernava AM 3rd. Clinical implications of jejunooileal diverticular disease. *Dis Colon Rectum*. 1992; 35 (4): 381-388.
11. Patel VA, Jefferis H, Spiegelberg B, Iqbal Q, Prabhudesai A, Harris S. Jejunal diverticulosis is not always a silent spectator: a report of 4 cases and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (38): 5916-5919.
12. Colvin HS, Kuenfoo C, Rajab TK, Sayadatas T. Non-surgical management of recurrent perforation of a jejunal diverticulum following previous segmental bowel resection: a case report. *J Med Case Reports*. 2009; 3: 7318.
13. Novak JS, Tobias J, Barkin JS. Nonsurgical management of acute jejunal diverticulitis: a review. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92 (10): 1929-1931.
14. Akhrass R, Yaffe MB, Fischer C, Ponsky J, Shuck JM. Small-bowel diverticulosis: perceptions and reality. *J Am Coll Surg*. 1997; 184 (4): 383-388.
15. Lebert P, Millet I, Ernst O, Boulay-Coletta I, Corno L, Taourel P et al. Acute jejunooileal diverticulitis: multicenter descriptive study of 33 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2018; 210 (6): 1245-1251.
16. Ng ZQ, Theophilus M, Navadgi S, Menon T, Wijesuriya R. Jejunal diverticulitis: a single-center experience and proposed management algorithm. *Surg Infect (Larchmt)*. 2019; 20 (6): 499-503. doi: 10.1089/sur.2019.070.
17. Tan KK, Wong D, Sim R. Superselective embolization for lower gastrointestinal hemorrhage: an institutional review over 7 years. *World J Surg*. 2008; 32 (12): 2707-2715.
18. García-Granero A, Argüelles BG, Gallardo CM, Carreño O, Giner F, Pellino G et al. Short article: outcome of medical and surgical management for perforated jejunal diverticulitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2019; 31 (1): 135-139.
19. Mularski RA, Sippel JM, Osborne ML. Pneumoperitoneum: a review of nonsurgical causes. *Crit Care Med*. 2000; 28 (7): 2638-2644.

Conflicto de intereses: No se declara conflicto de intereses en este artículo.



Reanimación cardiopulmonar en época COVID-19, en el periodo postoperatorio

Cardiopulmonary resuscitation in COVID-19 era, in the postoperative period

José Rodrigo Fernández Soto,* Verónica Ruiz Vasconcelos,* Aniza Surinam González Lumbrieras,* José Gamaliel Velazco González,† Gerardo Esteban Álvarez Reséndiz‡

Citar como: Fernández SJR, Ruiz VV, González LAS, Velazco GJG, Álvarez RGE. Reanimación cardiopulmonar en época COVID-19, en el periodo postoperatorio. Acta Med Grup Angeles. 2021; 19 (3): 387-391. <https://dx.doi.org/10.35366/101733>

Resumen

En la actualidad, todo paciente quien requiera intervención quirúrgica de urgencia debe ser considerado sospechoso de infección por SARS-CoV-2 y ser manejado de acuerdo con esta condición. El contagio por ese coronavirus tiene implicaciones potencialmente peligrosas en el periodo postoperatorio tanto para el enfermo como para el equipo humano que le da atención. Se estima que la mortalidad tras la operación, en enfermos con diagnóstico por SARS-CoV-2, es de 27.5 %. En contagiados por ese virus, la reanimación cardiopulmonar se considera un procedimiento de alto riesgo para el personal que da cuidados en el área de recuperación, dado lo cual es absolutamente necesario llevar a cabo el protocolo hospitalario de prevención.

Palabras clave: COVID-19, equipo de protección personal, protocolo de prevención hospitalario, reanimación cardiopulmonar, choque séptico.

Abstract

During the pandemic, every person in need of an emergent surgical procedure must be considered as possibly being infected by SARS-CoV-2 and receive care according to local preemptive protocols. SARS-CoV-2 ridden patients are at increased risk of adverse outcomes during the postoperative period and represent a hazard for healthcare personnel. Postoperative mortality among those contaminated with this coronavirus is estimated to be around 27.5 %. Cardiopulmonary reanimation in patients infected by this virus is considered a high risk procedure for the attending personnel in the recovery room and it is of paramount importance to establish and implement a local preventive protocol.

Keywords: COVID-19, personal protection equipment, local preventive protocol, cardiopulmonary resuscitation, septic shock.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, cualquier paciente quien requiera intervención quirúrgica de emergencia debe ser considerado sospechoso de infección por SARS-CoV-2.^{1,2} En un estudio realizado en Wuhan, China, se encontró que, de 136 contaminados por tal coronavirus, la supervivencia a 30 días postparo cardiopulmonar fue de 2.9%.³ La reanimación

cardiopulmonar (RCP) en infectados con SARS-CoV-2 se considera un procedimiento de alto riesgo, dado lo cual es indispensable llevar cabo los protocolos de prevención de los trabajadores en la atención de esos dolientes.⁴

En este trabajo se mencionará el método establecido para pacientes bajo sospecha de contagio por SARS-CoV-2 en el Hospital Ángeles Lomas, en un varón internado sufriendo enfermedad diverticular Hinckey III.⁵

* Médico residente de anestesiología.

† Anestesiólogo.

Hospital Ángeles Lomas. México.

Correspondencia:

José Rodrigo Fernández Soto
Correo electrónico: rodrigoferso21@gmail.com

Aceptado: 25-01-2021.

www.medicgraphic.com/actamedica



PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Masculino de 65 años, con antecedente de adenocarcinoma de próstata, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia, en tratamiento médico. Inicia padecimiento actual 72 horas previas a su ingreso a urgencias, con aumento no cuantificado de temperatura, dolor abdominal generalizado, de comienzo súbito, intensidad 10/10, acompañado de náusea y vómito. En su domicilio recibió atención médica sin presentar mejoría, sucedido ésto, acude a emergencias.

A su llegada al servicio, evidenció tensión arterial de 60/44 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) 110 lpm, SpO₂ de 85 % al aire ambiente, temperatura 38.5 °C, frecuencia respiratoria (FR) 26 rpm. A la exploración física dirigida, reveló signos de deshidratación y palidez generalizada, campos pulmonares bien ventilados, ruidos cardiacos rítmicos sin fenómenos agregados, peristalsis ausente, timpanismo generalizado, dolor a la palpación superficial y profunda de predominio en hemiabdomen izquierdo con resistencia muscular involuntaria, acompañados de signo de rebote positivo. Se inicia tratamiento médico y reanimación hídrica, sin lograr aumento de la presión arterial, por lo que se inició apoyo usando norepinefrina. Laboratorios arrojaron leucocitosis, bandemia y creatinina de 1.52 mg/dL.

Se tomó gasometría venosa, como se muestra en la *Tabla 1*. En el análisis tomográfico toracoabdominal se reportó con diverticulitis Hinchey III, sin datos pulmonares sugestivos de infección por SARS-CoV-2 (*Figuras 1 y 2*).

Se programa de urgencia una laparoscopia exploradora, bajo el protocolo de paciente con sospecha de inoculación por SARS-CoV-2, que consiste en: quirófano exclusivo, material de protección al personal hospitalario, recomendado en la guía para el manejo perioperatorio de enfermos con contagio por dicho coronavirus.⁶

En quirófano se realizó inducción de secuencia rápida empleando propofol, fentanilo, rocuronio y lidocaína, intubación endotraqueal usando videolaringoscopio, conectándose a ventilación controlada por volumen. Se colocó catéter venoso central yugular izquierdo y línea arterial radial. Se obtuvo gasometría arterial en el transcurso de la operación con los parámetros plasmados en la *Tabla 1*. Siguió el mantenimiento de la anestesia, aplicando infusión de fentanilo, lidocaína y desfluorano. Reposición de líquidos de acuerdo a monitoreo de presión venosa central; se suspendió y retiró paulatinamente la medicación con noradrenalina.

Inicialmente, la intervención fue laparoscópica; sin embargo, debido a la poca visibilidad de estructuras anatómicas, se convirtió a cirugía abierta. Terminó procedimiento quirúrgico, el cual tuvo una duración de 3 horas 45 minutos. Se decidió extubar al paciente y se recuperó en sala de quirófano con escala Alderete 9/10, hemodinámicamente estable, sin apoyo de vasopresor. Se dejó suero analgésico contenido lidocaína 2,800 mg + ketamina 400 mg para 24 horas, se administró dosis única de morfina 5 mg intravenosa.

Tabla 1: Gasometrías.

	Urgencias	Quirófano	Postparo	UTI	UTI
FiO ₂ (%)	21	40	60	70	70
Temperatura (°C)	36.7	36.5	35.9	36.9	36.9
PaFi (PaO ₂ /FiO ₂)		238	119	118	
Tipo	Venosa	Arterial	Arterial	Arterial	Venosa
pH	7.41	7.34	7.06	7.34	7.30
PaCO ₂ (Torr)	30.8	38.2	57.6	30.6	38.1
SO ₂ (%)	77.8	97.0	84.2	95.3	65.5
PaO ₂ (mmHg)	42.4	95.0	71.1	82.8	37.4
Hb (g/dL)	11.5	11.4	12.6	17.9	18.1
Glucosa (mg/dL)	143	163	277	292	219
Lactato (mmol/L)	3.5	1.9	8.9	4.6	4.8
HCO ₃	20.8	20.9	13.1	17.9	18.1
p50 (mmHg)	26.7	29.0	40.4	28.5	27.8
cBase (Ecf)c	-4.4	-4.2	-12.7	-8.0	-7.4
Anión GAP	11.5		10.6	10.0	10.9

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

Después de una hora, en forma súbita el enfermo presentó deterioro del estado de alerta y depresión respiratoria sin respuesta a estímulos; se corroboró presencia de latido carotideo. Se registraron los siguientes signos vitales: SpO₂ de 60 % con puntas nasales a 4 L/min, tensión arterial 85/58 mmHg, FC de 55 lpm y ritmo sinusal. Se le asistió mediante oxigenación no invasiva utilizando mascarilla facial, sin mejoría de la oximetría de pulso. Se buscó nuevamente latido en carótide, al declararse ausente, se iniciaron maniobras de reanimación avanzadas en pacientes COVID (+) o sospechoso, según el soporte vital cardiovascular avanzado (ACLS),⁷ con actividad eléctrica sin pulso. Se colocó tubo endotraqueal con videolaringoscopio, logrando ritmo sinusal después de cuatro ciclos de reanimación cardiopulmonar (RCP). Se iniciaron cuidados postparo usando soluciones cristaloideas en carga, persistiendo con hipotensión, dado lo cual se administró infusión de norepinefrina a 0.6 µg/kg/min, sulfato de magnesio un gramo, gluconato de calcio al 10 % una ampolla, introducción de fentanilo 1.6 µg/kg/min. Se tomó gasometría arterial (*Tabla 1*) y radiografía de tórax (*Figura 3*).

El afectado fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde al recibirla se adquirió gasometría arterial y venosa, arrojando los valores expuestos en la *Tabla 1*.

A lo largo de su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, mediante prueba PCR, el enfermo fue dictaminado con contagio por SARS-CoV-2. Permaneció recibiendo medidas de neuroprotección y ventilación mecánica invasiva de auxilio pulmonar durante cinco días, alcanzando evolución satisfactoria, por lo que el paciente egresó de la terapia intensiva neurológicamente sin secuelas. Fue dado de alta del hospital 17 días posterior al evento.

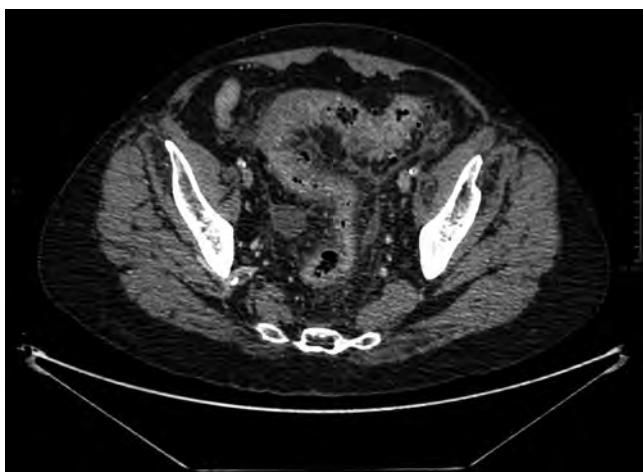


Figura 1: Tomografía computarizada, corte axial, con diverticulitis, aire libre en cavidad abdominal, Hinchey III.

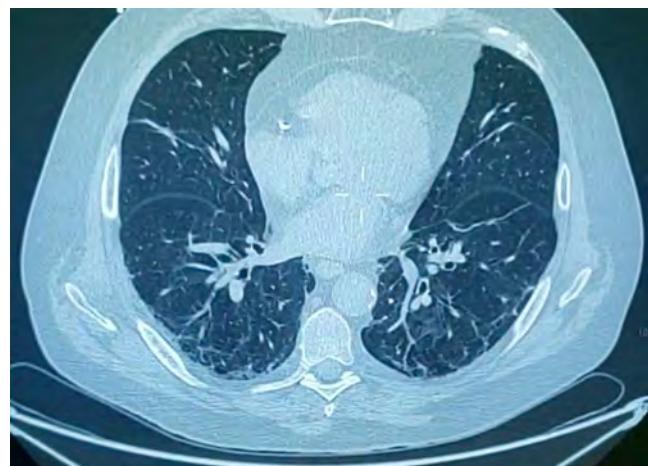


Figura 2: Tomografía computarizada, corte axial.

DISCUSIÓN

Los afectados diagnosticados con SARS-CoV-2 se han asociado a un mal pronóstico en el periodo postoperatorio, esto se debe a diversos factores, por ejemplo la anestesia general, ventilación mecánica, transfusión o pérdida sanguínea y sobre todo a raíz de la respuesta inflamatoria sistémica asociada a la maniobra quirúrgica. Además, puede ser complicado realizar el diagnóstico de infección de COVID-19 en el lapso posterior a la operación, debido a que los síntomas se pueden atribuir a otras condiciones más comunes tras una intervención.⁸ En una investigación, realizada por Moliero y colaboradores, en donde se evaluaron a 46 infectados por ese virus con síntomas agudos en ese intervalo, se verificó que 25 % falleció a consecuencia de dificultades tanto postoperatorias como a causa de tropiezos generados por la propia infección.⁹

Como se expuso en el caso clínico relatado, el paciente acudió presentando una situación clínica que ameritaba manejo quirúrgico de urgencia. Al ser parte del protocolo, se obtuvo la prueba de PCR, mediante hisopado nasal y faríngeo, sin embargo, la emergencia del cuadro clínico no permitió esperar el resultado de dicho examen. El grupo médico realizó la cirugía con el equipo de protección personal (EPP) completo, asimismo, el lapso tras la intervención se sucedió en sala de quirófano, como se menciona en las recomendaciones internacionales.^{6,10,11}

Actualmente, existe muy poca información sobre la tasa de mortalidad y advenimiento de complicaciones en enfermos con SARS-CoV-2 quienes se someten a intervención. En una investigación efectuada por Doglietto y coautores, se estudió como objetivo primario la mortalidad quirúrgica temprana y las contratiempos postoperatorios en infectados con tal virus.¹² En dicho estudio se analizaron 41 pacientes, a los cuales se les

realizó cirugía principalmente de urgencia. De este total de afectados, 33 (80.5 %) tenían un análisis preoperatorio positivo para SARS-CoV-2, mientras que ocho de ellos (19.5 %) presentaron prueba positiva en los cinco días posteriores a la operación.

Con respecto a las dificultades postoperatorias en pacientes con dicha infección, se encontró que las complicaciones pulmonares se manifestaron más frecuentemente en esa fase; asimismo, los percances trombóticos también tuvieron una alta incidencia.¹²

En un afectado con diagnóstico de SARS-CoV-2, se ha encontrado que las principales causas de paro cardiorrespiratorio son choque distributivo o cardiogénico, hipoxia y prolongación de intervalo QT, secundario a fármacos como la hidroxicloroquina o azitromicina.¹³ Con respecto al caso clínico, es probable que la causa de la suspensión cardiorrespiratoria haya sido hipoxemia, la cual pudo ser secundaria a la infección por el coronavirus asociado al proceso séptico y la ventilación mecánica invasiva.

En contagiados por SARS-CoV-2, la reanimación cardiopulmonar se considera un procedimiento que genera múltiples aerosoles, principalmente al momento de las compresiones torácicas, la oxigenación con presión positiva y la manipulación de la vía aérea, por lo cual la plantilla sanitaria que realiza RCP acusa mayor riesgo de infectarse.^{4,14} El objetivo de realizar RCP en paciente bajo sospecha o infectado de SARS-CoV-2, es regresarlo a circulación espontánea sin comprometer la seguridad de los trabajadores de salud.¹⁵

En un evento de paro cardiorrespiratorio presenciado, se recomienda que toda la cuadrilla sanitaria tenga el EPP adecuado antes de entrar a ejecutar RCP, a pesar de que esto pueda retrasar la atención del colapso, y se deberá

llevar a cabo la vigilancia del suceso empleando el menor número posible de trabajadores hospitalarios.¹⁵

Como se mencionó en el caso clínico, el paro cardiopulmonar fue presenciado y se iniciaron maniobras de forma inmediata, lo cual ayudó a que el pronóstico y evolución del enfermo fueran favorables. Uno de los aspectos más importantes sobre el caso clínico, es que la adaptación y protocolos implementados dentro de este hospital permitieron brindar una adecuada atención del paro cardiopulmonar con una evolución benigna para el paciente y para el personal de salud.¹⁶

CONCLUSIÓN

En estas épocas, en el contexto de la pandemia, antes de iniciar RCP en un paciente sospechoso o diagnosticado, es importante aquilatar algunos aspectos relevantes, por ejemplo la instauración del protocolo de atención a enfermos SARS-CoV-2, al igual que siempre asegurar la salvaguarda del equipo sanitario. En lo tocante al caso clínico presentado anteriormente, es posible concluir que al ser un evento presenciado y al contar con todos los procedimientos de protección adecuados, el cuidado del paro fue exitoso, considerando que era un enfermo potencialmente recuperable y quien actualmente se encuentra sin secuelas neurológicas postparo. Asimismo, el grupo humano de salud que estuvo presente durante el incidente no se contagió ni presentó síntomas posteriores. Por ese motivo, se puede considerar que tanto los protocolos de actuación que se modificaron por la actual pandemia, como la RCP, favorecieron un desenlace propicio para el enfermo.

REFERENCIAS

- Coccolini F, Perrone G, Chiarugi M, Di Marzo F, Ansaloni L, Scandroglio I et al. Surgery in COVID-19 patients: operational directives. *World J Emerg Surg.* 2020; 15 (1): 25.
- Nahshon C, Bitterman A, Haddad R, Hazzan D, Lavie O. Hazardous postoperative outcomes of unexpected COVID-19 infected patients: a call for global consideration of sampling all asymptomatic patients before surgical treatment. *World J Surg.* 2020; 44 (8): 2477-2481.
- Shao F, Xu S, Ma X, Xu Z, Lyu J, Ng M et al. In-hospital cardiac arrest outcomes among patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Resuscitation.* 2020; 151: 18-23.
- DeFilippis EM, Ranard LS, Berg DD. Cardiopulmonary resuscitation during the COVID-19 pandemic: a view from trainees on the front line. *Circulation.* 2020; 141 (23): 1833-1835.
- Tochigi T, Kosugi C, Shuto K, Mori M, Hirano A, Koda K. Management of complicated diverticulitis of the colon. *Ann Gastroenterol Surg.* 2017; 2 (1): 22-27.
- Chen X, Liu Y, Gong Y, Guo X, Zuo M, Li J et al. Perioperative management of patients infected with the novel coronavirus: recommendation from the joint task force of the Chinese Society of Anesthesiology and the Chinese Association of Anesthesiologists. *Anesthesiology.* 2020; 132 (6): 1307-1316.



Figura 3: Radiografía de tórax anteroposterior.

7. AHA. ACLS cardiac arrest algorithm for suspected or confirmed COVID-19 patients. AHA. 2020.
8. Aminian A, Safari S, Razeghian-Jahromi A, Ghorbani M, Delaney CP. COVID-19 outbreak and surgical practice: unexpected fatality in perioperative period. *Ann Surg.* 2020; 272 (1): e27-e29.
9. Molire S, Veillon F. COVID-19 in post-operative patients: imaging findings. *Surg Infect (Larchmt).* 2020; 21 (5): 416-421.
10. Dexter F, Parra MC, Brown JR, Loftus RW. Perioperative COVID-19 defense: an evidence-based approach for optimization of infection control and operating room management. *Anesth Analg.* 2020; 131 (1): 37-42.
11. Bresadola V, Biddau C, Puggioni A, Tel A, Robiony M, Hodgkinson J et al. General surgery and COVID-19: review of practical recommendations in the first pandemic phase. *Surg Today.* 2020; 50 (10): 1159-1167.
12. Doglietto F, Vezzoli M, Gheza F, Lussardi GL, Domenicucci M, Vecchiarelli L et al. Factors associated with surgical mortality and complications among patients with and without coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Surg.* 2020; 155 (8): 691-702.
13. Argüello-López B, Navarro-Vargas JR. Reanimación cardiopulmonar en pacientes con coronavirus SARS-CoV-2 en posiciones supino y prono. *Rev Chil Anest.* 2020; 49 (5): 605-613.
14. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 outbreak: Wuhan's experience. *Anesthesiology.* 2020; 132 (6): 1317-1332.
15. Chahar P, Marcinia D. Cardiopulmonary resuscitation in COVID-19 patients. *Cleve Clin J Med.* 2020. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc040.
16. Prakash L, Dhar SA, Mushtaq M. COVID-19 in the operating room: a review of evolving safety protocols. *Patient Saf Surg.* 2020; 14: 30.



Resonancia magnética cardiaca en un caso de miopericarditis aguda

Cardiac magnetic resonance in a case of acute myopericarditis

Jorge Ignacio Magaña Reyes,* Luis Gerardo Domínguez Carrillo†

Citar como: Magaña RJI, Domínguez CLG. Resonancia magnética cardiaca en un caso de miopericarditis aguda. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 392-393. <https://dx.doi.org/10.35366/101734>

Paciente masculino de 58 años de edad, diabético, hipertenso de 10 años de evolución, con pobre control y apego a tratamiento. Inició de forma insidiosa tres semanas atrás, mostrando edema de miembros inferiores y disnea nocturna. A la exploración dirigida, TA 160/90; FC 72 l/min; FR 22 r/min, temperatura 37.7 °C; ingurgitación yugular a 45°; campos pulmonares sin presencia de frémito táctil, disminución de ruidos respiratorios en ambas bases pulmonares y matidez a la percusión, ausencia de frotes.

Tras emitir los diagnósticos de insuficiencia cardiaca y derrame pleural bilateral a causa de probable miocarditis, se efectuó resonancia magnética cardiaca usando resonador Philips Achieva de 1.5 teslas portando antena cardiaca en fase de 32 canales, encontrando en proyección cuatro cámaras: ventrículo izquierdo con hipertrofia

anteroseptal ligera, movimiento de las paredes normal en los tres tercios, excepto por el *septum* interventricular, que mostró un movimiento de “rebote” protodiastólico. Sin evidencia de obstrucción al tracto de salida; no se identificaron defectos septales atriales o ventriculares; el ventrículo derecho levemente dilatado, sin hipertrofia, acusando hipocinesia de su pared lateral (*Figura 1*). El pericardio mostró engrosamiento desde 2.5 hasta 5.5 mm, además de edema, reforzamiento intenso con gadolinio y escaso líquido laminar, observándose edema y reforzamiento de la pared libre del ventrículo derecho (*Figura 2*). Se confirma diagnóstico de miopericarditis, acompañada de disfunción ventricular derecha leve debido a fracción de expulsión del ventrículo derecho de 45%; hipertrofia anteroseptal del ventrículo izquierdo revelando función

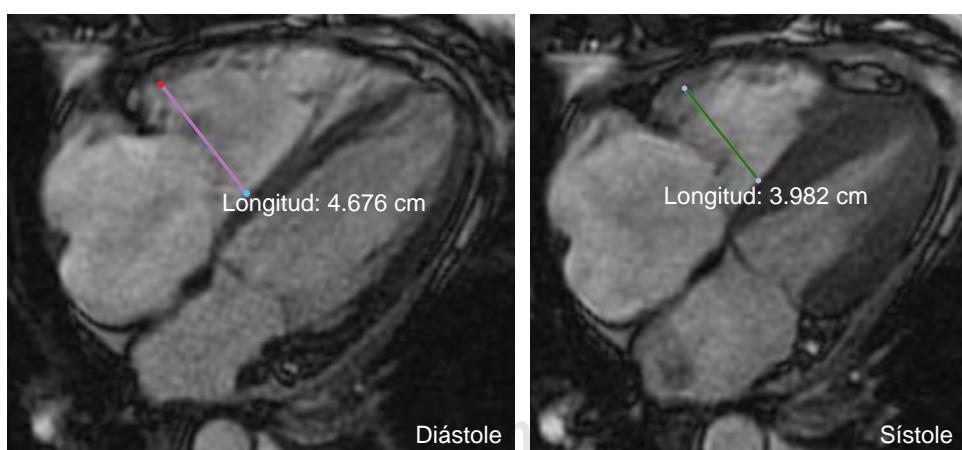


Figura 1:

Resonancia magnética de corazón, secuencia cine en cuatro cámaras. Demostró dilatación de cavidades derechas con insuficiencia tricúspide moderada.

* Radiólogo. Gestalt Imagen. Hospital Villas del Campesino, León, Guanajuato. México.

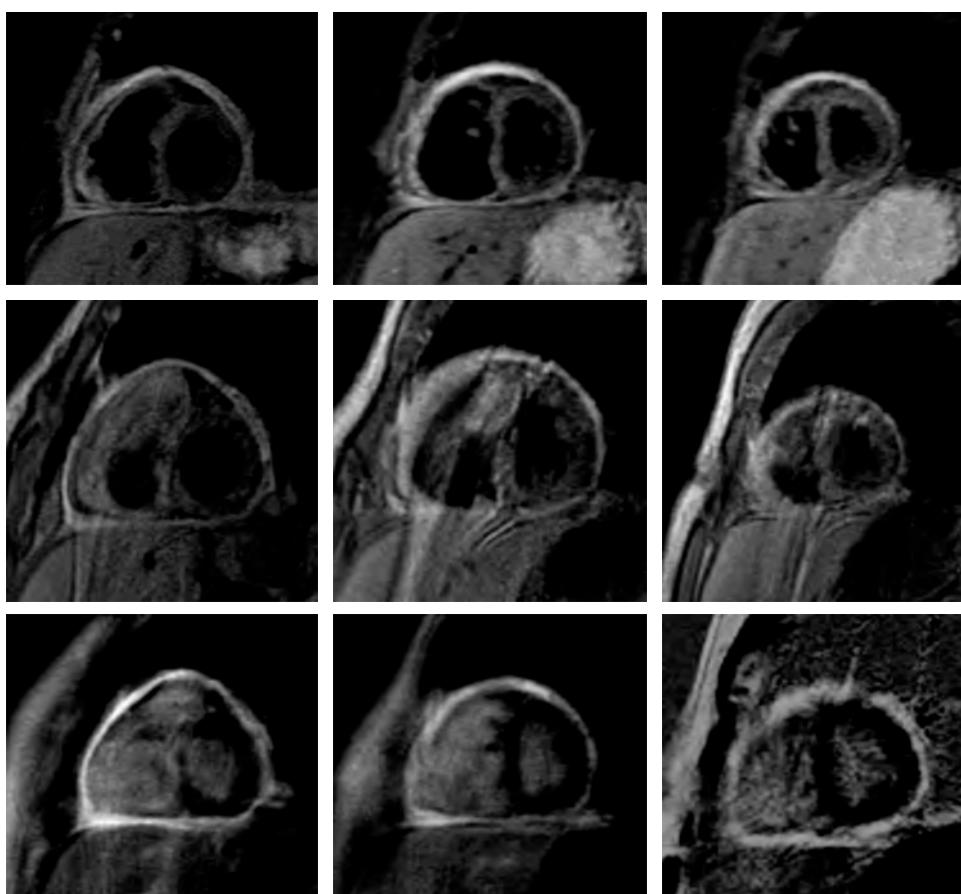
† Especialista en Medicina de Rehabilitación. Catedrático de la Facultad de Medicina de la Universidad de Guanajuato, Campus León. México.

Correspondencia:

Jorge Ignacio Magaña Reyes
Correo electrónico: dr.jorgemaganar@gmail.com

Aceptado: 26-06-2020.



**Figura 2:**

Collage de imágenes en eje corto, la fila superior corresponde a secuencia T2-STIR, demostró edema y engrosamiento de pericardio. La fila intermedia e inferior corresponden a inversión recuperación para reforzamiento tardío, amplia hiperintensidad en el pericardio y en el miocardio del ventrículo derecho.

sistólica preservada (61%) y derrame pleural bilateral de predominio izquierdo.

Actualmente, la resonancia magnética cardiaca (RMC), utilizando técnicas de mapeo, tiene un área bajo la curva de $\approx 90\%$ para el diagnóstico de inflamación aguda, por lo que resulta más precisa para determinar la miocarditis aguda en sujetos con menos de dos a tres semanas de sintomatología,¹ ya que, posteriormente, la cicatrización y la inflamación aparecen de forma similar, perdiendo la precisión diagnóstica,

que en etapas tardías resulta baja. En contraste, en pacientes hemodinámicamente inestables, la utilidad de la RMC es a menudo limitada por frecuencias cardíacas rápidas o irregulares y por el uso de ventilación mecánica.

REFERENCIA

1. Tschope C, Cooper LT, Torre-Amione G, Van Linthout S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults. *Circ Res*. 2019; 124 (11): 1568-1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.



Tumor de células gigantes del sacro: respuesta a tratamiento con denosumab en femenino adulto joven

Sacral giant cell tumor: response to treatment with denosumab in a young adult female

Fernando Chico Carpizo,* Gabriel Barroso Gómez,* Víctor Manuel García Romo,* Luis Gerardo Domínguez Gasca[†]

Citar como: Chico CF, Barroso GG, García RVM, Domínguez GLG. Tumor de células gigantes del sacro: respuesta a tratamiento con denosumab en femenino adulto joven. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 394-395. <https://dx.doi.org/10.35366/101735>

Paciente femenino de 21 años, sin antecedentes heredofamiliares de importancia; menarca a los 12 años, eumenorréica, inicio de vida sexual activa (IVSA) 18 años, parto 1, para 1. Referida al servicio de ortopedia por presentar, en un lapso de tres meses, pérdida progresiva de control de esfínteres, retención urinaria, incapacidad para la marcha, dolor y distensión abdominal. Se realizó ultrasonido abdominopélvico, el cual reveló masa tumoral intrapélvica.

Se completaron estudios de tomografía computarizada y gammagrama óseo con ^{99m}Tc-MDP (**Figura 1**) y se efectuó biopsia de sacro, el reporte histopatológico confirmó tumor de células gigantes (TCG) de dicho hueso. Se inició tratamiento utilizando denosumab 60 mg/mes, completando ocho dosis. La evolución fue hacia la mejoría clínica, con desaparición de dolencia y parestesias, recuperación del dominio de esfínteres y marcha con ayuda de andador, el

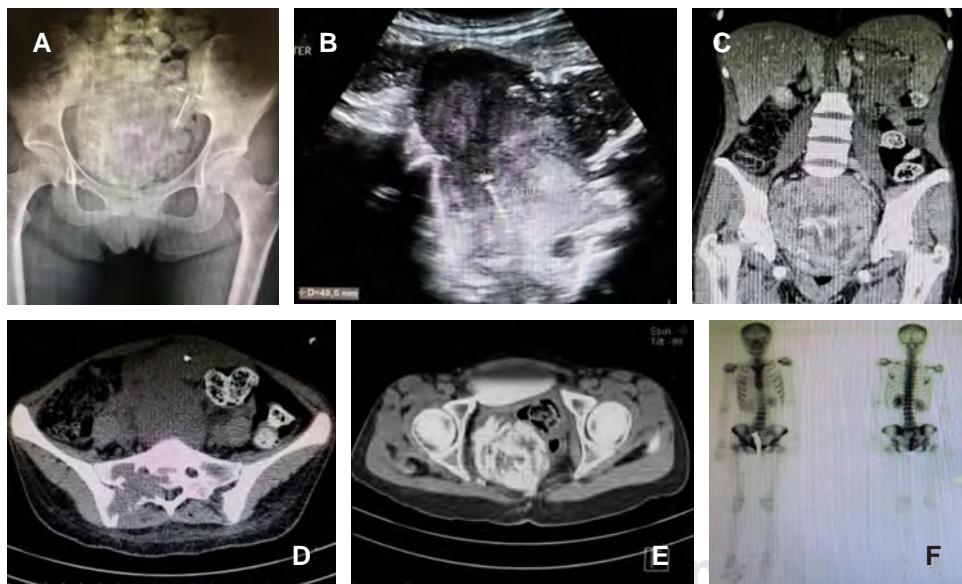


Figura 1:

A) Radiografía simple anteroposterior de pelvis; **B)** imagen de ultrasonido pélvico; **C)** imagen de tomografía computarizada de abdomen con doble contraste en corte coronal, mostrándose en todas las imágenes mencionadas, masa tumoral intrapélvica que corresponde a tumor de células gigantes. **D y E)** Cortes tomográficos axiales, mostrando en **D)** afección del sacro y en **E)** afección de tejidos blandos. **F)** Estudio gammagráfico con tecnecio mostrando lesión ósea en sacro.

* Ortopedista. División de Cirugía del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato. México.

[†] Ortopedista. División de Cirugía del Hospital Ángeles León, León, Guanajuato. México.

Correspondencia:

Dr. Luis Gerardo Domínguez Gasca
Correo electrónico: luisdom88@hotmail.com

Aceptado: 07-07-2020.

www.medigraphic.com/actamedica



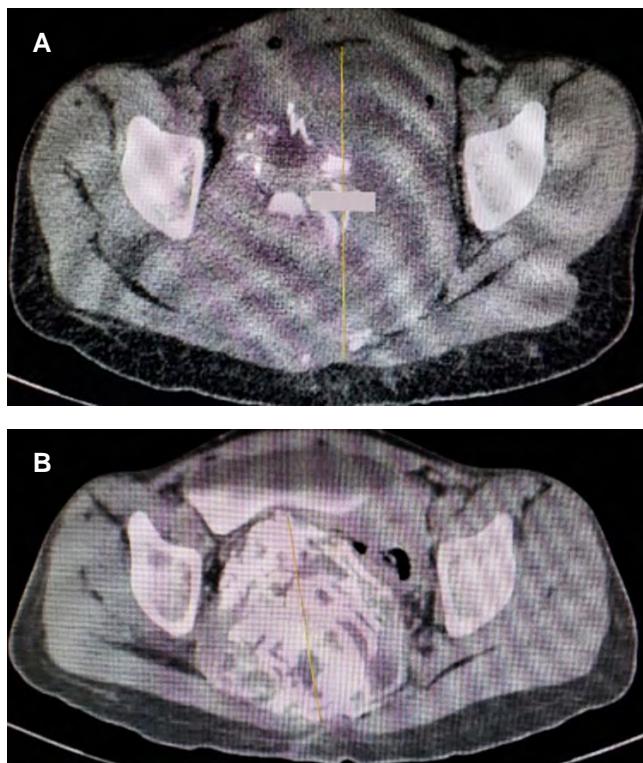


Figura 2: Imágenes de tomografía computarizada en cortes axiales, con seis meses de diferencia, mostrando tumor de células gigantes en sacro. **A)** Tamaño (452.9 mm) al inicio del tratamiento. **B)** Reducción de volumen tumoral a 98.7 mm después de seis meses de manejo con denosumab.

estudio de imagen de control mostró reducción de tamaño tumoral, de inicialmente 452 mm, a 98.7 mm (*Figura 2*).

Dichos TCG de hueso son tumoraciones óseas primarias intramedulares con agresividad local, representan 5 % de los tumores óseos primarios. Se observan en personas de 20 a 45 años, afectando por igual a ambos sexos. El TCG de sacro representa del dos al ocho por ciento de la totalidad de esas neoplasias, son de crecimiento lento, manifestándose vía síntomas no específicos como: dolor local irradiado a una o ambas extremidades; habitualmente, al momento del diagnóstico son lesiones de gran magnitud. No obstante ser una lesión benigna, la localización en el sacro es un reto diagnóstico y de manejo.¹ La resección quirúrgica en bloque es el acercamiento más efectivo, la recurrencia es hasta del 33%. El denosumab parece ser útil en pacientes con tumores irresecables, recurrentes o metastásicos, se utiliza este anticuerpo monoclonal RANKL a fin de bloquear la vía RANKL-RANK, inhibiendo la diferenciación y activación de las células gigantes.^{2,3} En el caso que se presenta, el medicamento logró mejorar la sintomatología de la paciente y por tomografía se encontró respuesta evidente en relación al tamaño de la lesión.

REFERENCIAS

- Shen CC, Li H, Shi ZL, Tao HM, Yang ZM. Current treatment of sacral giant cell tumour of bone: a review. *J Int Med Res*. 2012; 40 (2): 415-425.
- Yang Y, Li Y, Liu W, Xu H, Niu X. A nonrandomized controlled study of sacral giant cell tumors with preoperative treatment of denosumab. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (46): e13139.
- van der Heijden L, Dijkstra PDS, Blay JY, Gelderblom H. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. *Eur J Cancer*. 2017; 77: 75-83.



Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans

Pulmonary Langerhans cells histiocytosis

Juan Ramón y Cajal Calvo,* Carlota María Bello Franco,*
Laura Sesé Lacámarra,* Miguel Costa Lorente*

Citar como: Ramón y Cajal CJ, Bello FCM, Sesé LL, Costa LM. Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 396-397. <https://dx.doi.org/10.35366/101736>

Varón de 39 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés. Fumador de 20 cigarrillos diarios, que acude al Servicio de Urgencias tras sufrir un accidente de tráfico de baja energía, refiriendo dolor en hombro izquierdo con ligera dificultad para la movilización.

Se decidió realizar una tomografía computarizada (TC) para la valoración de otras posibles lesiones asociadas. El estudio puso de manifiesto de manera incidental la existencia de numerosas estructuras quísticas de paredes mal definidas con clara predominancia en ambos lóbulos superiores, asociando pequeños nódulos de distribución centrolobulillar. Los hallazgos radiológicos son sugestivos de enfermedad de histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (*Figuras 1 y 2*).

La histiocitosis X o histiocitosis de células de Langerhans es una enfermedad cuya característica fundamental es la proliferación de células de Langerhans (CL) en uno o varios

órganos. Comprende un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología desconocida con manifestaciones clínicas, curso y pronóstico diverso.¹

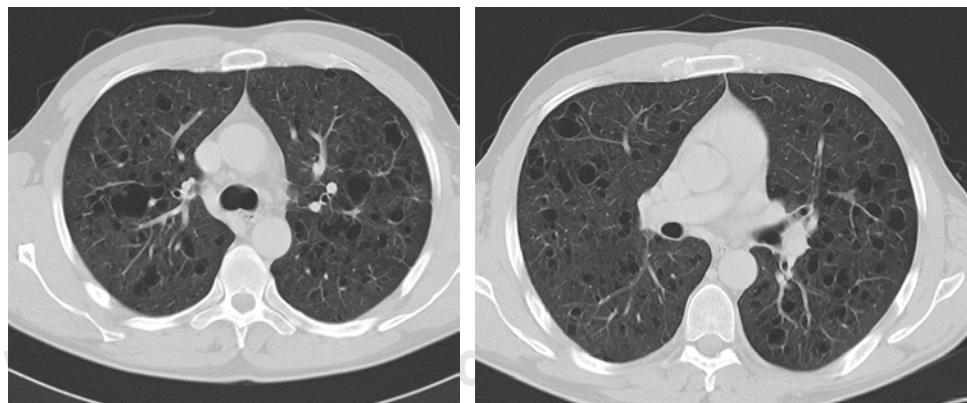
La histiocitosis de células de Langerhans pulmonar en el adulto (HCLPA) se caracteriza por la proliferación de este tipo de células que infiltran y destruyen el parénquima pulmonar y los bronquiolos respiratorios.^{2,3} Presenta una incidencia y prevalencia infravaloradas por el curso clínico de la patología, encontrándose en la mayoría de los casos pacientes totalmente asintomáticos.

Su causa es desconocida, aunque presenta una clara asociación con el consumo de tabaco, que desencadenaría una producción de mediadores químicos específicos (GM-CSF, TGF-β), favoreciendo la estimulación y la acumulación de CL.⁴

La presentación clínica es muy variada, pudiendo presentarse de manera heterogénea, desde cuadros

Figura 1:

Tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), cortes axiales pulmonares. Se visualizan numerosas estructuras quísticas bilaterales de paredes mal definidas con clara predominancia en ambos lóbulos superiores, asociando pequeños nódulos de distribución centrolobulillar.



* Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza, España.

Correspondencia:

Dr. Juan Ramón y Cajal
Correo electrónico: jramonycajalc@gmail.com



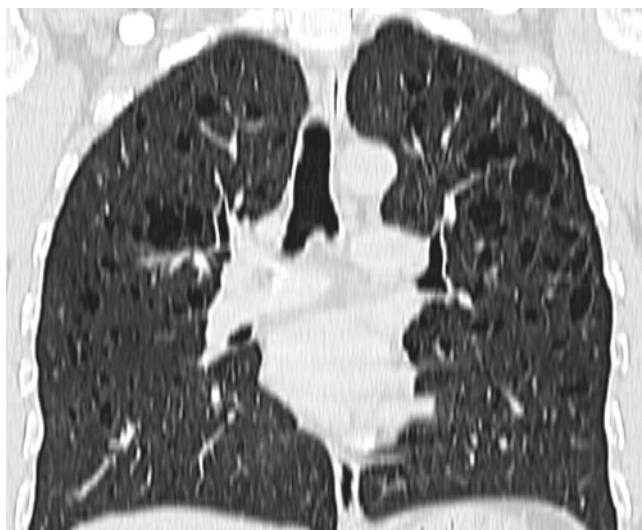


Figura 2: Tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), reconstrucción coronal. Mismos hallazgos que la figura anterior donde se puede objetivar con claridad la predominancia de la afectación pulmonar en campo superior, muy típico de la histiocitosis pulmonar.

asintomáticos (25% de los casos), cuadros sintomáticos caracterizados por tos seca, disnea de esfuerzos, astenia y fiebre, y cuadros graves con presencia de neumotórax en alrededor de 20% de los casos.⁵

La tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) ha facilitado y proporcionado una mejor valoración del parénquima pulmonar. El patrón radiológico principal es la existencia de nódulos centrolobulillares de predominancia en lóbulos superiores y de tamaño inferior a 1 centímetro. La progresión de las lesiones quísticas en la TC se correlaciona con un mayor deterioro funcional pulmonar.⁶

El diagnóstico de sospecha se realiza considerando los antecedentes clínicos, el consumo de tabaco, las características y patrón radiológico y el estudio funcional pulmonar.

con la presencia de un patrón obstructivo (disminución de la FEV1 y DLCO).

El diagnóstico definitivo se establece mediante la demostración de CL en el pulmón, en la mayoría de los casos a través de una biopsia transbronquial. No obstante, es importante destacar que, ante un paciente joven fumador con hallazgos radiológicos compatibles y presencia de CD1 superior a 5% en el lavado broncoalveolar, se puede considerar diagnóstico compatible de HLPA sin necesidad de realizar exploraciones más agresivas.⁷

El tratamiento consiste en el abandono del hábito tabáquico y en la administración de esteroides en pacientes graves o que presentan sintomatología, con lo que se pretende mejorar los síntomas constitucionales y respiratorios, así como disminuir la progresión de infiltrados y lesiones pulmonares.^{2,3}

REFERENCIAS

1. Aburto M, Capelastegui A. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults: an unknown old disease. *Med Clin (Barc)*. 2014; 143 (10): 444-445.
2. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax*. 2000; 55 (5): 405-416.
3. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2006; 27 (6): 1272-1285.
4. Prasse A, Stahl M, Schulz G, Kayser G, Wang L, Ask K et al. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases. *Am J Pathol*. 2009; 174 (5): 1683-1691.
5. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Kuriyama T; Respiratory Failure Research Group of Japan. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med*. 2001; 40 (10): 998-1003.
6. Abbritti M, Mazzei MA, Bargagli E, Refini RM, Penza F, Perari MG et al. Utility of spiral CAT scan in the follow-up of patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Radiol*. 2012; 81 (8): 1907-1912.
7. Babiaik A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T et al. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*. 2009; 78 (2): 203-208.

Conflictos de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto de intereses.

Financiamiento: Ninguno.



¿Neuroginecología? El reto de la atención a la mujer con padecimientos neurológicos en el siglo XXI

Neurogynecology? The challenge of care for women with neurological conditions in the 21st century

Marlene Arbeu Reyes*

Citar como: Arbeu RM. ¿Neuroginecología? El reto de la atención a la mujer con padecimientos neurológicos en el siglo XXI. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 398-400. <https://dx.doi.org/10.35366/101737>

Las mujeres y los hombres tienen diferentes necesidades y problemas de salud, no sólo por sus diferencias biológicas, sino también por el rol específico que la sociedad les ha asignado de acuerdo con los patrones sociales y culturales imperantes;¹ sin embargo, muchos de los principales riesgos en la salud de la mujer están relacionados con su biología reproductiva, con múltiples implicaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico general, siendo esta situación particularmente llamativa en los trastornos neurológicos.

En México y en el resto del mundo, la neurología de la mujer es un campo poco explorado, y su ejercicio requiere de una aproximación multidisciplinaria, donde la formación permanente de los médicos de primer contacto es fundamental, dado el impacto social que se genera cuando la enfermedad neurológica y sus secuelas están presentes en féminas en edad reproductiva. Se presentan tres ejemplos de la implicación del sexo en el contexto de un padecimiento neurológico subyacente, sin pretender una revisión detallada de las patologías señaladas, sino únicamente colocar tal consideración en el panorama clínico.

Caso 1. Mujer de 23 años, sin antecedentes, desde un mes antes del ingreso sufría desorientación, lenguaje incoherente e irritabilidad, tratada en otra unidad hospitalaria como encefalitis viral, sin reacción a aciclovir; al examen

físico revela discinesias persistentes orolingüales, líquido cefalorraquídeo y estudios de neuroimagen normales.

Enfoque basado en el sexo: la encefalitis autoinmune asociada con anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) debe considerarse como sospecha diagnóstica inicial de esta enfermedad en mujeres jóvenes previamente sanas.^{2,3}

La encefalitis del receptor anti-NMDA es un trastorno autoinmune bien caracterizado vía manifestaciones psiquiátricas prominentes y disfunción cognitiva, deterioro del habla, convulsiones, discinesias y otras anomalías del movimiento, disminución del nivel de conciencia e inestabilidad autonómica.^{3,4} El trastorno afecta principalmente a niños y adultos hasta los 45 años; las mujeres podrían padecer un teratoma ovárico asociado,^{3,5,6} como en el caso actual.

A su llegada, se solicitó una ecografía pélvica, encontrando un tumor de ovario izquierdo, el cual se resecó con reporte histopatológico de teratoma positivo a anticuerpos anti-NMDA, confirmando la etiología, administrando inmunoterapia con resultado parcial, alternando estabilidad y agitación psicomotriz.

Algunos otros ejemplos de síndromes clásicos de encefalitis paraneoplásica mediada por anticuerpos incluyen: encefalomielitis anti-Hu, a menudo asociada a cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP); encefalitis asociada a Ma2 relacionada con cáncer testicular y encefalomielitis mediadora de respuesta anti-colapsina-5 (CRMP5) conectada a CPCP o timoma.

En el contexto de un síndrome encefálico bajo sospecha de autoinmunidad, existe un amplio espectro clínico que va desde la encefalitis límbica típica hasta síndromes con síntomas neuropsiquiátricos complejos, por ejemplo: déficit de memoria o cognición, psicosis, convulsiones, movimientos anormales o coma.⁵ Estos trastornos están asociados a anticuerpos contra las proteínas sinápticas o de la superficie de las células neuronales y pueden ocurrir en presencia o ausencia de cáncer.

* Médico residente de neurología, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Especialista en medicina interna. Miembro de la American Academy of Neurology & Neurocritical Care Society. México.

Correspondencia:

Marlene Arbeu Reyes
Correo electrónico: marlenearbeur@gmail.com

Aceptado: 11-02-2021.

www.medicgraphic.com/actamedica



La suspicacia clínica debe ser alta, buscando orientar el dictamen y el tratamiento, pues es una patología reversible y recuperable. Probablemente, al no encontrarse en el centro de atención inicial familiarizados con el tema, el abordaje diagnóstico fue retrasado, quizá favoreciendo la presencia de secuelas conductuales irreversibles.

Por otra parte, si bien se conjectura que el antecedente de infección desempeña un papel en el desencadenamiento de la encefalitis autoinmune, hasta la fecha esto sólo se ha demostrado para la variante viral por herpes simple (HSVE). Algunos estudios han revelado que aproximadamente entre 20 y 30 % de aquellos pacientes quienes son negativos para el receptor de NMDA en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) en el momento de la infección por HSVE, seroconvierten a anticuerpos positivos para esa proteína receptora (o menos comúnmente a distintos anticuerpos antineuronales), en el contexto de síntomas recurrentes no atribuibles a la recaída de HSVE. Una proporción menor desarrolla el receptor NMDA o diferentes anticuerpos en ausencia de síntomas clínicos.^{3,7}

Caso 2. Fémima de 21 años, con dictamen de epilepsia temporal y electroencefalograma que mostró datos de actividad epileptiforme izquierda; bajo medicación usando valproato desde hace cuatro años, con descontrol en padecimiento a pesar del uso de dosis supraóptimas, incluyendo alteraciones menstruales, aumento gradual de peso e hirsutismo.

Enfoque con base en el sexo: los ciclos anovulatorios, la obesidad y otros datos clínicos de hiperandrogenismo llevan a la sospecha de síndrome de ovario poliquístico (SOP), el cual ha sido confirmado. En contraste con el uso de otros antiepilepticos, en mujeres tratadas empleando valproato la incidencia de SOP es 1.95 veces superior, generando como efectos secundarios aumento de peso, desarrollo de resistencia a la insulina, hiperestimulación ovárica, hiperandrogenismo y enfermedad de ovario poliquístico.⁸

Las descargas epilépticas focales del lóbulo temporal podrían ejercer una influencia directa en la función del eje hipotalámico-hipofisario, alterando la liberación de hormonas sexuales, en un círculo vicioso de estimulación ovárica, disfunción endocrina y descontrol epiléptico.

La disfunción endocrina reproductiva en féminas con epilepsia es un tema importante, y en estos últimos años ha surgido una evidencia creciente que respalda el efecto sobre tales hormonas, tanto de la epilepsia *per se*, como de varios fármacos antiepilepticos (FAE). Las descargas epilépticas focales del lóbulo temporal pueden tener un efecto explícito sobre la función del eje hipotalámico-hipofisario, alterando así la producción de hormonas esteroideas sexuales. El papel de la lateralidad y la gravedad de la epilepsia todavía es conflictivo. El uso de FAE inductores de enzimas hepáticas, dígase fenobarbital, fenitoína y carbamazepina,

puede aumentar las concentraciones séricas de globulina transportadora de esas hormonas, lo que conduce a una disminución de la bioactividad de la testosterona y el estradiol.^{8,9} El ácido valproico, un inhibidor enzimático, se ha asociado con la aparición de trastornos endocrinos reproductivos caracterizados por niveles elevados de: testosterona sérica, índice de andrógenos libres, concentraciones de androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona, así como con cambios poliquísticos en los ovarios y trastornos menstruales.^{9,10} Una mejor comprensión de los efectos de dichos FAE sobre las hormonas sexuales es clave para seleccionar los FAE adecuados, y es fundamental para la salud reproductiva de las pacientes.¹⁰

Afortunadamente, al realizar el cambio de antiepileptico, se logró el control de la epilepsia, además, mediante una orientación multidisciplinaria, se obtuvo una pérdida ponderal gradual mediante cambios en el estilo de vida, consiguiendo asimismo la regularización de su patrón menstrual.

Caso 3. Mujer de 33 años padeciendo cefalea holocraneal severa, náuseas y vómitos siete días después del inicio, sin remisión con analgésicos; reveló incapacidad para emitir lenguaje y debilidad progresiva en hemicuerpo derecho, doce horas después del comienzo del cuadro. Es remitida al hospital bajo presunción de diagnóstico de trastorno funcional, llegando somnolienta, con papiledema. Desde la atención inicial, la paciente había declarado que había estado usando anticonceptivos orales durante tres años. La trombosis del sistema venoso profundo se corrobora mediante resonancia magnética utilizando gadolinio. Perfil de autoinmunidad, ecocardiograma y estudios hematológicos normales.

Posterior al evento, la paciente presentó secuelas a expensas de cefalea crónica, afasia subcortical, y hemiparesia derecha, no densa, pero limitante de las actividades laborales.

Enfoque basado en el sexo: aunque el uso de métodos anticonceptivos altamente efectivos fue un cambio trascendental, que en el último siglo permitió la inclusión de las mujeres en áreas distintas al hogar,¹ el uso de hormonales, ya sean antigestágenos orales o de reemplazo, es la causa de hasta el 54.3% de los casos de trombosis venosa cerebral,¹¹ que según el estudio RENAMEVASC en México, representa el 3% de eventos de enfermedad vascular cerebral, teniendo, entre sus posibles orígenes, trombofilias, embarazo y traumatismos.¹²

Se ha informado de un riesgo relativo de tromboembolismo venoso (TEV) de tres a cinco veces mayor en usuarias de anticonceptivos orales combinados (AOC) (todos los tipos). Sin embargo, dado que la tasa de TEV en féminas jóvenes es baja, el peligro absoluto de TEV en usuarias de AOC es de aproximadamente 0.06 por 100 píldoras al año.^{11,13} Esta probabilidad es más elevada en los primeros meses de uso y es considerablemente más baja que la observada

en el embarazo y el periodo postparto temprano (0.2 por 100 años).^{13,14}

El riesgo absoluto es más alto entre las mujeres con enfermedades asociadas, como la trombofilia. Otros contribuyentes son los que predisponen a la tromboembolia, incluidos el tabaquismo, la obesidad, el síndrome de ovario poliquístico, la vejez y la inmovilización.^{14,15}

CONCLUSIÓN

Brindar un tratamiento individualizado a cada paciente requiere de una sólida preparación, que de manera simultánea contribuya a erradicar ideas obsoletas y erróneas: la desafortunada tendencia a considerar a la neurología, dada su complejidad, como una entidad aislada, o no relacionada con otras áreas de la medicina (epidemiología, ginecología, endocrinología, y un largo etcétera), teniendo un impacto negativo en la evolución de los y (en aquellos casos anteriores) de las pacientes, dejando de lado que la práctica médica en su más pura esencia ha de ser integral.

Lo anterior sólo pone en evidencia un profundo desconocimiento del sistema de salud, así como de las bases fisiopatológicas de la respuesta del organismo a las diversas noxas y su abordaje farmacológico.

Debido a la heterogeneidad poblacional y la amplitud del conocimiento requerido, tener una formación continua en esta área debería ser un punto importante en la búsqueda de la excelencia en la *praxis* médica. Existen, de hecho, en Estados Unidos, Canadá y Reino Unido, departamentos dedicados, de forma exclusiva, al estudio y atención de las enfermedades neurológicas en las féminas, considerando que más allá de movimientos políticos, culturales, económicos y sociales que tienen por objetivo la igualdad de derechos entre hombres y mujeres, existen distinciones biológicas que *per se*, implican el empleo de un enfoque distinto en el tratamiento, el cual sin duda requiere más tiempo y experiencia a fin de resolver los problemas que las aquejan, al igual que las múltiples dudas asociadas a los padecimientos (v. gr. uso y contraindicación de medicamentos durante el embarazo y lactancia, etc.).

Por ello, siendo médicos, en el rol de educadores de las nuevas generaciones, se debe fomentar en ellas el interés por el cuidado integral, así como por la identificación de manifestaciones de las enfermedades con una perspectiva

de género; de esa manera, quizás, algún día, sea posible hablar de neuroginecología.

REFERENCIAS

- O'Neal MA. A review of women's neurology. *Am J Med.* 2018; 131 (7): 735-744.
- Guanyabens-Busca N, Casado-Ruiz V, Gine-Serven E, Palomeras E, Muriana D, Boix-Quintana E et al. Encefalitis antirreceptor de NMDA. Diagnóstico y tratamiento precoz en pacientes con sintomatología psicótica aguda-subaguda. *Rev Neurol.* 2019; 68 (1): 18-22.
- Dalmau J, Graus F. Antibody-mediated encephalitis. *N Engl J Med.* 2018; 378 (9): 840-851.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Izuka T et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol.* 2013; 12 (2): 157-165.
- Seki M, Suzuki S, Izuka T, Shimizu T, Nihei Y, Suzuki N et al. Neurological response to early removal of ovarian teratoma in anti-NMDAR encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008; 79 (3): 324-326.
- Armangué T, Leyboldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Martí I, Nicter C et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol.* 2014; 75 (2): 317-323.
- Leyboldt F, Titulaer MJ, Aguilar E, Walther J, Bonstrup M, Havemeister S et al. Herpes simplex virus-1 encephalitis can trigger anti-NMDA receptor encephalitis: case report. *Neurology.* 2013; 81 (18): 1637-1639.
- Hu X, Wang J, Dong W, Fang Q, Hu L, Liu C. A meta-analysis of polycystic ovary syndrome in women taking valproate for epilepsy. *Epilepsia Res.* 2011; 97 (1-2): 73-82.
- Sahota P, Prabhakar S, Kharbanda PS, Bhansali A, Jain V, Das CP et al. Seizure type, antiepileptic drugs, and reproductive endocrine dysfunction in Indian women with epilepsy: a cross-sectional study. *Epilepsia.* 2008; 49 (12): 2069-2077.
- Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Parisi P, Chiarelli F. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia.* 2011; 52 (2): 199-211.
- Bushnell C, Saposnik G. Evaluation and management of cerebral venous thrombosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2014; 20 (2): 335-351.
- Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Bañuelos-Becerra LJ, Torres-Anguiano C, González-Padilla C, Arauz A et al. Cerebral venous thrombosis in a Mexican multicenter registry of acute cerebrovascular disease: the RENAMEVASC study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21 (5): 395-400.
- van Vlijmen EF, Veeger NJ, Middeldorp S, Hamulyák K, Prins MH, Büller HR et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood.* 2011; 118 (8): 2055-2061; quiz 2375.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: ASRM@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril.* 2017; 107 (1): 43-51.
- Dulicek P, Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Beranek M, Zak P et al. Analysis of risk factors of stroke and venous thromboembolism in females with oral contraceptives use. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24 (5): 797-802.



El niño cojo, pintura barroca de José de Ribera: diferente perspectiva

The lame boy, baroque painting by José de Ribera: a different perspective

Luis Gerardo Domínguez Carrillo*

Citar como: Domínguez CLG. El niño cojo, pintura barroca de José de Ribera: diferente perspectiva. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 401-403. <https://dx.doi.org/10.35366/101738>

El barroco se enmarca en el siglo XVII, en el ámbito artístico, España vivió una de las épocas de mayor esplendor que pasaría a la historia como el Siglo de Oro. El arte proliferó gracias a la fascinación europea por la cultura española, dando importantes referentes en múltiples disciplinas como: Miguel de Cervantes, Quevedo, Góngora o Lope de Vega en la literatura, así como Diego Velázquez y José de Ribera, en pintura. Las pinturas barrocas poseen el gusto por el realismo y el naturalismo, muy alejados del canon renacentista. En dicha época, las cortes reales se rodeaban de personas con diferencias notables para aumentar su sensación de superioridad. Los autores logran proveer de humanidad a los personajes retratados sin tener en cuenta su condición. José de Ribera, apodado *Lo Spagnoletto* (El Españolito), fue un gran referente en este ámbito, creando obras como "El niño cojo", también llamado "El pie varo" o "El patizambo" que presenta gran atención al detalle, tratando sus rasgos como las diferencias físicas o mentales con gran dignidad.¹ Una de las características del barroco es que las pinturas adquieren un tinte dinámico, rompiendo con la rigidez clásica gracias al empleo de diagonales y formas asimétricas; la variedad en cuanto a colores es otro factor determinante que, si bien en muchos casos era oscura por la influencia del tenebrismo, aporta gran dramatismo a las escenas. Durante las últimas etapas de su carrera, el artista José Ribera se vio influido por la pintura veneciana y el clasicismo, tornando su paleta más luminosa y su pintura menos dramática y más monumental. A esta etapa pertenece la obra que aquí se presenta.

En cuanto a la obra en sí, "El pie varo", también conocido como "El patizambo" o "El lisiado", es una de las pinturas más conocidas del pintor. Se anota que antes de ingresar en las colecciones del Louvre se le llamó "El enano", pues el personaje representado lo parece. Está realizada en óleo sobre tela, y fue pintada en 1642; mide 164 cm de alto y 92 cm de ancho, siendo un ejemplo del crítico realismo de la escuela española del Siglo de Oro. Se exhibe en el Museo del Louvre de París, gracias al legado del coleccionista Louis La Caze, en 1869.

El cuadro representa a un niño mendigo napolitano, de pie, frente a un cielo claro y luminoso, llenando el lienzo con una luz casi natural; tiene un pie deformé, varo, de manera que no puede sostenerse sobre el talón. El niño sonríe directamente al espectador, notando que le faltan algunos dientes; muestra en una mano un papel que dice en latín: *DA MIHI ELIMO/SINAM PROPTER AMOREM DEI*, lo que significa "Deme una limosna, por amor de Dios". Este papel era la autorización necesaria en el reino de Nápoles para ser un pordiosero; con ese mismo brazo sujetaba al hombro su muleta.²

Desde el punto de vista ortopédico, se anotan las siguientes observaciones como ejercicio clínico, mencionando los puntos que a juicio del que escribe son visibles en el cuadro (*Figura 1*).

1. Rotación interna de ambos hombros.
2. Ambos codos en extensión (prácticamente mínimos pliegues en ropa de codo derecho (existiendo la posibilidad de no poderlos flexionar).

* Especialista en Medicina de Rehabilitación, Catedrático de la Facultad de Medicina de León. Universidad de Guanajuato. México.

Aceptado: 27-04-2021.

Correspondencia:
Acad. Dr. Luis Gerardo Domínguez Carrillo
Correo electrónico: lgdominguez@hotmail.com

www.medicgraphic.com/actamedica



3. Posición en flexión de ambas muñecas.
4. Flexión de articulaciones metacarpo falangicas de ambas manos.
5. Flexión de interfalangicas proximales de ambas manos.
6. Ambas rodillas en extensión.
7. Hipotrofia de musculatura de pierna derecha al compararla con la contralateral que se encuentra en un plano posterior.
8. Pie derecho equino-varo aducto.
9. Caída de arco anterior de pie derecho.
10. Segundo ortejo de pie derecho en martillo, superpuesto sobre el tercer ortejo.
11. Quinto ortejo con aducción y rotación sobre su eje.
12. Descenso del arco longitudinal de pie izquierdo (pie plano).
13. Utiliza muleta con apoyo axilar, sabemos que es una muleta ya que su longitud es la misma del piso a la axila izquierda, al no tener maneral, es muy posible que el niño la manejara apoyándola en el primer espacio interóseo entre el pulgar y el índice de mano izquierda.
14. Utiliza pinza lateral del pulgar para sostener un documento.

Por lo anterior, al menos a la observación, se puede pensar como posibilidad diagnóstica en artrogrirosis, y no sólo en la presencia de un pie equino-varo-aducto.

En un fragmento del artículo de Álvaro,³ intitulado “Lo neurológico y médico en la pintura barroca”, se menciona:

El patizambo o El niño cojo (1642) muestra signos de espasticidad en los miembros derechos: el brazo, en extensión forzada del codo y con flexión palmar de la muñeca y dedos; la pierna, también en extensión, con apoyo solo de la punta del pie, con deformidad en varo del mismo.

Aquí habrá que anotar que esta aseveración puede presentarse a discusión, ya que ante la presencia de espasticidad, el patrón habitual es que la extremidad superior se encuentre en moderada abducción, codo en flexión, pronación de antebrazo, flexión de muñeca y pulgar atrapado por dedos en flexión, por otra parte, el patrón de espasticidad en miembro pélvico habitualmente es de aducción de cadera, rodilla en extensión y pie en equino-varo; sin embargo, como posibilidad queda en el diagnóstico diferencial.

Por otra parte, el término artrogrirosis (*ἀρθρός* ‘articulación’ + *γρυπός* ‘curvado’), también conocido como artrogrirosis múltiple congénita o contracturas articulares congénitas múltiples, fue descrito por Otto como una midostrofia en 1841; se caracteriza por contracturas articulares congénitas, no progresivas y simétricas que afectan, al menos, dos áreas diferentes del cuerpo humano. Es una enfermedad heterogénea y se han descrito cientos de padecimientos que la asocian con al menos 105 defectos genéticos. La expresión “artrogrirosis” se utiliza más como un signo clínico que como un diagnóstico.⁴ Existen dos tipos principales de artrogrirosis múltiple congénita; la más común es la amioplasia que representa 40% de los casos (tipo clásico) y ocurre en 1 de cada 10,000 nacidos vivos

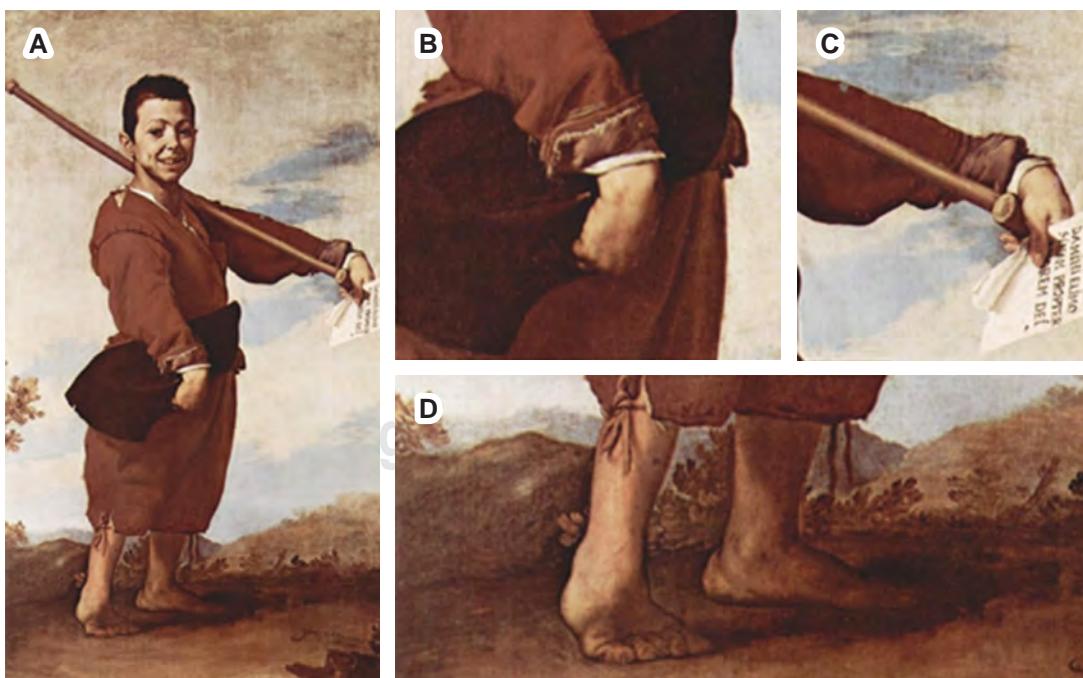


Figura 1:

A) Pintura barroca de José de Ribera titulada el “Patizambo”. B-D) Observaciones a nivel distal de las extremidades.

de manera esporádica. El tejido muscular es atrófico y es reemplazado por tejido graso y fibroso. Los individuos con esta forma suelen tener inteligencia normal, en estos casos las extremidades están involucradas en un patrón simétrico. La apariencia típica de la amioplasia⁵ se manifiesta con hombros rotados internamente y aducidos, flexión palmar y contracturas de flexión de articulaciones interfalángicas distales, luxación de cadera, contracturas de extensión de rodillas y deformidad en pie equino-varo severo.⁶

El segundo tipo más común es la artrogriposis distal, una alteración con herencia autosómica dominante, siendo un grupo de síndromes principalmente con contracturas articulares distales de las extremidades. Hasta la fecha se han descrito, al menos, 10 tipos diferentes de artrogriposis distal.⁷

Independientemente del diagnóstico, del cual como médicos sólo podemos hacer ciertas elucubraciones, al observar esta pintura, nos queda el poder admirar el arte de uno de los pintores notables del Siglo de Oro.

REFERENCIAS

1. Gardner H, Kleiner SF, Mamiya JC. *Gardner's art through the ages*. Belmont, CA: Thomson/Wadsworth; 2005.
2. Anguita Herrador R. *El arte Barroco español*. Madrid: Ediciones Encuentro; 2004.
3. Álvaro C. Lo neurológico y médico en la pintura barroca. *Neurosciences and History*. 2017; 5 (1): 26-37.
4. Álvarez-Quiroz P, Yokoyama-Rebollar E. Abordaje clínico y diagnóstico de la artrogriposis. *Acta Pediatr Mex*. 2019; 40 (1): 44-50.
5. Griffet J, Dieterich K, Bourg V, Bourgeois E. *Amyoplasie et arthrogryposes distales*. In: Huten D, Dohin B, Ehlinger M, Ropars M. *Conférences D'enseignement 2020*. Elsevier Masson; 2020. pp. 155-169. Available in: <http://dx.doi.org/10.1016/b978-2-294-77250-4.00013-9>
6. Kowalczyk B, Felus J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci*. 2016; 12 (1): 10-24. doi: 10.5114/aoms.2016.57578.
7. Hall JG, Kimber E, Dieterich K. Classification of arthrogryposis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019; 181 (3): 300-303. doi: 10.1002/ajmg.c.31716.



Eficacia en la atención hospitalaria de pacientes COVID-19 en el Hospital Ángeles Chihuahua

Efficiency in hospital care of COVID-19 patients at Hospital Ángeles Chihuahua

Jesús Eduardo Romo Martínez,* Rodolfo Chávez Chávez,‡
Rogelio Reyes Soto,§ Raúl Hernández Saldaña,¶ Ivonne Loera Estrada,||
Sandra Rivas Cobos,** Giselle Duarte Duarte**

Citar como: Romo MJE, Chávez CR, Reyes SR, Hernández SR, Loera EI, Rivas CS et al. Eficacia en la atención hospitalaria de pacientes COVID-19 en el Hospital Ángeles Chihuahua. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 404-405. <https://dx.doi.org/10.35366/101739>

Respetable editor:

Hospital Ángeles Chihuahua cuenta con una capacidad instalada en capital humano, infraestructura y servicios suficientes para la atención de pacientes bajo protocolo SARS-CoV-2 en la presente pandemia por COVID-19, aunado al ejercicio profesional bajo el modelo de seguridad del paciente. Por lo que a través del presente ponemos a disposición de su consejo editorial la siguiente información explícita en el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), con el fin de exponer de manera objetiva la eficacia del manejo hospitalario en dichos casos, que se ve reflejada en un manejo exitoso tras ratificar su mejoría y curación.

Desde abril 2020 y hasta mediados de junio 2021 se ha brindado atención a casi dos mil pacientes, tanto en manejo ambulatorio como hospitalario. De este último grupo, se calcula una eficacia en la gran mayoría (en 84.3% de un total de 842 pacientes).

Ahora bien, valdría la pena analizar qué factores pudieron interactuar en ese 15.7% restante y además dimensionar si pudieran relacionarse o no al proceso de atención.

Analizando de manera cuantitativaⁱ, la edad de los pacientes hospitalizados denota una diferencia de promedios contundente en quienes tuvieron un motivo de egreso por mejoría de 53.7 años versus 66.7 años que egresaron por

defunción ($p \leq 0.001$). Los días promedio para solicitar atención médica no mostraron una diferencia con significancia estadística ($p = 0.23$), observando poco más de seis días independientemente del desenlace. En cuanto al promedio de días de estancia hospitalaria, se evidenció 9.1 promedio de días estancia en los egresados por mejoría versus 14.5 promedio de días estancia en egresados por defunción ($p \leq 0.001$).

Un análisis cualitativoⁱⁱ nos dice que el antecedente de hipertensión o afección renal crónica condiciona a los pacientes a tener el doble de posibilidades de no alcanzar la eficacia deseable ($p \leq 0.001$). En caso de tener una sobreestancia hospitalaria (mayor o igual a siete días), se observa un riesgo casi tres veces mayor de no alcanzar la eficacia ($p \leq 0.001$); mientras que para situaciones de atención en área de cuidados intensivos con ventilación mecánica, condicionó hasta nueve veces más la probabilidad de tener un desenlace en mortalidad ($p \leq 0.001$).

En resumidas cuentas, la atención hospitalaria de pacientes COVID-19 en Hospital Ángeles Chihuahua ha tenido una alta eficacia. Las condicionantes que parecieran eclipsar este desempeño han resultado, por lo general,

ⁱ Evaluación estadística mediante prueba t de Student.

ⁱⁱ Evaluación estadística mediante estimación odds ratio con χ^2 .

* Jefe de Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria.

‡ Director General.

§ Dirección Médica.

¶ Líder de estrategia COVID-19.

|| Dirección de Planeación y Calidad.

** Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria.

Hospital Ángeles Chihuahua. México.

Correspondencia:

Jesús Eduardo Romo Martínez

Correo electrónico:

epidemiologia@angeleschihuahua.com



www.medigraphic.com/actamedica

no atribuibles al proceso de atención por ser inherentes a las condiciones propias de los pacientes como la edad, enfermedades crónicas y complicaciones, sobreestancia hospitalaria que puede ser atribuible a interacción de estas comorbilidades con el SARS-CoV-2.

En el futuro, valdría la pena ejercer análisis más extensos, multicéntricos y con información más detallada para conocer la “otra cara de la moneda” en la pandemia por COVID-19... tener confianza en que los procesos de atención hoy por hoy se llevan de manera eficaz.

www.medigraphic.org.mx



DÍA DEL MÉDICO

Reconocemos y Agradecemos...

LA LABOR HERÓICA
QUE DESEMPEÑA
DÍA A DÍA
EL CUERPO MÉDICO.

Felicitaciones
EN SU DÍA.

Vamos por México



LIOMONT
ETICA FARMACEUTICA DESDE 1938



Suplemento COVID-19 en colaboración con la Subdivisión de Investigación Clínica, Facultad de Medicina, UNAM

Editora Invitada Dra. Rosa María Wong Chew,
Jefa de la Subdivisión de Investigación Clínica,
Facultad de Medicina, UNAM.



Terapias farmacológicas para la COVID-19

Pharmacological treatments for COVID-19

José Antonio Morales Fernández,* Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,* José Enrique Chávez Aguilar,* Edson Erivan Mosqueda Martínez,* Deyanira Gutiérrez Bautista,* Hiram Joaquín Vilchis,* Ikky Omar Ramírez Velázquez,[‡] Luis Ángel Perón Medina,[‡] Zurisadai Raquel García Osorno,[‡] Leonardo Martín Vásquez Martínez,* Yazmín Valadez González,* Luis Alberto Cortázar Maldonado,[‡] Xcarelt Vite Velázquez,[‡] Antonio Humberto Ángel Ambrocio,* Miguel Leonardo García León,* Patricia Bautista Carbajal,* Jorge Baruch Díaz Ramírez,[‡] Rosa María Wong Chew*

Citar como: Morales FJA, Cruz SAX, Chávez AJE, Mosqueda MEE, Gutiérrez BD, Joaquín VH et al. Terapias farmacológicas para la COVID-19. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 408-420. <https://dx.doi.org/10.35366/101740>

Resumen

El virus SARS-CoV-2 es el coronavirus que causa la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), ésta es una enfermedad de preocupación mundial y declarada pandemia en el 2020. Para el adecuado control se han tomado medidas de protección personal e investigado una gran variedad de medicamentos que actúen en las distintas etapas del proceso patogénico para evitar la adhesión, replicación y progresión del virus en los diferentes estadios de la enfermedad, así como la generación de anticuerpos neutralizantes efectivos contra la misma. El surgimiento de las variantes genéticas ha generado la necesidad del avance en las tecnologías para la elaboración e investigación de nuevos blancos terapéuticos. Actualmente, no se cuenta con ningún medicamento específico para el tratamiento farmacológico de la COVID-19; sin embargo, se utilizan diferentes medicamentos que han evitado la progresión de la enfermedad, la recuperación, así como la disminución de la mortalidad y aumento de la supervivencia.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, tratamiento, blancos farmacológicos.

Abstract

SARS-CoV-2 is the coronavirus that causes coronavirus disease 2019 (COVID-19), which is a disease of global concern and declared as a pandemic in 2020. For adequate control, personal protection measures have been taken and a great variety of drugs have been investigated to act in the pathogenic process to prevent the adhesion, replication and progression of the virus in the different stages of the disease, as well as the generation of effective neutralizing antibodies against it. The emergence of genetic variants has generated the need for advances in technologies for the development and research of new therapeutic targets. Currently, there is no specific drug for the pharmacological treatment of COVID-19, however, different drugs are used that have prevented the progression of the disease, recovery of illness, decreased mortality and increased survival.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, coronavirus, treatment, pharmacological targets.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus envuelto, perteneciente al subgénero *Sarbecovirus*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, y agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés). Esta enfermedad surgió en diciembre del 2019 en Wuhan, China como una neumonía severa que se propagó globalmente, lo que originó la pandemia por COVID-19, declarada el 11 de marzo del 2020. Este virus posee un genoma de ARN monocatenario no segmentado de sentido positivo que codifica para 16 proteínas no estructurales y cuatro estructurales: la glicoproteína espiga (S), responsable de la unión

* Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas.

[‡] Clínica de Atención Preventiva del Viajero.

División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:

Rosa María Wong Chew

Correo electrónico: rmwong@unam.mx

Aceptado: 23-06-2021.

www.medicgraphic.com/actamedica



y fusión del virus con las membranas celulares; la proteína de membrana (M), responsable de la liberación de la partícula viral y la formación de su envoltura; la proteína de nucleocápside (N) y la proteína de envoltura (E)¹ (*Figura 1*).

La pandemia por SARS-CoV-2 ha causado un gran número de decesos alrededor del mundo, se han estudiado y empleado una gran variedad de fármacos para intentar controlar la infección, pero actualmente no existe un tratamiento específico. Sin embargo, algunos de los fármacos empleados hasta ahora, han contribuido al mejor manejo de las complicaciones graves asociadas a la enfermedad, así como a disminuir la mortalidad. El objetivo de este artículo es conocer los principales fármacos que se han empleado a lo largo de la pandemia por la COVID-19, haciendo especial hincapié en los blancos terapéuticos durante el proceso patogénico viral, sus indicaciones dependiendo de la gravedad, así como aquellos que han sido aprobados o rechazados para su empleo terapéutico.

BLANCOS FARMACOLÓGICOS PARA LA INFECCIÓN POR EL VIRUS SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 ingresa al hospedero a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), expresado diferencialmente en distintos tejidos corporales como son: el epitelio de la mucosa nasal, oral, nasofaringe, pulmonar, gastrointestinal, tegumentario, renal, vascular, hepático, cerebral, testicular, en linfonodos y en el bazo.² La unión del virus al ECA2 es el primer paso de la infección viral. Para ello, la proteína S utiliza sus dos subunidades funcionales: la subunidad S1 que permite la unión al receptor celular (ECA2) y la subunidad S2, que facilita la fusión del virus con las membranas de la célula hospedera. Una vez unido al receptor ECA2, el complejo formado se procesa proteolíticamente mediante la proteasa de transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) celular, lo que facilita la escisión de ECA2 y genera la activación de S, iniciando de esta forma el proceso de unión-fusión del virus con la membrana celular.³ En este punto de la infección se ha sugerido que los medicamentos como la cloroquina e hidroxicloroquina podrían inhibir la fusión y glicosilación de la proteína S del virión con el receptor ECA2, así como la ivermectina, que podría tener un papel en la inhibición de esta adhesión y de la inhibición de las proteínas de transporte nuclear del hospedero, importina alfa/beta-1.^{4,5}

Una vez completada la etapa de unión/fusión, el material genético viral es liberado dentro del citoplasma donde se realiza el proceso de transcripción, la secuencia de un gen se copia para hacer una molécula de ARN; replicación, se duplica el nuevo material genético; y traducción, se generan las diferentes proteínas del virión a partir de un ARNm, para la formación de nuevos viriones. Durante

estos procesos, se propusieron al análogo de adenosina, remdesivir, para inhibir la replicación del virión del SARS-CoV-2 al incorporarse a la ARN polimerasa, y a los inhibidores de proteasas, lopinavir/ritonavir, cuya función es inhibir la sección proteica del material genético del virión para así evitar el ensamblaje y conformación de las distintas estructuras víricas.^{4,5}

Cuando se logra la conformación de viriones por las células hospederas, éstos son liberados al torrente sanguíneo, donde son reconocidos por diferentes células inmunológicas, como las células dendríticas, linfocitos CD4+ Th1, macrófagos y neutrófilos para su eliminación; así como la estimulación de linfocitos B para la producción de anticuerpos dirigidos contra el virión. En caso de sobrepassar los mecanismos de defensa inicial, el organismo hospedero inicia la producción descontrolada de citocinas proinflamatorias, entre las que destacan las interleucinas (IL) 1, 2, 6, interferón gamma (IFN- γ) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que generan una respuesta citotóxica a través de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) y a patógenos (PAMPs), una tormenta de citocinas y la subsecuente falla de órganos múltiples. En estos diferentes mecanismos destacan la colchicina, cuyo mecanismo propuesto fue la inhibición de la quimiotaxis, inhibir la formación del inflamasoma y de la IL-1; los inhibidores de IL-1 (anakinra), inhibidores de IL-6 (tocilizumab); y los productos con anticuerpos contra el SARS-CoV-2 para crear una mayor contención del virión.^{4,5}

Sin embargo, aunque muchos de estos blancos terapéuticos fueron prometedores al inicio de la pandemia, actualmente se ha descartado el uso de algunos y se ha recomendado el uso de otros por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las distintas agencias regulatorias de cada país para disminuir la mortalidad y mejorar la super-

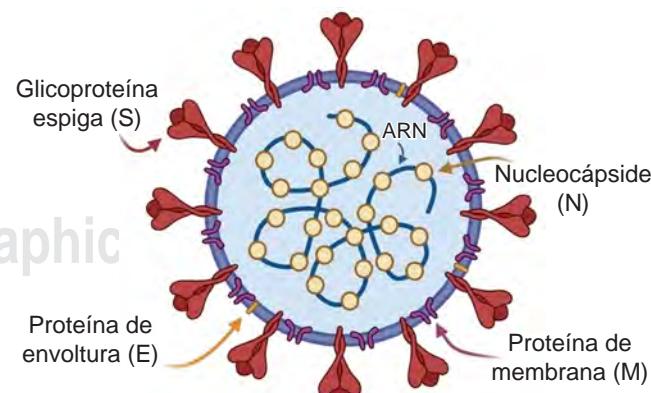


Figura 1: Estructura del virión del SARS-CoV-2 en la que se distinguen las principales proteínas que la conforman.

vivencia de los pacientes que desarrollan la enfermedad por el virus SARS-CoV-2.

TRATAMIENTO HOSPITALARIO DE COVID-19 GRAVE/SEVERO

COVID-19 grave o severo

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 varía de un curso asintomático hasta una enfermedad crítica. La sintomatología incluye fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general o mialgias; algunos pacientes también debutan con síntomas gastrointestinales como anorexia, diarrea y náuseas.⁶ Se ha reportado que 68% de los pacientes presenta anosmia y disgeusia.⁶ La enfermedad severa usualmente comienza una semana después del inicio de la sintomatología; la disnea es el hallazgo más frecuente en la enfermedad severa y por lo regular está acompañada de hipoxemia. A su vez, la mayor parte de los pacientes con enfermedad severa por COVID-19 desarrollan insuficiencia respiratoria progresiva. Estos pacientes frecuentemente cumplen con criterios para síndrome de distrés respiratorio agudo, definido como la aparición de infiltrados bilaterales, hipoxemia severa y edema pulmonar que no se explica por falla cardiaca o por sobrecarga hídrica. Es común el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, sepsis, falla cardiaca y exacerbación de comorbilidades preexistentes, así como desórdenes en el sistema nervioso central y periférico.⁶⁻⁹

Oxigenación y ventilación

La saturación de oxígeno (SatO_2) óptima en personas con COVID-19 es incierta. No obstante, la meta de SatO_2 debe ser de 92 a 96%, considerando la evidencia indirecta de la experiencia en pacientes sin COVID-19, en donde saturaciones menores a 92% o mayores a 96% pueden ser dañinas.⁹

Los sistemas de ventilación de bajo flujo proporcionan menos de 40 L/min de oxígeno, por lo que no proporciona la totalidad del gas inspirado y parte del volumen inspirado es tomado del medioambiente. Todos estos dispositivos utilizan un borboteador que funciona como reservorio de agua para humidificar el oxígeno inspirado. Los dispositivos de bajo flujo más frecuentemente utilizados son las puntas nasales, máscara simple de oxígeno y máscara simple con reservorio.¹⁰ El uso de sistemas de ventilación de bajo flujo se debe utilizar en aquellos pacientes con hipoxemia sin signos respiratorios de urgencia (frecuencia respiratoria mayor a 24 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno menor a 90%, disnea y fiebre).¹¹

Por otra parte, la oxigenoterapia de alto flujo permite administrar un flujo de gas totalmente acondicionado hasta

a 60 L/min mediante cánulas nasales, obteniendo una rápida mejoría de los síntomas debido a diferentes mecanismos como, por ejemplo, una reducción de la resistencia de la vía aérea superior, cambios en el volumen circulante y la generación de cierto grado de presión positiva.¹² Se recomienda utilizar sistemas de ventilación de alto flujo en pacientes con hipoxemia y datos de urgencia como en el caso de insuficiencia respiratoria aguda (saturación menor a 90%, taquipnea y disnea, a pesar del uso de dispositivos de bajo flujo). Se han observado mayores beneficios en días libres de ventilación con el uso de cánula nasal de alto flujo, en comparación con los dispositivos de presión positiva en el manejo de la insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica; siendo de 24 días libres de ventilador para el uso de la cánula nasal y de 19 días libres de ventilador para la ventilación con presión positiva; así como una disminución de la mortalidad a 90 días con el uso de la cánula nasal.^{13,14}

La ventilación mecánica es el proceso, mediante diferentes dispositivos, en donde se sustituye, total o parcialmente y de forma temporal, la ventilación espontánea; es decir, el intercambio de oxígeno y CO_2 entre el aire ambiente y el alvéolo. Dicho procedimiento se realiza tanto de forma invasiva, a través de intubación endotraqueal y aplicación de presión positiva con un ventilador mecánico.¹⁵

Es esencial monitorizar de cerca a aquellos pacientes con hipoxemia en busca de signos de descompensación respiratoria para evaluar el uso de ventilación mecánica en quienes cumplan criterios para el manejo avanzado de la vía aérea, como son la taquipnea persistente mayor a 30 rpm, saturación menor a 90% pese a oxígeno suplementario (FiO_2), insuficiencia respiratoria aguda y datos de choque.¹⁶

Así mismo, se ha observado que la pronación de pacientes con ventilación mecánica ha mejorado su oxigenación, aumentando el índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Se recomienda utilizar presiones finales de espiración positiva altas (PEEP, por sus siglas en inglés) para prevenir el colapso alveolar, mejorar la oxigenación y minimizar las atelectasias como resultado de lesión pulmonar inducida por ventilador.^{17,18} La pronación de los pacientes está contraindicado cuando se requiere intubación inmediata, pacientes hemodinámicamente inestables y en pacientes con cirugía de abdomen reciente.

Manejo hemodinámico

Se debe comenzar con fluidoterapia de manera conservadora en aquellos pacientes sin datos de hipoperfusión. En pacientes que requieran reanimación hídrica o manejo hemodinámico del choque se recomienda ser tratados como en el choque séptico.¹⁹

El uso de soluciones cristaloides balanceadas debe llevarse a cabo en primera instancia y se debe evitar el uso de coloides.^{20,21}

En caso de llegar a requerir el uso de vasopresores, se recomienda iniciar con norepinefrina, monitorizando en todo momento la presión arterial media (PAM). Si se logra mantener una PAM por debajo de 65 mmHg se debe agregar vasopresina (por arriba de 0.03 unidades/minuto) o epinefrina. Se espera la aparición de falla cardiaca y persistencia de datos de hipoperfusión después de una adecuada terapia con soluciones cristaloïdes y aminas vasoactivas, por lo que se recomienda la utilización de dobutamina en estos casos.

Terapia antitrombótica en pacientes hospitalizados

La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con estados protrombóticos, con elevación de fibrina y sus productos de degradación como fibrinógeno y dímero D. En algunos estudios, la elevación de estos marcadores se asocia a peores resultados clínicos.²²

Se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada sobre los anticoagulantes orales, debido a que los primeros tienen una vida media menor, pueden ser administradas por vía intravenosa o subcutánea y tienen menos interacciones farmacológicas.²³ Se debe evitar el uso de anticoagulantes en pacientes con COVID-19 leve y con manejo ambulatorio, a menos que haya razón o indicación necesaria para su uso.

Manejo terapéutico de pacientes con COVID-19 grave/severo

En los pacientes con hipoxemia y sin requerimientos de oxígeno, se recomienda el uso de remdesivir y evitar el uso de dexametasona y tocilizumab.²⁴

En los pacientes que requieren oxígeno suplementario a bajo flujo, se debe iniciar manejo con dexametasona y remdesivir. Por otra parte, en aquellos pacientes con requerimientos bajos de oxígeno, pero con marcadores inflamatorios altos, se recomienda un incremento rápido en los requerimientos de oxígeno e iniciar tratamiento con tocilizumab.^{25,26}

En pacientes con requerimientos de oxígeno con dispositivos de alto flujo, se recomienda utilizar dexametasona. Si el paciente se encuentra dentro de las primeras 24-48 horas de su ingreso a la UCI, se recomienda iniciar con tocilizumab. También se puede considerar el uso de remdesivir en estos pacientes, pero se deben priorizar aquellos que requieran oxígeno a bajo flujo.^{27,28}

Pacientes con ventilación mecánica: se recomienda el uso de dexametasona. Si el paciente se encuentra dentro de sus primeras 24 horas de su ingreso a la UCI, se recomienda iniciar con tocilizumab.^{26,29}

En la *Figura 2* se propone un algoritmo sobre el manejo terapéutico de los pacientes con COVID-19.

ANTIRRETROVIRALES, ANTIBIÓTICOS Y ANTIPARASITARIOS

Una gran variedad de medicamentos, empleados en diversas enfermedades infecciosas preexistentes, han sido motivo de estudio como blancos terapéuticos para el manejo de la COVID-19. Entre los más significativos destacan:

Remdesivir

Es un profármaco análogo del nucleótido adenosina que se metaboliza en las células del hospedero para la formación del nucleósido trifosfato, el cual es farmacológicamente activo y, por lo tanto, inhibe la replicación del virión del SARS-CoV-2 al incorporarse a la ARN polimerasa³⁰ (*Figura 3*).

Este profármaco ha sido aprobado, por distintos organismos como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la *Food and Drug Administration* (FDA), para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes hospitalizados y evidencia de infección del tracto respiratorio inferior, tanto en pediátricos como adultos, a partir de los 12 años y por arriba de los 40 kg de peso corporal; no se han documentado en estudios clínicos su uso con parámetros menores; sin embargo, la FDA lo ha aprobado, de igual modo, en los pacientes pediátricos menores de 12 años y mayores de 3.5 kg de peso corporal.³¹

Su dosificación es vía intravenosa (IV) con 200 mg en el día uno y de 100 mg del día dos al 10, evitando sobrepasar los 10 días de tratamiento.³²

Entre sus principales efectos adversos destacan las molestias gastrointestinales, elevación de transaminasas y del tiempo de protrombina, así como hipersensibilidad al medicamento. Su uso debe ser suspendido en caso de una elevación importante de ALT mayor a 10 veces su valor normal y/o con datos clínicos de inflamación hepática.³²

El empleo combinado de remdesivir con 4 mg de baricitinib (inhibidor selectivo y reversible de la Janus cinasa, JAK-1/2) vía nasal o nasogástrica por 14 días, ha demostrado una mayor eficacia, que el uso único de remdesivir, en la mejoría clínica de pacientes con COVID-19 y en la reducción de la recuperación de la enfermedad en pacientes hospitalizados.³³

No se recomienda la administración de remdesivir en pacientes con filtrado glomerular (FG) < 30 mL/min por su mecanismo de excreción renal; así como en pacientes embarazadas, a menos que esté justificado su uso.³⁴

Lopinavir/ritonavir

Son inhibidores de proteasas, enzimas encargadas de seccionar las proteínas sintetizadas a partir del material genético del virus para que se puedan ensamblar y conformar las distintas estructuras del virión; entre estas enzimas



Figura 2: Algoritmo terapéutico propuesto para el manejo de los pacientes con COVID-19 de acuerdo con los fármacos y blancos terapéuticos aprobados por las agencias regulatorias y la OMS.

FR = frecuencia respiratoria; Sat_{O₂} = saturación de oxígeno; INR = International Normalized Ratio; PAM = presión arterial media; UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; PaO₂ = presión arterial de oxígeno; FiO₂ = fracción inspiratoria de oxígeno.

destacan la proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro) y la proteasa similar a la papaína (PLpro)³⁴ (*Figura 3*).

Los estudios RECOVERY demostraron que el uso de inhibidores de proteasas como lopinavir/ritonavir en dosis de 400 y 100 mg, respectivamente, por vía oral durante 10 días o hasta la remisión, no mostraron reducciones en la mortalidad, de la estancia hospitalaria ni de la progresión de la enfermedad por COVID-19 en pacientes hospitalizados; por lo que la OMS descartó su empleo como blanco terapéutico de la enfermedad.³⁵

Entre sus efectos adversos se encuentran principalmente alteraciones gastrointestinales (diarrea, náusea o vómito), prolongación del QT y hepatotoxicidad.³⁴

Cloroquina o hidroxicloroquina

La cloroquina e hidroxicloroquina son fármacos análogos de la 4-aminoquinolona que han sido empleados en el tratamiento de otras enfermedades como la malaria/paludismo y distintas enfermedades autoinmunes.³⁴

Su empleo al inicio de la pandemia para el tratamiento de la COVID-19 fue controvertido, debido a que su mecanismo de acción propuesto es la inhibición de la fusión y glicosilación de la proteína S del SARS-CoV-2 con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de las células del hospedero³⁴ (*Figura 3*).

En diferentes estudios clínicos de RECOVERY, se observó que el uso único de cloroquina e hidroxicloroquina a una dosis de 400 mg dos veces al día durante siete días o el uso de 400 mg de hidroxicloroquina dos veces al día, más el uso de una dosis de 500 mg de azitromicina al día, no demostró efecto preventivo de pacientes sanos expuestos al virus, ni efecto terapéutico para la infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados; por lo cual, la OMS descartó su uso como blanco terapéutico de la COVID-19.^{36,37}

Los efectos adversos son mayores y no presentan beneficio alguno en el tratamiento, entre los que se incluyen la alteración cardiaca con prolongación del QT, *torsades de pointes*, arritmias ventriculares, hipoglucemias, *rash*, náusea, retinopatía y supresión de médula ósea.³⁴

Azitromicina

Es un antibiótico de amplio espectro perteneciente a los macrólidos, cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis proteica por medio de la subunidad 50S ribosomal de las bacterias y se ha descrito que presenta un efecto inmunomodulador.

Los estudios RECOVERY demostraron que el uso de azitromicina, en dosis estándar de 500 mg diarios por vía oral, durante 10 días por vía intravenosa, hasta la remisión de enfermedad en pacientes hospitalizados por COVID-19

o en combinación con cloroquina/hidroxicloroquina, no mejoró la supervivencia ni profilaxis de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2; por lo que la OMS descartó su uso como blanco terapéutico de la COVID-19.³⁸

La importancia del uso adecuado de antibióticos es indispensable para el manejo de sobreinfecciones bacterianas en neumonía severa por COVID-19, de tal modo que se evite la resistencia a los distintos antibióticos.³⁹

Ivermectina

Es un antiparasitario potente activo contra ectoparásitos y nemátodos intestinales, tisulares y algunas filarias.

Los informes de los estudios *in vitro* contra el virus SARS-CoV-2 sugieren que la ivermectina actúa inhibiendo las proteínas de transporte nuclear del hospedero (importina alfa/beta-1), que forman parte del transporte intracelular que los virus secuestran para potenciar la infección, suprimiendo la respuesta antiviral del hospedero; además de interferir con la adhesión de la proteína S del virión con la membrana celular del hospedero (*Figura 3*). Sin embargo, las dosis para alcanzar este efecto en cultivos son mayores a las dosis máximas aceptadas para el ser humano, por lo que no existe evidencia a la fecha del uso a favor de este medicamento como fármaco terapéutico contra la COVID-19.³⁴

INMUNOMODULADORES

Dexametasona

Los glucocorticoides han sido utilizados en síndromes relacionados con COVID-19. Tales como SARS, síndrome respiratorio del Medio Oriente, influenza severa y neumonía adquirida en la comunidad. Sin embargo, la evidencia de este grupo farmacológico es débil para estas enfermedades por la falta de estudios controlados aleatorizados.⁴⁰

En el Reino Unido se realizó el estudio RECOVERY aleatorizado, en donde se estudiaron 6,425 sujetos divididos en dos grupos. En el primero se evaluó el uso del manejo convencional de pacientes hospitalizados y en el segundo, el manejo convencional en combinación con 6 mg de dexametasona al día por un periodo de siete días.³⁴ El mayor beneficio del uso de dexametasona para disminuir la mortalidad al día 28 se observó en aquellos pacientes que recibieron soporte ventilatorio y también en aquellos que fueron recluidos una semana después del inicio de la enfermedad, lo que sugiere que el estadio de la enfermedad pudo haber sido dominado por elementos inmunopatológicos, con una replicación viral activa en un segundo plano.

No se encontraron beneficios en pacientes que no requerían oxígeno suplementario, por lo que no se recomienda su uso en estas personas.⁴¹

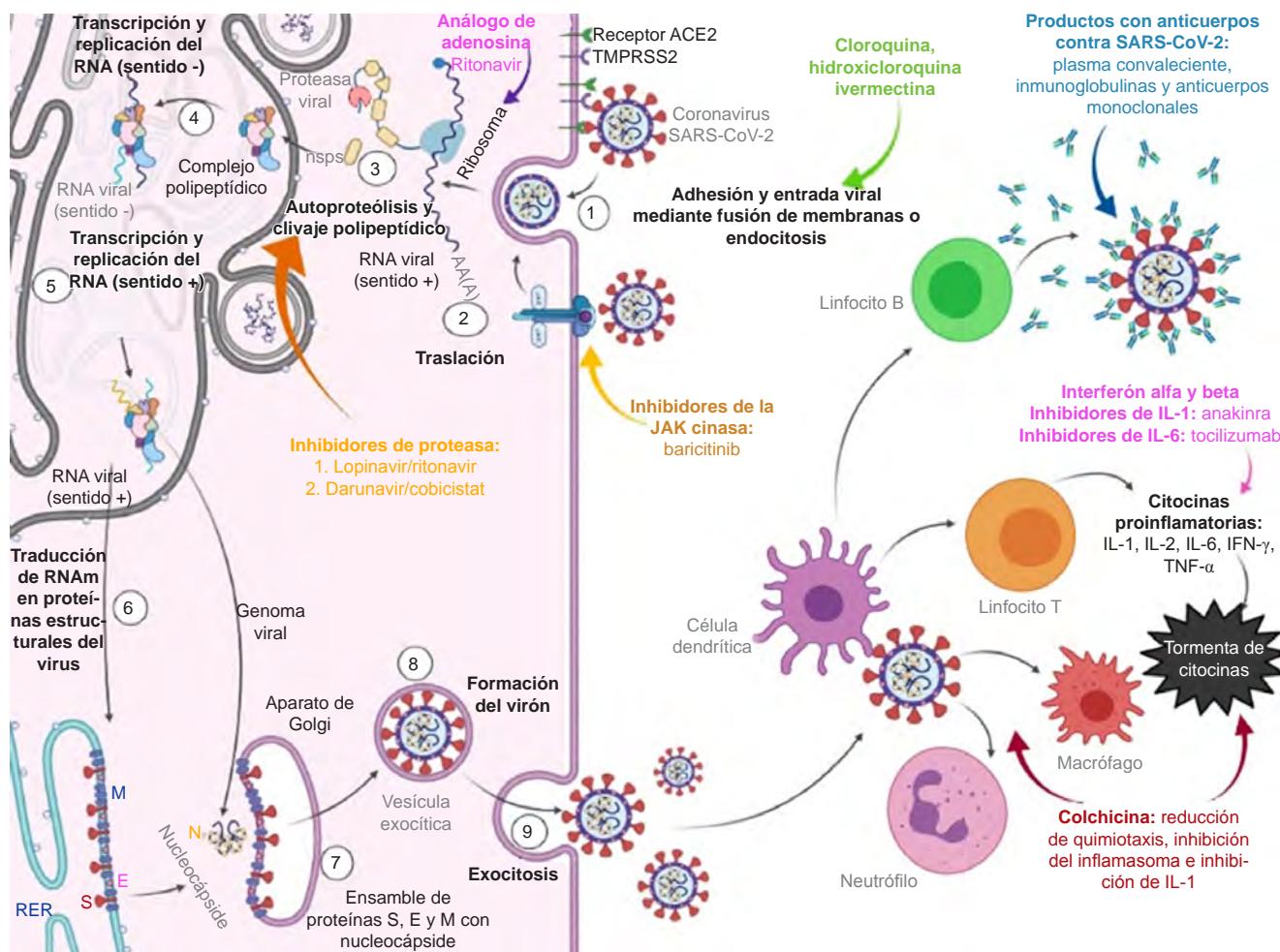


Figura 3: Blancos terapéuticos de los distintos fármacos implicados en el tratamiento de la infección por el virus SARS-CoV-2 durante su proceso patogénico.

ACE2 = enzima convertidora de angiotensina-2; TMPRSS2 = proteasa transmembrana de serina-2; RNA = ácido ribonucleico; M = proteína membranal; S = proteína espiga; E = envoltura; N = nucleocápside; RER = retículo endoplásmico rugoso; IL = interleucina; IFN = interferón, TNF = factor de necrosis tumoral.

Se recomienda el uso de dexametasona en pacientes con enfermedad severa o grave que requieran oxígeno suplementario o soporte ventilatorio a una dosis de 6 mg por 10 días o hasta el alta hospitalaria.

También es importante la monitorización de eventos adversos, tales como hiperglucemia o el aumento del riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas, glaucoma, cataratas, retención de líquidos, hipertensión, aumento de peso, osteoporosis, entre otras.

Inhibidores de la IL-6

La interleucina 6 es liberada en respuesta a infecciones y estimula las vías proinflamatorias como parte de una respuesta inflamatoria aguda.³⁴

El tocilizumab y sarilumab son anticuerpos monoclonales que inhiben a los receptores de unión a la membrana plasmática celular y al receptor soluble de la IL-6. El uso clínico de estos fármacos para el tratamiento de la COVID-19 ha sido descrito en distintos ensayos controlados aleatorizados, con resultados principalmente negativos.^{27,42} No obstante, los investigadores de la Plataforma Adaptativa, Multifactorial e Integrada para Estudios Aleatorizados de Neumonía Adquirida en la Comunidad (REMAP-CAP, por sus siglas en inglés) realizaron otro estudio clínico aleatorizado en el que obtuvieron resultados que contrastan con los previos; en este protocolo participaron 803 pacientes críticos con COVID-19 divididos en tres grupos. El primero fue compuesto por 353 personas que recibieron tocilizumab, 8 mg por kilogramo de peso (dosis máxima de 800

mg), con una dosis de repetición 12 a 24 horas después según el estado clínico del paciente; el segundo grupo fue compuesto por 48 personas, quienes recibieron 400 mg de sarilumab en una única ocasión; en el tercer grupo participaron 402 personas que conformaron el grupo control. Cabe mencionar que 93% de los participantes de este estudio recibieron dexametasona como tratamiento coadyuvante, debido a que los resultados preliminares del estudio RECOVERY ya habían sido publicados.⁴³

Se encontró que en pacientes críticos con COVID-19 el uso de antagonistas del receptor de interleucina 6 fue efectivo al aumentar los días libres de soporte orgánico, tanto ventilatorio como circulatorio en comparación al tratamiento convencional con glucocorticoides sin otro inmunomodulador.⁴³

Otro estudio aleatorizado en el que participaron 249 pacientes para el grupo que recibió tocilizumab y 128 pacientes en el grupo placebo, se observó una baja probabilidad de progresión a ventilación mecánica en la cohorte que recibió tocilizumab; sin embargo, no se demostró mejoría en la supervivencia.⁴⁴

El Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) recomienda el uso de tocilizumab en combinación con dexametasona en pacientes hospitalizados que presentan una rápida descompensación respiratoria, tales como pacientes que se encuentren dentro de sus primeras 24 horas en una UCI y que requieren ventilación mecánica o ventilación de alto flujo; o en pacientes no admitidos en una UCI en los cuales sus requerimientos de oxígeno incrementan rápidamente.²⁶

Colchicina

La colchicina es un medicamento antiinflamatorio que se usa para tratar una variedad de afecciones,^{45,46} cuando se administra al comienzo del curso de COVID-19, estos mecanismos pueden mitigar o prevenir potencialmente las manifestaciones de la enfermedad asociadas con la inflamación, el ensayo de paciente ambulatorios COLCORONA mostró una ligera reducción en las hospitalizaciones en el subconjunto de pacientes ambulatorios, cuyo diagnóstico se confirmó mediante PCR para SARS-CoV-2, no se demostró eficacia en el tratamiento para pacientes hospitalizados. Los principales efectos adversos observados de la colchicina son: diarrea, náuseas, vómitos, calambres, dolor abdominal, hinchazón y pérdida del apetito.⁴⁷

Fluvoxamina

Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina que se une al receptor sigma-1 en las células inmunes, lo que resulta en una producción reducida de citocinas inflamatorias.^{32,46}

No hay datos suficientes para la recomendación a favor o en contra del uso de fluvoxamina como tratamiento de COVID-19, los estudios realizados hasta el momento no muestran resultados significativos.^{34,49,50}

Interferones (Alfa, Beta)

Los interferones son una familia de citocinas con propiedades antivirales. No se recomienda el uso de interferones para el tratamiento en pacientes con COVID-19 grave o severo,⁵¹ existe muy poca información para recomendar el uso de interferón beta leve y moderado (< 7 días desde iniciados los síntomas).⁵² Los estudios no han demostrado ningún beneficio de los interferones en pacientes con otras infecciones por coronavirus (MERS y SARS) que tienen una enfermedad grave o crítica. Además, los interferones tienen toxicidades importantes que superan el potencial de beneficio.⁵³

Inhibidores de IL-1

No hay datos suficientes para la recomendación a favor o en contra del uso de inhibidores de la interleucina (IL)-1.⁵⁴ Sin embargo, en el metaanálisis de Barkas se demostró que la Anakinra es una terapia eficaz y segura para disminuir la necesidad de ventilación mecánica invasiva, así como para reducir la mortalidad de los pacientes hospitalizados por COVID-19 severo con un riesgo mínimo de infecciones nosocomiales agregadas en las unidades de terapia intensiva.⁵⁵

Inhibidores de la JAK cinasa

Esta opción terapéutica es considerada porque puede prevenir la fosforilación de proteínas clave, como son las citocinas proinflamatorias (IL-6),⁵⁶ los inhibidores de la cinasa de Janus (JAK) y los que interfieren con la fosforilación de las proteínas transductoras de señales y activadoras de la transcripción (STAT),^{57,58} involucradas en la transducción de señales que conduce a la activación inmune y, por ende, a la inflamación.

La inmunosupresión inducida por esta clase de fármacos podría reducir potencialmente la inflamación y las inmunopatologías asociadas observadas en pacientes con COVID-19. Además, los inhibidores de JAK, en particular el baricitinib, tienen una actividad antiviral directa teórica a través de la interferencia con la endocitosis viral, lo que puede prevenir la entrada y la infección de las células susceptibles.⁵⁹

Sin embargo, no hay datos suficientes que recomiendan a favor o en contra el uso de estos fármacos para el tratamiento de COVID-19 en pacientes hospitalizados, cuando se pueden usar corticosteroides, cuando existe la rara circunstancia de que no se pueden usar corticoste-

roides se recomienda usar baricitinib en combinación con remdesivir, pero no se recomienda el uso de estos fármacos individualmente.⁶⁰

ANTITROMBÓTICOS

Existe una gran variedad de antitrombóticos, los cuales se dividen en: anticoagulantes orales, heparinas, inhibidores del factor Xa (indirectos- Fondaparinux), inhibidores directos de la trombina, antiplaquetarios y trombolíticos.

Las heparinas son el grupo de antitrombóticos mencionados en múltiples estudios que han demostrado una mejor eficacia en el tratamiento para pacientes infectados por SARS-CoV-2.^{61,62}

Heparinas

Heparina no fraccionada (HNF): ésta, junto con las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), son las de elección si se requiere un efecto anticoagulante rápido. Su uso es intrahospitalario, siendo su mecanismo de acción la unión a la antitrombina mediante un pentasacárido, que acelera más de mil veces su capacidad para inactivar los factores IIa y Xa. Esta heparina tiene una disponibilidad muy variable, vida media corta y efectos variables en cada paciente. Su monitoreo es mediante la medición de TTPa con rangos de 1.5 a 2.5 veces el del control, así el riesgo de sangrado está directamente relacionado con la dosis administrada.⁶³

Heparina de bajo peso molecular (HBPM): entre ellas se encuentra la enoxaparina. Son un grupo heterogéneo de sustancias obtenidas de la HNF y cuyo efecto depende, igualmente, de su unión a la antitrombina, teniendo más capacidad de inhibir al factor Xa. Como ventajas muestra una mayor biodisponibilidad, una vida media más larga, un efecto antitrombótico más eficaz y mayor seguridad con menos efectos secundarios. Se administra dos veces al día y no requiere de exámenes de laboratorio para su control.⁶⁴

Es importante mencionar que dependiendo si el paciente se encuentra hospitalizado y es considerado un caso moderado, se pueden administrar dosis profilácticas de enoxaparina 40 mg cada 24 horas vía subcutánea (SC) en pacientes sin factores de riesgo para trombosis, 1 mg/kg cada 24 horas vía SC en pacientes con factores de riesgo de trombosis; mientras que en casos graves se administra dosis terapéutica 1 mg/kg cada 12 horas vía SC en fase aguda y 1.5 mg/kg cada 24 horas vía SC para dosis de mantenimiento.⁶⁴

TRATAMIENTOS CON ANTICUERPOS CONTRA SARS-CoV-2

La mayor parte de pacientes con COVID-19 producen anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 approxima-

damente 10 días posterior a la aparición de la enfermedad, y se observan niveles de anticuerpos más elevados en aquellos pacientes que desarrollan enfermedad grave.³⁴

Por lo que se han realizado estudios e investigaciones de posibles terapias contra el virus SARS-CoV-2 a través de productos que generen anticuerpos específicos contra el virus (*Figura 3*). La actividad neutralizante del plasma de los pacientes con COVID-19 se correlacionó con la magnitud de las respuestas de los anticuerpos a las proteínas S y N del virión del SARS-CoV-2, sin embargo, no demostraron disminución en la mortalidad. Los anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína S tienen el potencial de prevenir la infección por SARS-CoV-2, así como aliviar los síntomas y limitar la progresión de la enfermedad grave en pacientes con COVID-19 de leve a moderada, especialmente en aquellos que aún no han desarrollado una respuesta endógena de anticuerpos.³⁴

Plasma de pacientes convalecientes

Se refiere a productos plasmáticos de pacientes recuperados de COVID-19 que contienen anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2 para ser administrados en pacientes hospitalizados para provocar la supresión del virus y modificar la respuesta inflamatoria.³⁴

Este tipo de tratamiento no ha mostrado resultados a favor de su uso como terapia contra la COVID-19; por lo tanto, los ensayos RECOVERY finalizaron en enero del 2021, debido a que no mostraron evidencia significativa en la disminución de la mortalidad a los 28 días tras su empleo y con una eficacia de 18% similar a la atención médica común.

Un estudio realizado en Argentina con 160 pacientes adultos mayores demostró que la administración de títulos altos de anticuerpos neutralizantes de pacientes recuperados de la enfermedad a pacientes adultos mayores con enfermedad leve/moderada redujo la progresión de la enfermedad por COVID-19;⁶⁵ sin embargo, su uso aún se encuentra limitado para fines de investigación.

Anticuerpos monoclonales

Como su nombre lo indica, son anticuerpos monoclonales neutralizantes que se unen a diferentes epítopos del dominio del receptor de la proteína S del SARS-CoV-2. Su empleo ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de emergencia en pacientes con COVID-19 leve o moderado, no hospitalizados y sin uso de oxígeno, tanto pacientes adultos y pediátricos, con edad mínima de 12 años y al menos 40 kg de peso corporal.^{34,66} La combinación de estos anticuerpos monoclonales ha mostrado reducir la progresión de la enfermedad a estadios graves que requie-

ren uso de oxígeno suplementario y/u hospitalización. Se han utilizado varias combinaciones, entre las que destacan:

1. Bamlanivimab más etesevimab (700/1,400 mg)⁶⁶
2. Casirivimab más imdevimab (1,200/1,200 mg)

Entre los efectos adversos más frecuentes destacan náuseas, diarrea, cefalea, prurito, *rash*, fiebre e hipersensibilidad al medicamento.³⁴

En caso de recibir este tipo de terapia, la vacunación contra el virus SARS-CoV-2 deberá ser diferida a 90 días posterior a uso de anticuerpos monoclonales.³⁴

Inmunoglobulinas

Consisten en preparaciones concentradas de anticuerpos derivados del plasma obtenido de distintos individuos que se han recuperado de la COVID-19, que podría suprimir la actividad del virus y modificar la respuesta inflamatoria.³⁴ El uso de inmunoglobulinas específicas para otras infecciones virales ha demostrado ser segura y eficaz; sin embargo, actualmente no hay datos clínicos sobre el uso de éstas para la COVID-19. Los riesgos potenciales en la aplicación de estas preparaciones pueden incluir reacciones transfusionales (reacciones febriles, hipotensivas, hemolíticas, infecciosas, entre otras) o la potenciación de la infección dependiente de los anticuerpos.³⁴

SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS

Vitamina D

Previenen las infecciones respiratorias en personas de diferentes edades,⁶⁷⁻⁶⁹ particularmente en aquellas con deficiencias previas de vitamina D, por medio de la producción de defensinas y catelicidinas, así como incrementar las concentraciones de citocinas antiinflamatorias.⁷⁰ Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento con vitamina D y pacientes infectados por SARS-CoV-2, no muestran mejoría en el pronóstico o la prevención contra este mismo.⁷¹

Vitamina C

Previene el resfriado común, principalmente en aquellas personas bajo estrés físico extremo, reduciendo la duración y aliviando los síntomas.⁷²⁻⁷⁴ Ha demostrado la disminución del estado de gravedad en pacientes infectados con SARS-CoV-2, reflejado en la disminución de la duración de la sintomatología,⁷⁵ así como una disminución en la mortalidad en pacientes en estado séptico.⁷⁶

Dosis: 200 mg-2,000 mg/d.⁷⁶

Zinc

Disminuye el estado de gravedad de los pacientes con la reducción en los días de recuperación.⁷⁵ Se propuso que inhibe la replicación de varios virus, entre ellos influenza y el SARS-CoV-2,⁷⁸ y se ha asociado a la reducción de la mortalidad en tratamiento conjunto con hidroxicloroquina.⁷⁹

Dosis: 6.8-9.5 mg.⁷⁶

CONCLUSIONES

El conocimiento de las distintas dianas y terapias farmacológicas para el manejo de pacientes con COVID-19 resulta de vital importancia para el personal médico. El uso y desuso de algunos fármacos es un proceso en constante cambio a lo largo del control de la pandemia por el virus SARS-CoV-2 en las diferentes regiones del mundo. Sin embargo, la OMS ha aceptado varios tratamientos, siendo la dexametasona el estándar del tratamiento en pacientes con enfermedad moderada/severa. La OMS, la FDA y otras organizaciones han aprobado otros medicamentos para la evitar la progresión de la enfermedad y reducir la mortalidad, como es el uso combinado de remdesivir/baricitinib, anticuerpos monoclonales como bamlanivimab/etesevimab, oxígeno suplementario, la adopción de la posición prona del paciente y el uso de heparinas según la presencia de comorbilidades asociadas. Se debe tener especial cuidado y vigilancia en los efectos adversos de cada medicamento, valorando la respuesta a cada uno de ellos para la adecuada recuperación y alta del paciente del medio hospitalario.

Conflictos de intereses: Declaramos que ninguno de los autores presenta conflictos de intereses.

REFERENCIAS

1. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19 (3): 155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6.
2. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203 (2): 631-637. doi: 10.1002/path.1570.
3. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens.* 2020; 9 (3): 231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
4. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS et al. Cytokine storm in COVID-19-immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM consortium position paper. *Front Immunol.* 2020; 11: 1648. doi: 10.3389/fimmu.2020.01648.
5. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. In: Hirsch MS, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2020 [Modificado 23 de abril de 2021; consultado 25 de abril de 2021]. Available in: <https://www.uptodate.com>

6. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (18): 1757-1766. doi: 10.1056/NEJMcp2009249.
7. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA.* 2020; 323 (22): 2329-2330. doi: 10.1001/jama.2020.6825.
8. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 377 (6): 562-572. doi: 10.1056/NEJMra1608077.
9. Barrot L, Asfar P, Mauny F, Winiszewski H, Montini F, Badie J et al. Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2020; 382 (11): 999-1008. doi: 10.1056/NEJMoa1916431.
10. Montejo JC, García de Lorenzo A, Marco P, Ortiz C. *Manual de medicina intensiva.* 5a ed. Barcelona: Elsevier; 2017.
11. OPS. *Algoritmo de manejo de pacientes con sospecha de infección por COVID-19 en el primer nivel de atención y en zonas remotas de la Región de las Américas.* Organización Panamericana de la Salud, 2020. [Acceso 28 de abril de 2021] Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52501/OPSIMSEIHCovid-19200012_spa.pdf?sequence=6&isAllowed=y
12. Mascleas JR, Pérez-Terán P, Roca O. The role of high flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Med Intensiva.* 2015; 39 (8): 505-515. doi: 10.1016/j.medin.2015.05.009.
13. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2018; 36 (2): 226-233. doi: 10.1016/j.ajem.2017.07.083.
14. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015; 372 (23): 2185-2196. doi: 10.1056/NEJMoa1503326.
15. Kapil S, Wilson JC. Mechanical ventilation in hypoxic respiratory failure. *Emerg Med Clin North Am.* 2019; 37 (3): 431-444. doi: 10.1016/j.emc.2019.04.005.
16. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ et al. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195 (9): 1253-1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST.
17. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carco F, Landoni G et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the Intensive Care Unit. *JAMA.* 2020; 323 (22): 2338-2340. doi: 10.1001/jama.2020.7861.
18. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368 (23): 2159-2168. doi: 10.1056/NEJMoa1214103.
19. World Health Organization. *Clinical management clinical management: living guidance COVID-19.* World Health Organization; 2021.
20. Bednarczyk JM, Fridfinsson JA, Kumar A, Blanchard L, Rabbani R, Bell D et al. Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2017; 45 (9): 1538-1545. doi: 10.1097/CCM.0000000000002554.
21. Brown RM, Wang L, Coston TD, Krishnan NI, Casey JD, Wanderer JP et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (12): 1487-1495. doi: 10.1164/rccm.201903-0557OC.
22. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7): 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
23. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18 (5): 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
24. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med.* 2020; 383 (19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
25. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (19): 1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa201530.
26. Interleukin-6 Inhibitors. COVID-19 treatment guidelines. 2021. Available in: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interleukin-6-inhibitors/>
27. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (24): 2333-2344. doi: 10.1056/NEJMoa2028836.
28. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324 (13): 1330-1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023.
29. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; 324 (13): 1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021.
30. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (24): 2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
31. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med.* 2020; 383 (19): 1813-1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
32. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R et al. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (19): 1827-1837. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
33. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
34. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2021. [Consult Apr 27 2021] Available in: www.covid19treatmentguidelines.nih.gov
35. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020; 396 (10259): 1345-1352. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4.
36. Mitja O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine for prevention of Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384 (5): 417-427. doi: 10.1056/NEJMoa2021801.
37. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383 (21): 2041-2052. doi: 10.1056/NEJMoa2019014.
38. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021; 397 (10274): 605-612. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00149-5.
39. PRINCIPLE Trial Collaborative Group. Azithromycin for community treatment of suspected COVID-19 in people at increased risk of an adverse clinical course in the UK (PRINCIPLE): a randomised,

- controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet*. 2021; 397 (10279): 1063-1074. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00461-X.
40. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 377 (6): 562-572. doi: 10.1056/NEJMra1608077.
 41. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384 (8): 693-704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
 42. Rosas IO, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384 (16): 1503-1516. doi: 10.1056/NEJMoa2028700.
 43. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021; 384 (16): 1491-1502. doi: 10.1056/NEJMoa2100433.
 44. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med*. 2021; 384 (1): 20-30. doi: 10.1056/NEJMoa2030340.
 45. van Echteld I, Wechalekar MD, Schlesinger N, Buchbinder R, Aletaha D. Colchicine for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (8): CD006190. doi: 10.1002/14651858.CD006190.pub2.
 46. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH et al. Efficacy of colchicine in non-hospitalized patients with COVID-19. The preprint server for health service. *medRxiv*. 2021. Available in: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>
 47. Colchicina (Colcrys) [prospecto]. Administración de Alimentos y Medicamentos. 2012. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/022352s017lbl.pdf
 48. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, Beiter RM, Eccles JD, Woodfolk JA et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRES1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019; 11 (478): eaau5266. doi: 10.1126/scitranslmed.aau5266.
 49. Seftel D, Boulware DR. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8 (2): ofab050. doi: 10.1093/ofid/ofab050.
 50. Lenze Ej, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2020; 324 (22): 2292-2300. doi: 10.1001/jama.2020.22760.
 51. Zhou Q, MacArthur MR, He X, Wei X, Zarin P, Hanna BS et al. Interferon- α 2b Treatment for COVID-19 is associated with improvements in lung abnormalities. *Viruses*. 2020; 13 (1): 44. doi: 10.3390/v13010044.
 52. Davoudi-Monfareed E, Rahmani H, Khalili H, Hajiabdolbaghi M, Salehi M, Abbasian L et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of interferon β -1a in treatment of severe COVID-19. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (9): e01061-20. doi: 10.1128/AAC.01061-20.
 53. COVID-19 Treatment Guidelines. Interferons. 2020. Available in: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/interferons/>
 54. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat C, Lazareth I et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2 (7): e393-e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8.
 55. Barkas F, Ntekouan SF, Kosmidou M, Liberopoulos E, Liontos A, Milionis H. Anakinra in hospitalized non-intubated patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; keab447. doi: 10.1093/rheumatology/keab447.
 56. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, Wang Q, Li T, Liu Z et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020; 214: 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
 57. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J*. 2014; 462 (1): 1-13. doi: 10.1042/BJ20140712.
 58. Bousouk E, Montazeri Alibadi H. "Do we know jack" about Jak? A closer look at JAK/STAT signaling pathway. *Front Oncol*. 2018; 8: 287. doi: 10.3389/fonc.2018.00287.
 59. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr*. 2008; 87 (3): 517-533. doi: 10.1093/ajcn/87.3.517.
 60. COVID-19 Treatment Guidelines. Kinase inhibitors. 2021. Available in: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immunomodulators/kinase-inhibitors/>
 61. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020; 158 (3): 1143-1163. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.559.
 62. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020; 18 (7): 1743-1746. doi: 10.1111/jth.14869.
 63. Mammen EF. Current development in antithrombotic therapy. *Semin Thromb Hemost*. 2004; 30 (6): 605-607. Available in: <https://doi.org/10.1055/s-2004-861501>
 64. SETH. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. 2020. Disponible en: <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>
 65. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med*. 2021; 384 (7): 610-618. doi: 10.1056/NEJMoa2033700.
 66. Lilly Investors. Lilly's bamlanivimab and etesevimab together reduced hospitalizations and death in phase 3 trial for early COVID-19. 2021. Available in: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lillys-bamlanivimab-and-etesevimab-together-reduced>
 67. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G et al. S102 Vitamin d supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Thorax*. 2016; 71 (Suppl 3): A60.2-A61. Available in: doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209333.108
 68. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012; 3 (4): 300-303. doi: 10.4103/0976-500X.103685.
 69. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2015; 114 (7): 1026-1034. doi: 10.1017/S000711451500207X.
 70. Bonvecchio A, Pacheco S, Irizarry L, Herrera M, Tijerina M, Bernal J et al. Recomendaciones de micronutrientes para grupos vulnerables en contexto de desnutrición, durante la pandemia de COVID-19 en Latinoamérica. *Arch Latinoam Nutr*. 2019; 69: 259-273.
 71. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC et al. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021; 325 (11): 1053-1060. doi: 10.1001/jama.2020.26848.
 72. Ran L, Zhao W, Wang H, Zhao Y, Bu H. Vitamin C as a supplementary therapy in relieving symptoms of the common cold: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. *Biomed Res Int*. 2020; 2020: 8573742. doi: 10.1155/2020/8573742.

73. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 2013 (1): CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.
74. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients.* 2017; 9 (11): 1211. doi: 10.3390/nu9111211.
75. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: the COVID a to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (2): e210369. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0369.
76. Comité Internacional para la Elaboración de Consensos y Estandarización en Nutriología (CIENUT). Posición de expertos sobre el manejo nutricional del coronavirus COVID-19. Lima: Fondo editorial IIDENUT. 2020. Disponible en: https://cienut.org/comite_internacional/declaraciones/pdf/declaracion2.pdf
77. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 322 (13): 1261-1270. doi: 10.1001/jama.2019.11825.
78. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van Hemert MJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity *in vitro* and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog.* 2010; 6 (11): e1001176. doi: 10.1371/journal.ppat.1001176.
79. Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, Liu M, Lewis A, de Havenon A et al. Treatment with zinc is associated with reduced in-hospital mortality among COVID-19 patients: a multi-center cohort study. *Res Sq.* 2020; rs.3.rs-94509. doi: 10.21203/rs.3.rs-94509/v1.



Efectos a largo plazo de la COVID-19: una revisión de la literatura

Long-term effects of COVID-19: a review of the literature

Deyanira Gutiérrez Bautista,* Edson Erivan Mosqueda Martínez,* Hiram Joaquín Vilchis,* José Antonio Morales Fernández,* Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,* José Enrique Chávez Aguilar,* Ikky Omar Ramírez Velázquez,† Luis Ángel Perón Medina,‡ Zurisadai Raquel García Osorno,‡ Leonardo Martín Vásquez Martínez,* Yazmín Valadez González,* Jorge Baruch Díaz Ramírez,‡ Luis Alberto Cortázar Maldonado,‡ Xcarelt Vite Velázquez,‡ Miguel Leonardo García León,* Patricia Bautista Carbajal,* Antonio Humberto Ángel Ambrocio,* Rosa María Wong Chew *

Citar como: Gutiérrez BD, Mosqueda MEE, Joaquín VH, Morales FJA, Cruz SAX, Chávez AJE et al. Efectos a largo plazo de la COVID-19: una revisión de la literatura. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 421-428. <https://dx.doi.org/10.35366/101741>

Resumen

La COVID-19 tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas durante su curso y se han encontrado al menos 55 efectos a largo plazo que incluyen signos, síntomas y parámetros clínicos. Las etapas clínicas de la enfermedad se dividen en la fase aguda, fase postaguda y síndrome post-COVID-19. Estas fases se caracterizan por el desarrollo de signos y síntomas desde el inicio hasta cuatro semanas, entre cuatro a 12 semanas y más allá de 12 semanas, respectivamente. La prevalencia de signos y síntomas varía desde 35% hasta 94%; en la mayoría de los estudios (80%) predominan la fatiga, tos y disnea. Los potenciales mecanismos fisiopatológicos que explican el desarrollo de los síntomas incluyen la persistencia viral, alteraciones inmunológicas e inflamación, secuelas esperadas de una enfermedad crítica y cambios fisiopatológicos específicos de la enfermedad aguda en cada sistema. Hasta el momento, se desconoce el espectro completo del síndrome post-COVID; a pesar de haber identificado muchos de sus componentes clínicos aún faltan datos para reconocer el tiempo exacto de duración.

Palabras clave: Síndrome COVID postagudo, SARS-CoV-2 secuelas, COVID prolongado, síntomas persistentes, síndrome post-COVID.

Abstract

COVID-19 has a wide spectrum of clinical manifestations, at least 55 long-term effects have been found including signs, symptoms and clinical parameters. The clinical stages of the disease are divided into an acute phase of COVID-19, post-acute phase, and post-COVID-19 syndrome. These phases are characterized by the development of signs and symptoms from the date of onset of symptoms and extend up to 4 weeks, between 4 and 12 weeks and beyond 12 weeks respectively. The prevalence varies from 35% to 94%, prevailing in most studies above 80%, with fatigue, cough and dyspnea being the most prevalent. The pathophysiological mechanisms that explain the development of symptoms include viral persistence, immune alterations and inflammation, expected sequel of critical illness, and specific pathophysiological alteration of acute disease in each system. The complete spectrum of post-COVID syndrome is still unknown, although many of its clinical components have been identified, information is still lacking to recognize the exact moment to determine its duration.

Keywords: Post-acute COVID-19 syndrome, SARS-CoV-2 sequel, long COVID, persistent symptoms, post-COVID syndrome.

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 es el agente etiológico responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) originada en la provincia de Wuhan, China. La enfermedad presenta un amplio espectro de presentación clínica, que va desde la forma asintomática hasta una infección crítica,¹ al día de hoy representa una de las mayores crisis sanitarias de la década.

Hasta el momento, se han identificado al menos 55 efectos a largo plazo, incluidos signos, síntomas, parámetros

* Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas.

† Clínica de atención preventiva del viajero.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia:

Rosa María Wong Chew
Correo electrónico: rmwong@unam.mx

Aceptado: 28-06-2021.

www.medicgraphic.com/actamedica



de laboratorio e imagen (*Tabla 1*); a pesar del exhaustivo trabajo realizado por la comunidad científica, los efectos duraderos de la enfermedad aún no se han logrado dilucidar completamente.^{2,3}

La presente revisión tiene como objetivo describir la información más reciente sobre los efectos a largo plazo de la COVID-19; a su vez, nos ayudará a comprender las manifestaciones postagudas que impactan sobre la salud de los pacientes recuperados, debido a que es de vital importancia para brindar una adecuada atención basada en evidencia.

DEFINICIÓN

El término COVID prolongado (*Long COVID*) fue el primero utilizado por los pacientes para hacer referencia a los síntomas postinfección, donde hubo varios tipos de evidencia para demostrar un curso de enfermedad más larga y compleja que la presentada en los informes iniciales en Wuhan.^{4,5}

Los investigadores han propuesto el término “síndrome de COVID postagudo” como el conjunto de signos y síntomas con una duración de tres semanas después del inicio de las manifestaciones para la etapa postaguda y “COVID crónico” a los que persisten más allá de las 12 semanas.⁶ Si tomamos en cuenta la evolución clínica de la infección y la capacidad replicativa del SARS-CoV-2, ésta sería una definición que puede aplicarse en la práctica clínica.⁷

El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) considera que los términos “crónico” o “persistente” no son apropiados y se prefiere el uso de “síndrome” porque refleja el “funcionamiento conjunto” del multisistema, por lo que propone las siguientes definiciones:⁸

1. COVID-19 agudo: signos y síntomas de COVID-19 hasta por cuatro semanas.
2. COVID-19 sintomático en curso: signos y síntomas de COVID-19 de cuatro a 12 semanas.
3. Síndrome post-COVID-19: signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, que persisten más allá de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo.

En la presente revisión, con base en las publicaciones recientes, proponemos las siguientes definiciones (*Figura 1*):

1. Fase aguda de COVID-19: signos y síntomas de COVID-19 por dos semanas, desde la fecha de inicio de síntomas hasta cuatro semanas en casos moderados-severos.

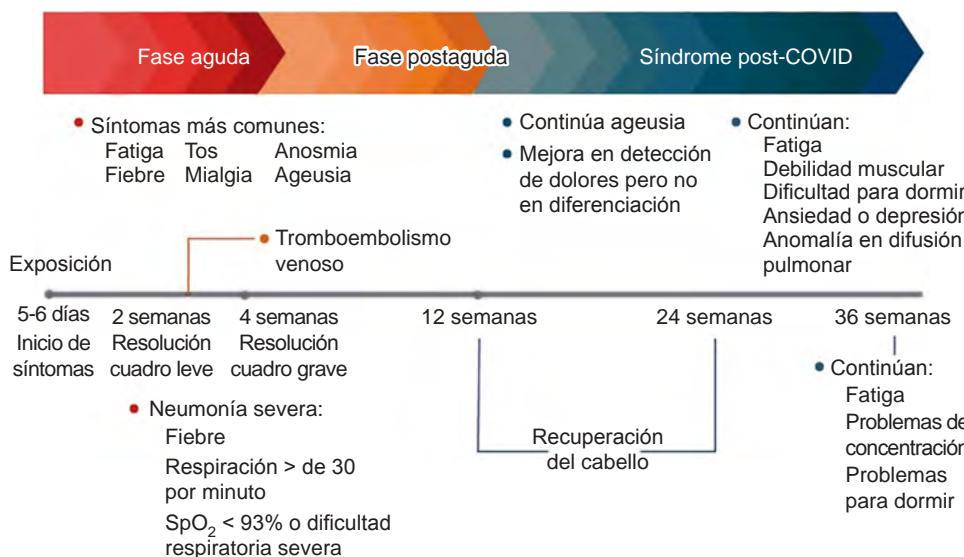
2. Fase postaguda COVID-19: signos y síntomas que se extienden más de cuatro semanas y hasta las 12 semanas del inicio de los síntomas.
3. Síndrome post-COVID-19: signos y síntomas que se extienden más allá de las 12 semanas del inicio de los síntomas.

EPIDEMIOLOGÍA

La base de datos *COVID-19 Research Project Tracker*, desarrollado por el UKCDR & GloPID-R,⁹ menciona que hasta el momento existen 72 proyectos de investigación en curso sobre los efectos a largo plazo de la COVID-19.

Tabla 1: Principales síntomas post-COVID reportados de acuerdo a los diferentes sistemas.

Hematológico	
Aumento del riesgo de eventos tromboembólicos Embolia pulmonar, trombo ventricular izquierdo, oclusión de la arteria central de la retina, trombosis de fistula de diálisis arteriovenosa e ictus isquémico	
Síntomas	
Musculoesqueléticos Dolor articular Dolor muscular Cardiovasculares Dolor de pecho Opresión del pecho Palpitaciones Generales Fatiga Fiebre Dolor Neurológicos Deterioro cognitivo Niebla mental Pérdida de concentración Pérdida de memoria Dolor de cabeza Dificultad para dormir Neuropatía periférica (hormigüeo y entumecimiento) Mareo Delirium (en pacientes adultos mayores) Dificultad para concentrarse Gastrointestinales Dolor abdominal Náusea Diarrea Anorexia y reducción de apetito	Respiratorios Disnea Tos Psicológicos/psiquiátricos Depresión Ansiedad Trastorno de estrés postraumático Oído, nariz y garganta Tinnitus Dolor de oído Garganta seca Pérdida del olfato o anosmia Pérdida del sabor o ageusia Endocrinos Desarrollo de novo o empeoramiento del control de diabetes mellitus, tiroiditis subaguda y desmineralización ósea Dermatológicos Exantema viral Alopecia

**Figura 1:**

Progresión de la infección aguda de SARS-CoV-2 al síndrome post-COVID, la figura muestra las diversas formas de progresión de la infección aguda por SARS-CoV-2 a las categorías propuestas de COVID-19 postaguda y síndrome post-COVID, cada una con los síntomas reportados.^{7,8,13,29,31,37,47-49}

Tenforde demostró que 35% de 274 pacientes sintomáticos no hospitalizados no regresaron a su estado de salud inicial, y los síntomas con mayor persistencia fueron la tos (43%), fatiga (35%) y disnea (29%); la edad avanzada y la presencia de múltiples comorbilidades se asociaron con enfermedad prolongada¹⁰ (*Tabla 2*).

En Reino Unido, el PHOSP-COVID STUDY, un estudio de cohorte longitudinal multicéntrica con 1,077 pacientes, reportó que sólo 28.8% de los pacientes se sintieron completamente recuperados, 20% tenía una nueva discapacidad y 19% experimentó un cambio de ocupación relacionado con la salud. Además, se identificaron factores asociados al desarrollo de síntomas persistentes: sexo femenino, edad entre 50-59 años, etnia blanca, la presencia de dos o más comorbilidades y una enfermedad aguda más grave.¹¹⁻¹³

En el mismo sentido, una cohorte en China con 1,733 pacientes mostró que después de seis meses del alta hospitalaria, 76% de los pacientes desarrollaron síntomas post-COVID-19, los más frecuentes fueron: fatiga (63%), insomnio (26%), alopecia (22%), anosmia (11%), ageusia (9%) y dificultad en la movilidad (7%).¹⁴

En México los estudios son limitados; sin embargo, los resultados son similares a los publicados en la literatura internacional. Un estudio descriptivo observacional realizado en el estado de Puebla con 50 pacientes, determinó que 84% presentó síntomas persistentes como fatiga (84%), cansancio y debilidad (84%), opresión torácica (80%) y tos (60%).¹⁵ Otro estudio de casos y controles llevado a cabo en el estado de Zacatecas con 219 pacientes encontró que existe un riesgo relativo de dos a 33 veces más elevado para desarrollar síntomas persistentes como disnea, náusea y anosmia.¹⁶

En general los síntomas parecen ser más frecuentes en pacientes con una enfermedad inicial grave, no obstante, también se han observado en personas con una infección leve, que no requirieron hospitalización e incluso en adultos jóvenes y niños sin enfermedades crónicas pre-existentes.¹⁷

FISIOPATOLOGÍA

Los probables mecanismos fisiopatológicos que explican el desarrollo de los síntomas a largo plazo son la persistencia viral, alteraciones inmunológicas e inflamación, secuelas esperadas de una enfermedad crítica y cambios fisiopatológicos específicos de la enfermedad aguda en cada sistema¹⁸ (*Figura 2*).

Algunas personas siguen siendo positivas a la PCR del SARS-CoV-2 mediante frotis nasofaríngeos semanas después de la recuperación, también se han encontrado rastros de ARN viral en muestras fecales, esto sugiere una persistencia, replicación y migración del virus. La persistencia del SARS-CoV-2 implica una exposición crónica de superantígenos al hospedero, lo cual conduce a un estado de inflamación sistémica causando alteraciones tisulares locales, diseminadas y con ello síntomas postinfección.¹⁹

En el plasma de pacientes con síntomas postagudos, existen niveles elevados de marcadores de inflamación crónica como IL-17A, factor de células madre (SCF), IL-12p70, IL-1, y de reparación endotelial y angiogénesis, como la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP-1), el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la proteína quimioatractante de monocitos (MCP-1) y el factor de creci-

miento derivado de plaquetas (PDGF-BB) en comparación con los controles sanos.²⁰

Si la enfermedad inicial es severa, es posible que se desarrolle el síndrome postcuidados intensivos, definido como el desarrollo de deficiencias o el agravamiento de las mismas, lo cual empeora el estado de salud física, cognitiva o mental después de una enfermedad crítica y que persiste más allá de la hospitalización por cuidados agudos.^{18,21}

Finalmente, el SARS-CoV-2 utiliza como receptor de entrada a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-

2), expresada en el epitelio respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal, urogenital y sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP),²² lo que lo convierte en el principal mecanismo de lesión en los sistemas.

PULMONAR

Los pacientes con una enfermedad inicial severa tienen mayor riesgo de complicaciones pulmonares a largo plazo, las cuales incluyen deterioro persistente de la difusión y

Tabla 2: Hallazgos de los estudios principales alrededor del mundo.

Estudios de prevalencia de síntomas en COVID-19					
Lugar	México, Puebla (%)	Reino Unido (%)	Wuhan, China (%)	EUA (%)	Italia (%)
Número de participantes	50	1,077	1,733	292	143
Características iniciales					
Edad		58 ± 13 años	47 años (IQR 0-65 años)	42.5 años (IQR 31-54 años)	56.5 años (19-84 años)
Sexo (%)					
Masculino	70	64.3	52		
Femenino	30	35.7	48		
Tiempo de seguimiento	30 y 60 días del inicio de los síntomas	Entre 2 y 7 meses del inicio de los síntomas	175-199 días	14-21 días posteriores a RT-PCR positiva	60,3 días (DE, 13,6) posterior a la aparición de síntomas
Características de COVID agudo					
Neumonía	56				72.7
Requerimiento de oxígeno		35.1	68		53.8
CIPAP o BIPAP	40	17.2	6		14.7
Ventilación mecánica invasiva		26.7	1		4.9
Comorbilidades					55.9
1 Comorbilidad	84	20.6		21.0	
≥ 2 Comorbilidades		50.1		30.6	
Síntomas persistentes	84	92.6	76	35.0	82.0
Fatiga	16	96.0	63	71.0	53.1
Cansancio o debilidad	84				
Disnea	50	94.0		29.0	43.4
Dolor articular	50		9		27.3
Opresión torácica	40		5		21.7
Tos	60			61.0	18.0
Anosmia	40		11		17.5
Disgeusia	42		7		
Cefalea	75		2	61.0	10.0
Expectoración	52				8.0
Anorexia	50		8		5.0
Odinofagia	25		4		
Diarrea	10		5		2.0
Diaforesis	10				
Ansiedad o depresión		95.7	23		
Estrés postraumático		95.6			
Dificultad para dormir			26		
Erupción cutánea			3		
Alopecia			22		
Palpitaciones			9		
Disfunción cognitiva					
Malestar postesfuerzo					

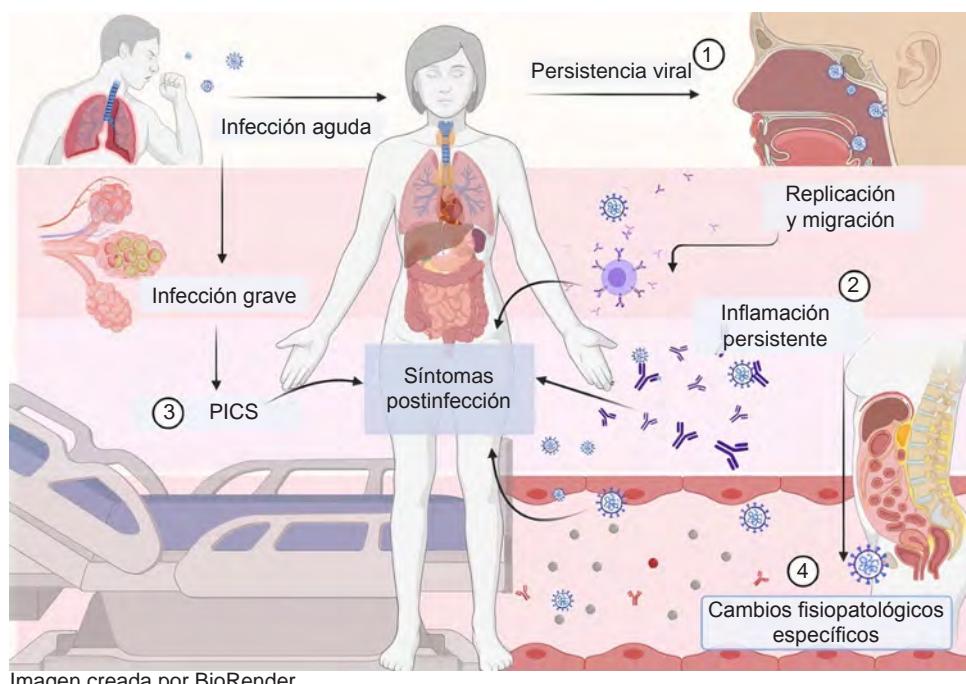


Figura 2: Mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo de síntomas post-COVID. 1. La persistencia viral encontrada en las pruebas PCR indican replicación viral lo que puede generar una respuesta inflamatoria persistente propiciando el desarrollo de síntomas. 2. Se ha encontrado niveles elevados de citocinas inflamatorias y angiogénicas, originando potencialmente síntomas post-COVID. 3. Los cambios fisiopatológicos por COVID-19 causan alteraciones estructurales que pueden originar síntomas post-COVID específicos de cada sistema y persistencia de la respuesta inflamatoria. 4. COVID-19 severo como enfermedad inicial implica el uso de medidas de soporte invasiva, lo que puede llegar a desarrollar PICS, con persistencia de síntomas más allá de la enfermedad crítica.^{15,18-20}

anomalías pulmonares radiográficas como fibrosis pulmonar.¹⁴ Hasta 30-50% de los sobrevivientes de COVID-19 experimentan disnea y tos persistentes durante dos a tres meses.²³

Los hallazgos histopatológicos muestran un engrosamiento de la pared alveolar, infiltración de células mononucleares, macrófagos y endotelitis en los espacios aéreos.²⁴ Se cree que el desarrollo de fibrosis pulmonar acelerada después de la resolución de la infección activa es por citocinas como la IL-6 y el factor de crecimiento transformante beta (TGF-B).¹⁸ También se produce un edema pulmonar que llena los espacios alveolares con la formación de membranas hialinas, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Es posible ver este edema e infiltrado en estudios de imagen como opacidades en vidrio despolido.¹⁴

GASTROINTESTINAL

Los síntomas gastrointestinales post-COVID como anorexia, náuseas, reflujo gastroesofágico y diarrea se deben a la infiltración de la lámina propia de células plasmáticas y linfocitos, lo que genera edema en el estómago, duodeno y

recto, aumento de los niveles de calprotectina fecal, niveles fecales altos de IL-8 y bajos de IL-10, y disbiosis.²⁵ También hay expresión elevada de la ECA-2 en tejido hepático y vías biliares, lo que causa elevación de enzimas hepáticas, hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia.²⁶

NEUROPSIQUIÁTRICO

La expresión de la ECA-2 en las células endoteliales del cerebro permite que el virus dañe directamente la barrera hematoencefálica (BHE), la respuesta inflamatoria también puede causar cambios en la función de dicha barrera, además, el SARS-CoV-2 puede entrar en el cerebro por transferencia transináptica por los canales del nervio óptico y olfatorio.²⁷

Recientemente se ha propuesto que las células inmunitarias pueden funcionar como un “caballo de Troya”, para que así el virus pueda atravesar la BHE, dado que los monocitos, células dendríticas y granulocitos expresan en gran medida la ECA-2, por lo que el virus puede ingresar a su citoplasma y migrar a otras ubicaciones como el SNC; esto podría explicar la aparición de secuelas neurológicas

a largo plazo^{27,28} que, al menos, 23% de los pacientes reportan, tales como ansiedad, depresión y dificultad para dormir hasta por seis meses.¹⁴

FATIGA

Su prevalencia fue de 52.3% de los pacientes de un total de 128 a las 10 semanas después del inicio de síntomas de la enfermedad aguda, independientemente de la gravedad de la enfermedad inicial.²⁸

El daño a las neuronas sensoriales olfativas provoca una reducción del flujo de salida de líquido cefalorraquídeo a través de la placa cribiforme,^{29,30} causando una congestión del sistema linfático, el cual promueve la eliminación de metabolitos del SNC, facilita la distribución de glucosa, lípidos, aminoácidos, factores de crecimiento y neuromoduladores.³¹

SISTEMA OLFACTIVO

Con la COVID-19, en el epitelio olfatorio, los leucocitos infiltrantes secretan una variedad de citocinas proinflamatorias que pueden afectar las neuronas receptoras olfativas y el nicho de las células madre, alterando tanto las respuestas odoríferas como la capacidad de regeneración.³²

En un estudio de seguimiento se evaluó la función olfativa mediante Sniffin Sticks, incluyendo el umbral olfativo. La discriminación e identificación de distintos odorantes se observó que a los dos meses posteriores al inicio de la sintomatología, 27 de 30 personas tuvieron mejoría en el umbral de detección de olores, pero no hubo una mejoría significativa en la capacidad para identificarlos.³³

DERMATOLÓGICO

Los reportes de lesiones dermatológicas en diferentes grupos de edad, principalmente en niños de quienes se pensaba que eran asintomáticos a la enfermedad, son cada vez más comunes. Las dermatosis reportadas incluyen: lesiones similares a la varicela y sabañones, causados por una lesión viral directa por la expresión de ACE-2 en queratinocitos, glándulas ecrinas y el endotelio, el exantema morbiliforme secundario a vasculitis linfocítica en respuesta a las partículas virales en capilares de la piel y lesiones vasculares como *livedo reticularis*, púrpura retiforme y lesiones necróticas ocasionadas por el daño a los capilares de la piel. Aunque no se ha comprobado, se cree que el SARS-CoV-2 ocasiona activación de basófilos y mastocitos provocando urticaria.³⁴

Además, el folículo piloso responde a la infección y eventos estresantes con eflujo anágeno distrófico o eflujo telógeno, dependiendo de su intensidad, causando alope-

cia que se presenta tres meses después de la infección con una duración aproximada de seis meses.^{35,36}

CARDIOVASCULAR

Los virus causan inflamación pericárdica por mecanismos citotóxicos directos o inmunomediados, desarrollando pericarditis, derrame pericárdico y taponamiento, aunque el mecanismo exacto aún no se ha descrito,³⁷ se ha logrado aislar el SARS-CoV-2 en líquido pericárdico de pacientes infectados.³⁸

A su vez, en el sistema cardiovascular, los niveles elevados de ECA-2 permiten la invasión viral directa, asimismo, la respuesta inmunológica y citocinas causan una inflamación del músculo cardíaco, interfiriendo con el sistema de conducción y con la capacidad de bombeo del corazón,³⁹ lo que da lugar a arritmias y paro cardíaco.

REPRODUCTIVO FEMENINO

La infección por SARS-CoV-2 representa una gran amenaza para las mujeres embarazadas y los fetos, debido a que causa partos prematuros, sufrimiento fetal, ruptura prematura de membranas y cesárea.⁴⁰ La ECA-2 se expresa en el ovario induciendo la secreción de esteroides, el desarrollo de folículos y maduración de ovocitos, contribuyendo a la atresia folicular y a la progresión del cuerpo lúteo, por lo tanto, el ovario y el ovocito podrían ser objetivos potenciales del SARS-CoV-2. La arquitectura del tejido se modifica con cada renovación del ciclo menstrual, las consecuencias de la infección por SARS-CoV-2 podrían reiniciarse de un ciclo a otro, como lo son los trastornos menstruales y problemas en la fertilidad.⁴¹

REPRODUCTIVO MASCULINO

En un estudio reciente se analizó el semen de nueve pacientes hospitalizados con COVID-19 y se encontró que 39.1% cumplían con criterios de oligozoospermia.⁴² La expresión de la ECA-2 y TMPRSS2 en espermatogonias, células de Leydig y células de Sertoli hacen posible que el SARS-CoV-2 invada los testículos. El deterioro de las células interfiere con la liberación de testosterona y aumento de LH, alterando la producción de esperma. Las citocinas proinflamatorias liberadas inducen una respuesta inflamatoria local causando orquitis e inflamación sistémica,^{43,44} causando fiebre persistente que afecta a los espermatozoides en su morfología, motilidad y ADN.⁴⁵ Un estudio reportó niveles de testosterona normales, disminución de la relación Testosterona/LH, disminución de la relación FSH/LH, sin embargo, no se ha demostrado causalidad.⁴³

HEMATOLÓGICO

A 163 pacientes hospitalizados por COVID-19 se dio seguimiento posterior al alta y la incidencia acumulada de trombosis fue de 2.5% a los 30 días, incluyendo embolia pulmonar segmentaria, trombo intracardíaco, fistula arteriovenosa trombosada e ictus isquémico, la mediana de duración de estos eventos es de 23 días después del alta.⁴⁶

La endotelitis por COVID-19 podría explicar la alteración de la microcirculación en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas en pacientes con COVID-19. Durante la activación inflamatoria o la apoptosis, las células endoteliales se vuelven procoagulantes y liberan microvesículas que pueden afectar la función de células diana.^{47,48}

En el pulmón se producen áreas vasculares de microinfartos de 3-5 mm, lo que afecta de forma directa a la perfusión, comprometiendo a todos los órganos del cuerpo.⁴⁹

MUSCULOESQUELÉTICO

La expresión de la ECA-2 en las células del sistema nervioso periférico (SNP) y músculo liso, así como la TMPRSS2 en las células del músculo esquelético y la membrana sinovial, permiten la entrada del SARS-CoV-2, una vez infectadas, hay replicación viral, muerte celular, respuesta inmune alterada y liberación de citocinas proinflamatorias que inducen proteólisis de las fibras musculares, evitan su proliferación y diferenciación mientras aumentan la proliferación de fibroblastos musculares, provocando debilidad muscular y atrofia, también inducen la liberación de prostaglandina E2, mediador álgico conocido que actúa sobre los receptores periféricos causando mialgias y artralgias.⁵⁰⁻⁵³

SISTEMA ENDOCRINO

La lesión pancreática en la COVID-19 es causada por daño viral directo por la expresión de ECA-2 y TMPRSS2, inflamación sistémica y local, y toxicidad por fármacos.⁵⁴ En la lesión del páncreas exocrino hay aumento en los niveles de amilasa y/o lipasa en 1-2 y 17% de los pacientes no graves y graves, respectivamente.⁵⁵

El tropismo viral hacia las células β-pancreáticas, secundario a la expresión de otros receptores de entrada como el receptor 1 de transferrina (TFRC) y la neuropilina-1 (NRP1), ocasiona lipomatosis, fibrosis y autolisis, lo que explica el desarrollo de trastornos hiperglucémicos y diabetes en pacientes con COVID-19.⁵⁶

CONCLUSIONES

Los síntomas postagudos de la COVID-19 se han reportado cada vez más conforme avanza la pandemia. En esta revisión

de la literatura existente, hemos propuesto una definición en el tiempo de los síntomas, su fisiopatología general y efectos sistémicos. Actualmente, se desconoce el espectro completo de duración y gravedad del COVID-19 postagudo. Es necesario que las próximas investigaciones permitan caracterizarlos en tiempo e identificar sus manifestaciones clínicas, serología e imagen, permitiéndonos una mejor comprensión de la enfermedad y buscar tratamientos de manera oportuna.

Se espera que muchos pacientes con COVID-19 prolongado se recuperen sin ayuda de un médico especialista; sin embargo, el médico de primer contacto tendrá que estar capacitado para reconocer, documentar, investigar y controlar los síntomas, incluyendo los de nueva aparición y dar seguimiento a las secuelas graves de la enfermedad. El sistema sanitario y hospitales tendrán que considerar capacitar a los trabajadores de la salud para el manejo integral del paciente post-COVID, desarrollando estrategias de atención o incluso clínicas específicas para su manejo, jugando un papel importante el Área de Rehabilitación.

REFERENCIAS

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines: National Institutes of Health*; 2021.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebollo P, Cuapio A et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
3. World Health Organization. *WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard*. [Online]. Available in: <https://covid19.who.int/>
4. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021; 268 (2021): 113426.
5. Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature*. 2020; 585 (7825): 339-341.
6. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026
7. Centers for Disease Control and Prevention. *Duration of isolation and precautions for adults with COVID-19*. 2020.
8. NICE panel expert. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. 2020. ISBN 978-1-4731-3943-5.
9. Norton A, Bucher A, Antonio E, Advani N, Grund H, Mburu S et al. Living mapping review for COVID-19 funded research projects. Ukcdrorguk. 2021.
10. Tenforde M, Kim S, Lindsell C, Billig Rose E, Shapiro N, Files D et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network-United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (30): 993-998.
11. Evans R, McAuley H, Harrison E, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M et al. Physical, cognitive and mental health impacts of COVID-19 following hospitalization-a multi-centre prospective cohort study. *medRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.22.21254057>
12. NIHR Themed Review: *Living with Covid19 - Second review*. NIHR; 2021, última actualización 16 Mar 2021.
13. Karlsson A, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Sci Immunol*. 2020; 5 (53): eabe8063.
14. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220-232.

15. Herrera-García JC, Arellano-Montellano EI, Juárez-González LI et al. Persistencia de síntomas en pacientes después de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en un Hospital de Tercer Nivel de Puebla, México. *Med Int Mex.* 2020; 36 (6): 789-793.
16. Galván-Tejada C, Herrera-García C, Godina-González S, Villagrana-Bañuelos K, Amaro J, Herrera-García K et al. Persistence of COVID-19 symptoms after recovery in mexican population. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17 (24): 9367.
17. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer A, O'Kelly B et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18 (6): 997-1003.
18. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M, McGroder C, Stevens J et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine.* 2021; 27: 601-615.
19. Jacobs JJL. Persistent SARS-2 infections contribute to long COVID-19. *Med Hypotheses.* 2021; 149: 110538.
20. Ong S, Fong S, Young B, Chan Y, Lee B, Amrun S et al. Persistent symptoms and association with inflammatory cytokine signatures in recovered COVID-19 patients. *Open Forum Infectious Diseases.* 2021; 8 (6): ofab156.
21. Smith E, Lee A, Smith J, Thiele A, Zeleznik H, Ohtake P. COVID-19 and post-intensive care syndrome: community-based care for ICU survivors. *Home Health Care Management & Practice.* 2020; 33: 117-124.
22. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne).* 2020; 7: 594495.
23. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 271-280.e8.
24. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (4): 420-422.
25. Schmulson M, Ghoshal UC, Barbara G. Managing the Inevitable Surge of Post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116 (1): 4-7.
26. Fierro N. COVID-19 and the liver: what do we know after six months of the pandemic? *Ann Hepatol.* 2020; 19 (6): 590-591.
27. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16 (11): 636-644.
28. Abassi Z, Kraney Y, Karram T, Heyman S. The lung macrophage in SARS-CoV-2 infection: a friend or a foe? *Front Immunol.* 2020; 11: 1312.
29. Townsend L, Dyer A, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLOS ONE.* 2020; 15: e0240784.
30. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses.* 2021; 146: 110469.
31. Breslin J, Yang Y, Scallan J, Sweat R, Adderley S, Murfee W. Lymphatic vessel network structure and physiology. *Compr Physiol.* 2018; 9 (1): 207-299.
32. Cooper K, Brann D, Farruggia M, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T et al. COVID-19 and the chemical senses: supporting players take center stage. *Neuron.* 2020; 107 (2): 219-233.
33. Iannuzzi L, Salzo A, Angarano G, Palmieri V, Portincasa P, Saracino A et al. Gaining back what is lost: recovering the sense of smell in mild to moderate patients after COVID-19. *Chem Senses.* 2020; 45: 875-881.
34. Rongioletti F, Ferrelí C, Sena P, Caputo V, Atzori L. Clinicopathologic correlations of COVID-19-related cutaneous manifestations with special emphasis on histopathologic patterns. *Clin Dermatol.* 2021; 39 (1): 149-162.
35. Turkmen D, Altunisik N, Sener S, Colak C. Evaluation of the effects of COVID-19 pandemic on hair diseases through a web-based questionnaire. *Dermatol Ther.* 2020; 33 (6): e13923.
36. Trueb RM, Dutra Rezende H, Gavazzoni Dias MFR. What can the hair tell us about COVID-19? *Exp Dermatol.* 2020; 30 (2): 288-290.
37. Osman W, Ahmed A, Elawad O, Albashir A. A case of acute pericarditis and subsequent pericardial effusion in COVID-19 patient: a case report. *Authorea.* 2020.
38. Blagojevic NR, Bosnjakovic D, Vukomanovic V, Arsenovic S, Lazic JS, Tadic M. Acute pericarditis and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Case report. *Int J Infect Dis.* 2020; 101: 180-182.
39. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020; 38 (7): 1504-1507.
40. Jing Y, Run-Qian L, Hao-Ran W, Hao-Ran C, Ya-Bin L, Yang G et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system. *Mol Hum Reprod.* 2020; 26: 367-373.
41. Henarejos-Castillo I, Sebastian-Leon P, Devesa-Peiro A, Pellicer A, Diaz-Gimeno P. SARS-CoV-2 infection risk assessment in the endometrium: viral infection-related gene expression across the menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2020; 114 (2): 223-232.
42. Li H, Xiao X, Zhang J, Zafar M, Wu C, Long Y et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2020; 28: 100604.
43. Batiba O, Al-Deeb T, Al-Zoubi E, Alsharu E. Impact of COVID-19 and other viruses on reproductive health. *Andrologia.* 2020; 52 (9): e13791.
44. Verma S, Saksena S, Sadri-Ardekani H. ACE2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis. *Biol Reprod.* 2020; 103 (3): 449-451.
45. Tian Y, Zhou LQ. Evaluating the impact of COVID-19 on male reproduction. *Reproduction.* 2021; 161 (2): R37-R44.
46. Kruger-Genge A, Blocki A, Franke RP, Jung F. Vascular endothelial cell biology: an update. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (8): 4411.
47. Tee A, Wong A, Yusuf G, Rao D, Sidhu P. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the lung reveals multiple areas of microthrombi in a COVID-19 patient. *Intensive Care Med.* 2020; 18: 1-3.
48. Vítková V, Zivný J, Janota J. Endothelial cell-derived microvesicles: potential mediators and biomarkers of pathologic processes. *Biomark Med.* 2018; 12 (2): 161-175.
49. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird W et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020; 136: 1342-1346.
50. Widayadharma I, Sari N, Pradyaswari K, Yuwana K, Adikarya I, Tertia C et al. Pain as clinical manifestations of COVID-19 infection and its management in the pandemic era: a literature review. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2020; 56.
51. Disser N, De Micheli A, Schonk M, Konnaris M, Piacentini A, Edon D et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *J Bone Joint Sur Am.* 2020; 102 (14): 1197-1204.
52. Vaishya R, Jain VK, Iyengar KP. Musculoskeletal manifestations of COVID-19. *J Clin Orthop Trauma.* 2021; 17: 280-281.
53. Wan J, Sun W, Li X, Ying W, Dai J, Kuai X et al. Inflammation inhibitors were remarkably up-regulated in plasma of severe acute respiratory syndrome patients at progressive phase. *Proteomics.* 2006; 6 (9): 2886-2894.
54. Samanta J, Gupta R, Singh MP, Patnaik I, Kumar A, Kochhar R. Coronavirus disease 2019 and the pancreas. *Pancreatology.* 2020; 20 (8): 1567-1575.
55. Peluso M, Kelly J, Lu S, Goldberg S, Davidson M, Mathur S et al. Rapid implementation of a cohort for the study of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection/COVID-19. *medRxiv.* 2021; 2021.03.11.21252311.
56. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β-cells and elicits β-cell impairment. *Cell Metabolism.* 2021; doi: 10.1016/j.cmet.2021.05.013.



Vacunas contra la COVID-19

COVID-19 vaccines

Zurisadai Raquel García Osorno,* Luis Ángel Perón Medina,* Ikky Omar Ramírez Velázquez,* José Antonio Morales Fernández,‡ Edson Erivan Mosqueda Martínez,‡ Hiram Joaquín Vilchis,‡ Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,* José Enrique Chávez Aguilar,‡ Deyanira Gutiérrez Bautista,‡ Leonardo Martín Vásquez Martínez,‡ Yazmín Valadez González,‡ Luis Alberto Cortázar Maldonado,* Xcarelt Vite Velázquez,* Antonio Humberto Ángel Ambrocio,‡ Miguel Leonardo García León,‡ Patricia Bautista Carbajal,‡ Jorge Baruch Díaz Ramírez,* Rosa María Wong Chew‡

Citar como: García OZR, Perón MLÁ, Ramírez VIO, Morales FJA, Mosqueda MEE, Joaquín VH et al. Vacunas contra la COVID-19. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 429-444. <https://dx.doi.org/10.35366/101742>

Resumen

La aparición del virus SARS-CoV-2 ha generado un alto grado de mortalidad y morbilidad severa en todo el globo, ocasionando la pandemia por COVID-19. Esta situación determinó el surgimiento y desarrollo de distintas vacunas a fin de prevenir la enfermedad grave por COVID-19, así como disminuir el número de decesos generados alrededor del mundo. La elaboración de los preparados actuales contra el padecimiento se basan en cuatro plataformas: material genético del virión, vectores víricos previamente conocidos, virión del SARS-CoV-2 de forma inactivada o que incluyen proteínas antigenicas del virión, todas ellas capaces de generar anticuerpos neutralizantes contra la infección. Estas vacunas han pasado por diferentes fases de investigación, las cuales han determinado la efectividad, seguridad e inmunogenicidad de cada una, así como el empleo y aprobación por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y las diferentes agencias regulatorias de salud de cada país. Entre las sustancias actualmente aceptadas por la OMS para su uso de emergencia en el control de la pandemia se encuentran aquellas fabricadas por las compañías de Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, Moderna, Sinopharm y Sinovac.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, vacunas.

Abstract

The appearance of the SARS-CoV-2 virus has generated a high degree of mortality and severe morbidity around the world, leading to the COVID-19 pandemic. This situation led to the emergence and development of different vaccines to prevent severe disease due to such malaise, as well as to reduce the number of deaths worldwide. The development of current COVID-19 vaccines is based on four platforms: genetic material of the virion, previously known viral vectors, inactivated SARS-CoV-2 virion, or including antigenic proteins of the virion, all of them capable of generating neutralising antibodies against the infection. These vaccines have gone through different phases of research, which have determined the effectiveness, safety, and immunogenicity of each one, as well as their use and approval by the World Health Organisation (WHO) and the different health regulatory agencies in each country. Among the vaccines currently accepted by the WHO for emergency use to control the pandemic are those manufactured by the companies Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, Moderna, Sinopharm and Sinovac.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, vaccines

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se detectó la aparición de una neumonía atípica en Wuhan, China, ocasionada por un nuevo coronavirus, conocido como síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que origina la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).¹ El surgimiento de la pandemia por este padecimiento, en marzo de 2020, determinó el despliegue de diferentes vacunas que buscan la prevención de la enfermedad y disminución

* Clínica de Atención Preventiva del Viajero.

‡ Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas.

División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:

Rosa María Wong Chew
Correo electrónico: rmwong@unam.mx

Aceptado: 23-06-2021.

www.medicgraphic.com/actamedica



del número de decesos generados alrededor del mundo. Hasta el tres de junio de 2021, en todo el planeta, hay 102 compuestos candidatos contra esta enfermedad, en fase de estudio clínico y 185 candidatos en desarrollo preclínico.²

El descubrimiento de una sustancia que combata la COVID-19 es un procedimiento complejo, sometido a cuatro fases de ensayos clínicos, y cuya autorización por las agencias nacionales e internacionales de salud tiene la finalidad de garantizar un proceso de vacunación seguro y efectivo para la población. Sin embargo, el proceso del desarrollo de las distintas preparaciones para hacer frente a la COVID-19 se ha acelerado a un ritmo sin precedentes persiguiendo el control de la pandemia y así disminuir la mortalidad en las distintas regiones del mundo. La OMS ha aceptado el uso de seis marcas para el uso de emergencia contra la pandemia, entre las que se incluyen aquellas fabricadas por las compañías de Pfizer-BioNTech (BNT162b1), Oxford-AstraZeneca (ChadOx1), Johnson & Johnson (Ad26.COV2.S), Moderna (mRNA-1273/83), Sinopharm (BBIBP-CorV) y Sinovac (CoronaVac).¹

En esta revisión se plantea un panorama general de las plataformas vacunales aceptadas por las distintas agencias regulatorias alrededor del mundo hacia la prevención de

la COVID-19, así como sus principales características de eficacia, seguridad, e inmunogenicidad para el control de la pandemia.

FASES DE ESTUDIO DE LAS VACUNAS

La generación de vacunas contra distintas enfermedades infecciosas es sometida a varios ciclos de estudio de investigación a fin de determinar las características de su eficacia, seguridad e inmunogenicidad para poder ser aplicadas a la población. Las sustancias se someten a un total de seis etapas de análisis buscando su aprobación; dos fases de investigación, que incluyen la búsqueda de compuestos candidatos y la aplicación en modelos usando animales o líneas celulares, y cuatro ciclos de investigación en el ser humano. Entre estas etapas de búsqueda se incluyen (Figura 1):

Fase exploratoria: su objetivo es la identificación de los antígenos virales o vacunas candidatas para su elaboración; dicha etapa suele durar de dos a cuatro años de estudio.²⁻⁴

Fase preclínica: se realizan los análisis de las mezclas candidatas en modelos con animales y cultivos celulares a

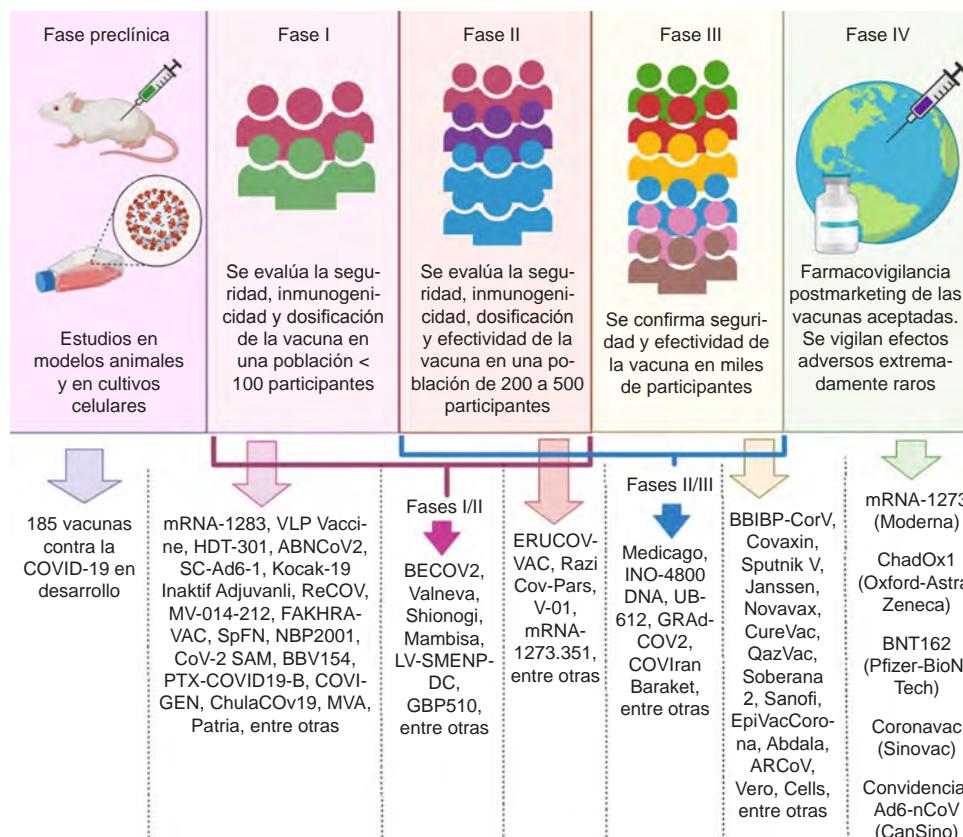


Figura 1:

Fases de estudio en el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 según su estudio hasta el 03 de junio de 2021.²

fin de determinar su seguridad e inmunogenicidad para ser aplicadas en los seres humanos; esta temporada acostumbra durar de uno a dos años de trabajo. Actualmente, 184 mixturas contra la COVID-19 se encuentran en tal fase.²⁻⁴

Fase I: su meta es evaluar inicialmente la seguridad, dosificación, forma de aplicación, inmunogenicidad y posibles efectos adversos de las vacunas, previamente utilizadas en modelos animales y líneas celulares, en un número reducido de personas (< 100 participantes); esta etapa suele durar un año para su estudio. En la actualidad, 35 sustancias contra ese trastorno se hallan en este ciclo.²⁻⁴

Fase II: su propósito es explorar de manera más detallada la seguridad, inmunogenicidad, dosificación propuesta e iniciar la investigación de la eficacia de tales biológicos en grupos más extensos de personas (200 a 500 participantes); tal etapa regularmente requiere de dos a tres años para su culminación. Hoy en día, 36 vacunas contra la COVID-19 se encuentran en esta temporada.²⁻⁴

Fase III: son pocas las sustancias que llegan a esta altura, cuyo objetivo es la confirmación y evaluación de la seguridad y eficacia vacunal comparadas contra un placebo, en miles de personas en uno o varios países, así como la comprobación de efectos adversos poco frecuentes en un grupo grande de la población; esta etapa es previa a la aprobación y suele requerir de dos a cuatro años para su terminación. Actualmente, 25 composiciones se ubican en dicha fase, y 15 de éstas siendo aplicadas en la población general, entre las que si incluyen: BBIBP-CorV, Covaxin, Sputnik V, Janssen, Novavax, QazVac, CureVac, Sanofi Pasteur/GSK, Soberana 2, EpiVacCorona, Abdala, Zydus Cadila, ARCoV, Vero Cells y VLA2001.²⁻⁴

Fase IV: es la parte final posterior a la aprobación por las agencias regulatorias nacionales, que implica un seguimiento adicional a la población (farmacovigilancia) durante un periodo de tiempo más largo postmarketing. En el presente, cinco vacunas se encuentran en esa etapa, entre las que se cuentan: Pfizer-BioNTech, Moderna, Oxford-AstraZeneca, Sinovac, y CanSino.²⁻⁴

Sin embargo, la pandemia por COVID-19 ha requerido una aceleración en el proceso del desarrollo de vacunas, por lo que en tales situaciones de emergencia las fases de estudio se acortan juntando la I y II o la II y III camino a la realización de los estudios clínicos sobre plataformas pre-existentes para su elaboración. Este hecho ha provocado que las sustancias contra esta enfermedad sean las primeras con menor tiempo en su fabricación y aprobación a lo largo de la historia (*Figura 1* y *Tabla 1*).

PLATAFORMAS PARA EL DESARROLLO DE VACUNAS

En la elaboración de combinados contra la COVID-19 se han utilizado 4 plataformas (*Figura 2* y *Tabla 1*):

Vacunas de ácidos nucleicos: se trata de una tecnología relativamente nueva, que utiliza material genético (ADN o ARN) de un virus o bacteria causante de la enfermedad, buscando estimular una reacción inmunitaria contra él. En el caso del SARS-CoV-2 se utiliza el ARN mensajero (ARNm) para la fabricación de una proteína específica del patógeno (proteína S), que el sistema inmunitario reconocerá como extraña (un antígeno). Una vez insertado en las células del hospedero, este material genético se traduce hacia la producción de la proteína S, que desencadena una respuesta inmunitaria y genera la producción de anticuerpos. Entre sus características principales destacan que no contienen componentes vivos, por lo que no hay riesgo de que la vacuna desencadene una enfermedad; son relativamente fáciles de fabricar, requieren un almacenamiento en frío y pueden requerir inyecciones de refuerzo. Entre las vacunas contra la COVID-19 con esta plataforma se encuentran las marcas de Pfizer-BioNTech, Moderna, CureVac, ARCoV, Zydus Cadila, Osaka University/Angeles, Inovio Pharmaceutical, entre otras.^{2,5}

Vacunas basadas en vectores virales: este tipo de biológicos no contienen antígenos, sino que utilizan las propias células del hospedero, intentando producirlos. Existen dos tipos principales de sustancias: aquellas que contienen vectores no replicantes que sólo producen el antígeno de la vacuna, y otras con vectores replicantes que generan nuevas partículas virales en las células hospederas y a la vez infectan nuevas células que producirán el antígeno de la vacuna. La mayoría de las sustancias de vectores virales contra la COVID-19 utilizan los primeros, y con tal fin, utilizan un virus modificado (vector-adenovirus) para introducir en las células humanas el código genético del antígeno, que en el caso del SARS-CoV-2 es la proteína espiga o proteína S. Al infectar las células y originar la producción del antígeno, se desencadena una reacción inmunitaria, que imita una infección natural. Esto tiene la ventaja de desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria celular (células T) y humoral (células B). Entre las vacunas contra el trastorno comentado, con esta plataforma se encuentran las de Oxford-AstraZeneca, Janssen de Johnson & Johnson, Sputnik V, CanSino, Patria de Laboratorio AVI-MEX, GRAd-COV2 de ReiThera, entre otras.^{2,5}

Vacunas con virus vivos atenuados/inactivados: este tipo de plataforma utiliza una forma debilitada (atenuada) o inactivada del patógeno que causa una enfermedad para desencadenar una inmunidad protectora contra él. Existen dos tipos vacunales: aquellas atenuadas que utilizan una forma debilitada del virus, que todavía puede replicarse, pero no causa la enfermedad; y por otro lado, las inactivadas que contienen virus cuyo material genético ha sido deshabilitado por medios térmicos,

Tabla 1: Información general sobre las distintas vacunas contra la COVID-19 hasta el 03 de junio de 2021.

Plataforma vacunal	Nombre de la vacuna	Compañía	Fase de desarrollo	Eficacia general (%)	Dosificación	Efectos adversos (EA)	Respuesta ante variantes genéticas del SARS-CoV-2	Aprobación para su uso de emergencia
Vacunas de ácidos nucleicos	BNT162b1 (ARNm)	Pfizer/BioNTech	IV	94.6	2 dosis de 0.5 mL vía IM con 21 días interdosis	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en el sitio de la inyección, fatiga, mialgias, escalofríos, artralgias, diarrea y fiebre	Demostró protección contra las variantes B.1.1.7 (89.5%) y contra la variante B.1.351 (75%)	Primera vacuna aprobada por la OMS el 31 de diciembre del 2020
	mRNA-1273/83 (ARNm)	Moderna/NIAID	IV	94.1	2 dosis de 0.5 mL vía IM con 28 días interdosis	Dolor en el sitio de la inyección, fatiga y mialgias EA extremadamente raros: COVID Arm	Demostró protección reducida, pero significativa, contra la variante B.1.351	Cuarta vacuna aprobada por la OMS el 30 de abril del 2021
	ZyCoV-D (plásmido de ADN)	Zydus Cadila	III	NR	3 dosis vía ID con 28 días interdosis	NR	NR	–
	CVnCoV (ARNm)	CureVac	III	NR	2 dosis vía IM con 28 días interdosis	NR	Demostró protección contra la variante B.1.351 en los estudios preclínicos	–
	ARCoV (ARNm)	Academy of Military Medical Sciences/ Suzhou Abogen Biosciences/ Walvax Biotechnology	III	NR	2 dosis vía IN con 28 días interdosis	NR	NR	–
	INO-4800 (ADN)	Inovio Pharmaceutical	II/III	NR	2 dosis vía ID con 28 días interdosis	NR	NR	–
	mRNA-1273.351	Moderna/NIAID	II	NR	3 dosis vía IM con 28 días interdosis	NR	Falta mayor estudio, sin embargo, como su nombre lo indica, está dirigida contra la variante B.1.351	–
<p>Vacunas en fases III: COVID-eVax (ADN) de Takis/Rottapharm Biotech (Italia); DS-5670a (ARN) de Daiichi Sankyo Co. (Japón); EXG-5003 (ARN) de Elixirgen Therapeutics (Estados Unidos), entre otras.</p> <p>Vacunas en fase I: Covigenix VAX-001 (ADN) de Entos Pharmaceuticals Inc (Canadá); COVIGEN (ADN) de BioNet-Asia (Australia); PTX-COVID19-B (ARN) de Providence Therapeutics; CoV-2 SAM (ARN) de GlaxoSmithKline (Reino Unido), ChulaCov19 de Chula Vaccine Research Center (Tailandia), HDT-301 de Sinai Cimatec (Brasil), mRNA-1273 de Modernatx Inc (Estados Unidos), entre otras.</p>								
Vacunas con vectores virales no replicativos	ChAdOx1 nCoV-19	AstraZeneca/ Oxford	IV	59.9 hasta 81.3	2 dosis de 0.5 mL vía IM con 4 a 12 semanas interdosis	Enrojecimiento, aumento de la temperatura e hinchazón en el sitio de la inyección, fatiga, cefalea, mialgias, escalofríos, artralgias y fiebre EA extremadamente raros: trombosis trombocitopénica	Demostró una eficacia del 74.6% contra la variante B.1.1.7. de acuerdo con su estudio de fase 3 en Reino Unido. No se demostró protección contra la variante B.1.351 (10.4%)	Segunda vacuna aprobada por la OMS el 15 de febrero del 2021
	Convidecia (Ad5-nCoV)	CanSino Biological Inc.	IV	65.7	1 dosis vía IM	Dolor en el sitio de aplicación, fatiga, cefalea, mialgias, fiebre y artralgia	–	–
	Sputnik V (rAd26-S y rAd5-S)	Gamaleya	III	91.6	2 dosis de 0.5 mL vía IM con 21 días interdosis	Enfermedad similar a la gripe, reacciones locales en el sitio de la inyección, cefalea y astenia	De acuerdo con reportes preliminares de un ensayo fase 3 realizado en Argentina, se demostró eficacia contra la cepa B.1.1.7 pero no contra la B.1.351	–

Continuación de la Tabla 1: Información general sobre las distintas vacunas contra la COVID-19 hasta el 03 de junio de 2021.

Plataforma vacunal	Nombre de la vacuna	Compañía	Fase de desarrollo	Eficacia general (%)	Dosificación	Efectos adversos (EA)	Respuesta ante variantes genéticas del SARS-CoV-2	Aprobación para su uso de emergencia
	Janssen (Ad26. COV2.S)	Johnson & Johnson	III	57-72	1 dosis vía IM	Dolor en el sitio de la inyección, cefalea, fatiga, mialgias y náuseas EA extremadamente raros: trombosis trombocitopénica	Demostró protección contra las variantes P.2 y B.1.351 de acuerdo con su estudio fase III	Tercera vacuna aprobada por la OMS el 12 de marzo del 2021
	GRAd-COV2	ReiThera	II/III	NR	1 dosis vía IM	NR	NR	-
Vacunas en fases I/II: LV-SMENP-DC de Shenzhen Geno-Immune Medical Institute (China); NDV-HXP-S de Mahidol University (Tailandia); VBI-2902a de VBI Vaccines Inc (Estados Unidos); COVI-VAC del Institute of Vaccines and Medical Biologicals (Vietnam), entre otras.								
Vacunas en fase I: Modified Vaccinia Ankara (MVA) de City of Hope (Estados Unidos), BBV154 de Bharat Biotech (India), SC-Ad6-1 de Tetherex Pharmaceuticals Corporation (Estados Unidos), ABNCoV2 de Radboud University (Países Bajos), entre otras.								
Vacunas con virus vivos atenuados o inactivados	CoronaVac	Sinovac	IV	50.6 hasta 91.0	2 dosis vía IM con 14 días interdosis	Reacciones locales (39.0%): dolor en el sitio de aplicación, exantema, eritema, induración, mialgias. Reacciones sistémicas (45.7%): cefalea, fatiga, mialgias, fiebre, diarrea, escalofríos	Demostró protección ante la variante P.1 de acuerdo con un estudio realizado en Brasil	Sexta vacuna aprobada por la OMS el 01 de junio del 2021
	BBIBP-CorV	Sinopharm Group	III	86.0	2 dosis vía IM de 0.5 mL con 21 a 28 días interdosis	Dolor, eritema, prurito, edema, hinchazón y rash en el sitio de la inyección, fatiga, fiebre transitoria, cefalea, diarrea, tos, disnea, náuseas, vómito, mialgias, artralgias, somnolencia, mareos y anorexia	Demostró protección ante la variante 501Y.V2	Quinta vacuna aprobada por la OMS el 07 de mayo del 2021
	COVAXIN (BBV152)	Bharat Biotech	III	81.0	2 dosis vía IM con 28 días interdosis	Dolor, hinchazón, eritema y prurito en el sitio de la inyección, cefalea, fiebre, malestar general, mialgias, náusea, vómitos y erupciones	De acuerdo con reportes preliminares puede neutralizar las cepas variantes del Reino Unido	-
	QazVac	Research Institute for Biological Safety Problems	III	NR	2 dosis vía IM con 21 días interdosis	NR	NR	-
	Vero Cells	Shenzhen Kangtai Biological Products	III	NR	2 dosis vía IM con 21 días interdosis	NR	NR	-
	COVIran Barekat	Shifa Pharmed Industrial Co.	II/III	NR	2 dosis vía IM con 14 días interdosis	NR	NR	-
	ERUCOV-VAC	Erciyes University	II	NR	2 dosis vía IM con 21 días interdosis	NR	NR	-
Vacunas en fases I/II: KD-414 de KM Biologics Co. LTD (Japón)								
Vacunas en fase I: Patria (IM e IN) del Laboratorio AVI-MEX (vector- Virus de la enfermedad de Newcastle)-México, MV-014-212 de Meissa Vaccines (Estados Unidos); Koçak-19 Inaktif Adjuvanlı de Koçak Farma (Turquía), FAKHRAVAC (MIVAC) de la Organization of Defensive Innovation and Research (Iran), entre otras.								

Continuación de la Tabla 1: Información general sobre las distintas vacunas contra la COVID-19 hasta el 03 de junio de 2021.

Plataforma vacunal	Nombre de la vacuna	Compañía	Fase de desarrollo	Eficacia general (%)	Dosificación	Efectos adversos (EA)	Respuesta ante variantes genéticas del SARS-CoV-2	Aprobación para su uso de emergencia
Vacunas con subunidades proteicas virales	Covovax (NVX-CoV2373)	Novavax	III	89.3	2 dosis vía IM con 21 días interdosis	Dolor en el sitio de la inyección, cefalea, mialgias y fatiga	Demostró protección contra la variante B.1.1.7 en reportes preliminares con 89.3%, pero no contra la variante B.1.351 (49.4%)	–
	Soberana 2	Instituto Finlay de Vacunas	III	NR	2 dosis vía IM con 28 días interdosis	NR	NR	–
	EpiVacCorona	Vector Institute	III	NR	2 dosis vía IM con 21 días interdosis	NR	NR	–
	VAT00002	Sanofi Pasteur + GSK	III	NR	2 dosis vía IM con 21 días interdosis	NR	NR	–
	Abdala (CIGB 66)	Center for Genetic Engineering and Biotechnology of Cuba	III	NR	3 dosis vía IN con cada 14 o 28 días interdosis	NR	NR	–
	CoVLP	Medicago Inc.	II/III	NR	2 dosis vía IN con 21 días interdosis	NR	NR	–
	UB-612	Vaxxinity (COVAXX)	II/III	NR	2 dosis vía IM con 28 días interdosis	NR	NR	–

Vacunas en fase II: V-01 de Guangdong Provincial Center for Disease Control and Prevention (China), Razi Cov-Pars de The Razi Vaccine and Serum Research Institute (Iran).

Vacunas en fases I/II: BECOV2 de Biological E LTD (India); Mambisa de The Center for Genetic Engineering and Biotechnology of Cuba (Cuba), GBP510 de SK Bioscience (Corea del Sur), Soberana 1 del Instituto Finlay de Vacunas (Cuba), EuCorVac-19 de EuBiologics LTD; CO (Corea del Sur), entre otras.

Vacunas en fase I: ReCOV de Jiangsu Rec-Biotechnology (China), SpFN de Walter Reed Army Institute of Research (Estados Unidos); NBP2001 de SK Bioscience (Corea del Sur); CoVePiT de OSE Immunotherapeutics (Francia), CoV2-GEN1 de Vaxform (Estados Unidos), entre otras.

IM = intramuscular; ID = intradérmica; IN: intranasal, NR = no reportado.

químicos o radiactivos, de modo que pueden replicarse en las células hospederas, pero sí desencadenan una respuesta inmunitaria contra el virión. Entre aquellas contra la COVID-19 usando esta plataforma se encuentran CoronaVac de Sinovac, BBIBP-CorV de Sinopharm, Covaxin de Bharat Biotech, Vero Cells, QazVac, COVIran Barekat, entre otras.^{2,5}

Vacunas con subunidades proteicas o acelulares: este tipo de mixturas contienen fragmentos purificados del virus, que han sido especialmente seleccionados por su capacidad para estimular las células inmunitarias e incapacidad de generar la enfermedad, por lo que se consideran muy seguras. Existen varios tipos vacunales: de subunidades proteicas, de polisacáridos y de subunidades conjugadas; sin embargo, aquellas contra este padecimiento incluyen sólo el primer tipo, las cuales contienen proteínas específicas aisladas de patógenos virales (proteína S). Entre las propuestas contra la COVID-19 con esta plataforma se encuentran las de Novavax, Sanofi Pasteur/GSK, Soberana 2, EpiVacCorona, Abdala, Medicago, Vaxxinity, entre otras.^{2,5}

VACUNAS CON ESTUDIOS FASES III Y IV

Vacunas de ácidos nucleicos (ARNm)

PFIZER/BIONTECH: BNT162b2

En marzo de 2020, BioNTech y Pfizer acordaron desplegar en conjunto una vacuna contra el SARS-CoV-2. Dicha colaboración surgió a partir del año 2018, tras un pacto entre ambos laboratorios para desarrollar aquellas basadas en ARNm contra la influenza. El 31 de diciembre de 2020, BNT162b2 se convierte en la primera vacuna COVID-19 en recibir la validación de emergencia por la Organización Mundial de la Salud y el 14 de febrero de 2021 se vuelve la primera sustancia anti-COVID-19 en recibir la aprobación especial de emergencia en Japón.⁶

BNT162b2 es una preparación basada en ARNm que codifica una proteína S mutante P2 (P2 S) del SARS-CoV-2, modificada con nucleósidos mediante la sustitución de la molécula uridina.⁷ La BNT162b2 está formulada con nanopartículas lipídicas (NPLs), cuya función es encapsular

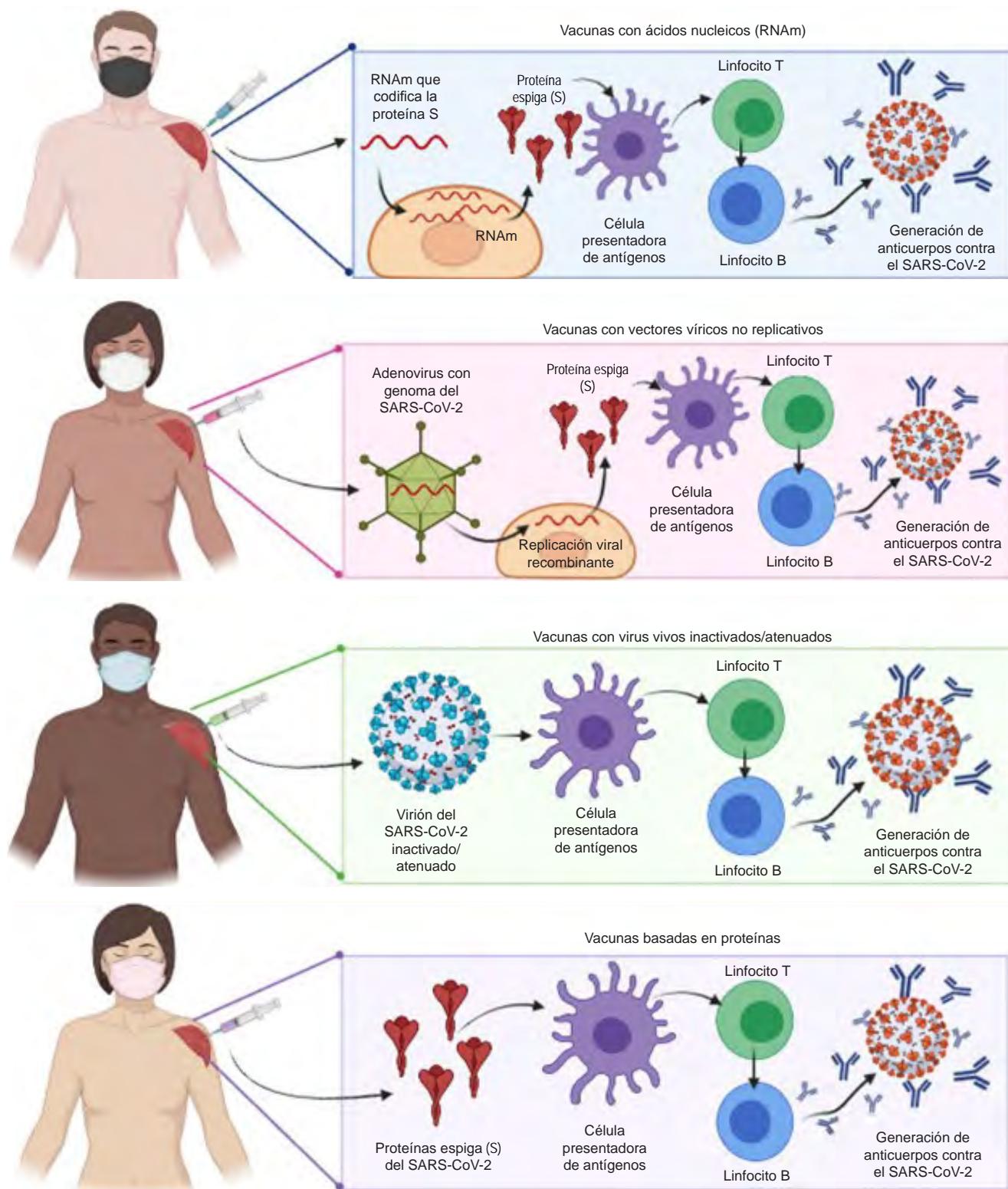


Figura 2: Mecanismos de acción de los cuatro tipos de plataformas vacunales contra la COVID-19 empleadas para las distintas vacunas en investigación.

el ARN no replicante al mezclarse, protegiéndolo de su degradación y permitiendo la transfección del material genético a las células del hospedero. Una vez dentro, el ARNm se traduce en la proteína S del SARS-CoV-2, para ser procesada y expresada en la superficie de las células e inducir una respuesta inmune mediante la producción de anticuerpos neutralizantes y respuestas inmunitarias celulares.⁸

La vacuna BNT162b2 está disponible en un vial de dosis múltiple (cinco partes de 30 µg cada una) que contiene un producto congelado entre -80 y -60°C, lo cual supone un reto logístico en su distribución. BNT162b2 se administra por vía intramuscular en un régimen de dos inyecciones, con un intervalo de 21 días entre cada una. En caso de descongelarse y diluirse, y no ser utilizada al momento, las ampollas deberán almacenarse entre dos y 25°C y utilizarse dentro de las siguientes seis horas.⁹ A partir de los resultados obtenidos en la fase III y su análisis por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), se recomienda aplicar la BNT162b2 en personas mayores de 12 años de edad.^{10,11}

BNT162b2 reveló una eficacia entre la dosis uno y la dos de 52.4%, mientras que su eficacia es mayor entre la segunda parte y siete días después de la aplicación de ésta, siendo de 95% para la prevención de COVID-19 en personas sin evidencia serológica o virológica de infección previa o existente de SARS-CoV-2.⁸

La efectividad vacunal de BNT162b2, obtenida a partir del estudio realizado por la organización sanitaria de Israel, arrojó los siguientes resultados:¹²

1. Efectividad estimada durante los días 14 a 20 después de la primera dosis: infección documentada con SARS-CoV-2 46%; COVID-19 sintomático 57%; hospitalización relacionada con este mal 74%; enfermedad grave 62% y muerte 72%.
2. Efectividad estimada durante los días 21 a 27 (lapso entre la primera y segunda aplicación): infección documentada con SARS-CoV-2 60%; COVID-19 sintomático 66%; hospitalización relacionada con este contagio 78%; enfermedad grave 80% y muerte 84%.
3. Efectividad estimada siete días después de la segunda dosis: infección documentada con SARS-CoV-2 92%; COVID-19 sintomático 94%; hospitalización relacionada con el trastorno 87% y enfermedad grave 92%.

BNT162b2 demostró una efectividad de 89.5% contra la variante B.1.1.7, posterior 14 días o más a la aplicación de la segunda inyección. La efectividad evidenciada contra la variante B.1.351 fue de 75%. La efectividad final de ambas variantes contra la enfermedad grave, crítica o mortal fue de 97.4%.¹³

En el estudio fase II/III de BNT162b2, los principales efectos adversos locales en personas de entre 16 y 55 años y mayores de 55 años, fueron: dolor en el sitio de la inyección (dosis 1: 83 versus 71%), (dosis 2: 78 versus 66%), hinchazón en el sitio de la inyección (dosis 1: 6 versus 7%), (dosis 2: 6 versus 7%) y enrojecimiento en el sitio de la aplicación (dosis 1: 5 versus 5%), (dosis 2: 6 versus 7%), respectivamente. En general, fueron de gravedad leve a moderada y se resolvieron en uno o dos días.⁸

Los principales efectos adversos sistémicos en personas de entre 16 y 55 años, comparando el porcentaje de aparición en la dosis 1 versus 2, fueron: fatiga (47 versus 59%), mialgia (21 versus 37%), escalofríos (14 versus 35%), artralgia (11 versus 22%), diarrea (11 versus 10%), y fiebre (4 versus 16%). En personas mayores de 55 años, los principales efectos adversos sistémicos, comparando el porcentaje de aparición en la dosis 1 versus 2, fueron: fatiga (34 versus 51%), cefalea (25 versus 39%), mialgia (14 versus 29%), escalofríos (6 versus 23%), artralgia (9 versus 19%), y fiebre (1 versus 11%).⁸

ALC-0159, componente que forma parte de las nanopartículas lipídicas, contiene dentro de su conformación un polímero hidrofílico llamado polietilenglicol (PEG), el cual se ha visto implicado en reacciones alérgicas severas y anafilaxia, con una frecuencia muy baja aunque creciente.¹⁴ Wenande y Garvey¹⁵ concluyeron que cada sujeto alérgico al PEG posee un nivel de umbral individual dependiente de la cantidad en g/mol ingerida. Los síntomas más comunes son prurito, rubor, urticaria, y angioedema, pudiendo progresar a hipotensión, sensación de opresión en el pecho y disnea en casos graves. Se recomienda observar al paciente 30 minutos, tras la administración de BNT162b2, y que cada hospital cuente con una lista de medicamentos de emergencia y acciones a realizar ante un posible suceso.¹⁴ En caso de desarrollar anafilaxia en la primera aplicación, no se deberá administrar la segunda.¹⁶ En diciembre de 2020, el Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS) de Estados Unidos detectó 21 casos de anafilaxia después de la administración de 1,893,360 primeras dosis de BNT162b2 (una tasa de 11.1 casos por millón de dosis).¹⁷ En Reino Unido, hasta el 23 de diciembre de 2020, fueron registrados dos casos de anafilaxia.¹⁸

Ninguna mujer embarazada fue incluida en los ensayos clínicos, por razones de seguridad. Sin embargo, debido a que las mujeres embarazadas con COVID-19 tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave, de sufrir eventos adversos y de morir, en comparación con las mujeres no embarazadas en edad reproductiva y las mujeres embarazadas sin el padecimiento,¹⁹ los CDC, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) y la Academia Americana de Pediatría (AAP), indican que

las preparaciones contra la afección no deben evitarse en mujeres embarazadas.²⁰

Actualmente, existen resultados preliminares de la aplicación de BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) en mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre principalmente, los datos durante el primer trimestre son escasos. Se encontró que en la vacunación de mujeres embarazadas durante el tercer trimestre existe un cierto grado de protección al neonato, además de conferir protección a las mujeres embarazadas, ya que se evidenció la transferencia transplacentaria de anticuerpos neutralizantes. Las anomalías congénitas no pudieron ser estudiadas, debido a que ninguna de las mujeres embarazadas inyectadas durante las primeras etapas del embarazo ha dado alumbramiento durante el seguimiento. Además, la proporción de féminas embarazadas que tuvieron un aborto espontáneo puede no reflejar las verdaderas proporciones en la población total de embarazadas posteriores a la vacunación.¹⁹

MODERNA: mRNA-1273

El 18 de diciembre de 2020, la FDA autorizó la propuesta de Moderna COVID-19 (mRNA-1273) destinada a uso de emergencia, convirtiéndose en la segunda sustancia autorizada en Estados Unidos de América.²¹ El 30 de abril de 2021, mRNA-1273 se convierte en la cuarta vacuna COVID-19 en recibir la autorización de emergencia por la OMS.

Moderna mRNA-1273 es una alternativa basada en ARNm que codifica la proteína espiga (S) del SARS-CoV-2, estabilizada por medio de la sustitución de dos prolinas (2P), dando origen al antígeno S-2P, el cual, buscando evitar su degradación, es encapsulado en nanopartículas lipídicas.²²

Actualmente, la vacuna se encuentra aprobada únicamente en personas mayores de 18 años, en un esquema que consiste en la administración de dos dosis intramusculares de 0.5 mL cada una, con un intervalo entre ellas de 28 días.

Una ventaja de mRNA-1273, en comparación con otras alternativas dentro de la misma plataforma, son las temperaturas que requiere para su conservación, las cuales son consideradas fáciles de reproducir. Para su transporte o almacenamiento a largo plazo, la vacuna requiere una temperatura de -25 a -15°C; en refrigeración convencional, a una temperatura de 2 a 8°C, perdura hasta 30 días; a temperatura ambiente de 8 a 25°C, antes de abrir el vial, tiene una duración de 12 horas, una vez abierto el tiempo se reduce en un 50%, con una vida útil de hasta seis horas.²³

La propuesta de Moderna contra SARS-CoV-2, mRNA-1273, demostró una eficacia de 94.1% en la prevención de COVID-19 sintomático, 14 días o más después de la

segunda dosis, y una eficacia de 100% en la prevención del trastorno severo, después de la aplicación de ambas inyecciones. En personas de más de 65 años con comorbilidades se observó una eficacia de 86.4%.²²

El principal efecto adverso local observado en personas de entre 18 y 64 años y mayores de 65 años, fue dolor en el sitio de la inyección (dosis 1: 86.9 versus 74%), (dosis 2: 90.1 versus 83.4%). Los principales efectos adversos sistémicos observados en personas de entre 18 y 64 años y mayores de 65 años fueron: fatiga (dosis 1: 38.5 versus 33.3%), (dosis 2: 67.6 versus 58.4%), cefalea (dosis 1: 35.4 versus 24.5%), (dosis 2: 62.8 versus 46.4%) y mialgia (dosis 1: 23.7 versus 19.8%), (dosis 2: 61.3 versus 46.9%).²²

Fueron notificados 12 casos de reacciones locales retardadas grandes (COVID Arm), de apariencia variable, localizadas alrededor del sitio de la inyección: placas anulares (un paciente), placas uniformes y edematosas (tres personas), placas induradas (dos personas), placas targoides (un paciente) y erupciones localizadas en el brazo (dos pacientes), estos últimos además presentaron pápulas urticariales en codos y pápulas en la palma y dedos ipsilaterales, respectivamente. Las reacciones tuvieron un inicio promedio de ocho días (4-11 días) posterior a la aplicación de la primera inyección y una resolución promedio de seis días (2-11 días) después del inicio de las manifestaciones clínicas. Debido a que las reacciones de hipersensibilidad retardada no son consideradas contraindicación para la aplicación de la segunda dosis de mRNA-1273, todos los pacientes completaron su esquema, con los siguientes resultados: 50% sin recurrencia, 25% reacciones recurrentes similares a la inicial y 25% reacciones recurrentes de menor grado, con un inicio promedio de dos días (uno a tres días). La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento sintomático (hielo, antihistamínicos o glucocorticoides).²⁴

VACUNAS CON VECTORES VIRALES NO REPLICATIVOS

ASTRA ZENECA: AZD'1222

En medio de la pandemia por COVID-19, la farmacéutica AstraZeneca, junto con la Universidad de Oxford, desarrolló la vacuna AZD1222 también conocida como ChAdOx1 nCoV-19, la cual utiliza la plataforma vacunal de vectores virales.²⁵ El 15 de febrero de 2021 se convierte en la segunda sustancia autorizada por la OMS destinada a uso de emergencia.

Esta alternativa utiliza un vector adenoviral de chimpancé, deficiente en replicación (ChAdOx1), portador del antígeno de glicoproteína de superficie estructural del SARS-CoV-2; a diferencia de otras sustancias con la plataforma de vectores, ChAdOx utiliza un vector adenoviral de simio

a fin de evitar la posible inmunidad preexistente a adenovirus humanos y así garantizar la respuesta inmunológica.²⁶

La vacuna se almacena y distribuye en un vial (5 mL con 10 dosis o 4 mL con ocho) el cual puede ser almacenado hasta por seis meses a una temperatura entre 2 y 8 °C. ChAdOx1 nCoV-19 se administra por vía intramuscular (músculo deltoides preferentemente) con un esquema de vacunación de dos partes con diferencia mínima de cuatro y máxima de 12 semanas entre ellas; una vez abierto el vial se debe utilizar dentro de seis horas manteniéndolo a una temperatura entre 2 y 25°C durante el uso.²⁷ Una ampolla de la sustancia contiene 0.5 mL: ChAdOx1-S 5 × 10¹⁰ partículas virales diluidas. Entre sus excipientes se encuentra polisorbato 80 el cual se ha asociado con reacciones alérgicas,²⁸ debido a esto, se recomienda la vigilancia de signos y síntomas dentro de los primeros 15 minutos de la aplicación de la dosis, aquellas personas que desarrollen reacciones alérgicas deberán suspender el esquema de vacunación sin recibir una segunda inyección.

De acuerdo a los resultados obtenidos en cuatro ensayos clínicos en Brasil, Sudáfrica y Reino Unido, el biológico ChAdOx1 nCoV-19 ha demostrado una eficacia general de 66.7% para la prevención de la COVID-19 a los 14 días de la segunda dosis, en personas que no habían presentado infección previa y demostraron no haber tenido contacto con el virus.²⁹ En los pacientes a quienes se les aplicó una segunda inyección con un periodo más largo (12 semanas), la eficacia fue mayor con un 81.3%, respecto a los pacientes que recibieron una segunda dosis en un tiempo más corto (seis semanas) con una eficacia de 55.1%. La eficacia demostrada contra padecimiento moderado a severo fue de 100%.³⁰ Los datos obtenidos en un estudio fase III realizado en Sudáfrica señalan que la eficacia de esta vacuna contra la variante B.1.351 es del 10.4%, sin efecto en la prevención de la COVID-19 de leve a moderado.³¹

Entre los efectos adversos más comunes reportados en los estudios de seguridad e inmunogenicidad fase I/II realizados en Reino Unido, resaltan los efectos locales en el sitio de aplicación, donde predominan: dolor con un porcentaje de aparición del 30% en personas de 18 a 55 años y 10% en mayores de 70 años, enrojecimiento y calor con un 7% de aparición en general e hinchazón con un 2% sólo en personas mayores de 70 años. Al igual que los efectos locales, el porcentaje de aparición de efectos sistémicos varía, dependiendo del rango de edad, siendo la población de entre 18 y 55 años la que reporta una mayor tasa de incidencia. Entre los efectos sistémicos que se reportan destacan: fatiga, cefalea, mialgia, escalofríos, artralgia, y fiebre.³²

En febrero de 2021, se reportó un nuevo evento adverso asociado a la aplicación de esta mezcla, conocido como síndrome de trombosis trombocitopénica (TTS) el cual

incluye eventos graves en la coagulación. La trombosis en sitios específicos (cerebro y abdomen) es una característica principal de la TTS, por lo que se recomienda una monitorización, reconocimiento y reporte de cefaleas, o dolor abdominal grave y persistente, con aparición entre los cuatro y 20 días posteriores a la vacunación.³³ Los datos proporcionados por el Reino Unido estiman que el riesgo aproximado es de cuatro casos por millón de adultos (un caso por 250,000).

Es importante señalar que los resultados obtenidos no incluyen a mujeres embarazadas, ni menores de edad, por lo que no se recomienda la aplicación de esta sustancia en esa población; aunque esta situación no contraindica la aplicación de la vacuna, se deberá evaluar el riesgo beneficio para la aplicación en mujeres embarazadas y niños. La única contraindicación existente actualmente es la existencia de historial de alergia a algún componente.

Centro Nacional de Gamaleya: Sputnik V

En junio de 2020, el Centro Nacional Gamaleya informó que se encontraba en desarrollo una vacuna experimental para la prevención de la enfermedad, dos meses después fue aprobada para su uso y aplicación de emergencia en Rusia. Actualmente, se encuentra aprobada en 60 países, entre ellos Argentina y México, además de la realización de un estudio de fase III el cual se lleva a cabo en los Emiratos Árabes Unidos, India, Venezuela y Bielorrusia.³⁴

Gam-COVID-Vac se basa en el uso de vectores adenovirales recombinantes para la introducción de la secuencia de ARN de la proteína espiga del nuevo SARS-CoV-2 en las células hospederas. A diferencia de otras sustancias de la misma plataforma vacunal, este biológico utiliza dos vectores adenovirales recombinantes humanos diferentes, rAd26 y rAd5, los cuales portan la cadena larga del gen de la glicoproteína S del SARS-CoV-2.³⁵

La propuesta Sputnik V se distribuye en viales multidosis, los cuales contienen 3 mL de la vacuna correspondientes a 5 dosis (0.5 mL por cada una). Los viales se encuentran empaquetados y diferenciados por código de color y número, a fin de garantizar el orden de aplicación, siendo la primera correspondiente al vector rAd26-S y la segunda al rAd5-S, ambas inyecciones se aplican vía intramuscular con 21 días de diferencia. La sustancia se almacena congelada a una temperatura de -18°C y puede mantenerse durante tres meses en lugares oscuros. Una vez descongelada, deberá ser usada dentro de las primeras dos horas y no volverse a congelar.³⁶ Ambas dosis cuentan con el mismo excipiente el cual, entre otras partículas, contiene polisorbato 80, presente en diferentes vacunas, por lo que se recomienda evitar la aplicación en personas que hayan presentado reacciones alérgicas a este componente.³⁶

La eficacia demostrada en un estudio multicéntrico fase III realizado en Rusia, para la prevención de la COVID-19 por la Gam-COVID-Vac en adultos mayores a 18 años, fue de 91.6% al día 21 después de la segunda dosis, la eficacia reportada a los 14 días previos de la primera dosis fue de 73.1%, incrementando con la segunda dosis al 91.1% después de 28 días de la primera aplicación. Es importante señalar que se reportó un 100% de eficacia en la prevención de los casos graves del padecimiento. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a sexo y edad.³⁶

Los estudios de inmunogenicidad y seguridad fases I y II realizados en Rusia revelaron que es bien tolerada en personas mayores de 18 años. Su principal efecto adverso fue la enfermedad similar a la gripe (15.2%);³⁵ los resultados adversos hallados en estudios de fase III son: reacciones locales en el sitio de aplicación (5.4%), cefalea (2.9%), astenia (2.5%), todos reportados de intensidad moderada y con desaparición en 24 horas posteriores a la vacunación; en personas adultas mayores de 60 años las principales reacciones adversas son: reacciones locales (15.2%), astenia (5.4%), hipertensión (3.9%), dermatitis de contacto (3.8%), dolor de cabeza (2.9%), fiebre (2.2%).³⁶ No se ha asociado la aplicación de esta mezcla con efectos sistémicos graves, actualmente existen protocolos de investigación que logran la monitorización y reporte de efectos adversos graves.

Ya que no existe evidencia sobre la seguridad de esta vacuna en menores de edad y mujeres embarazadas, buscando evitar posibles riesgos, se recomienda no utilizarla en esta población.

CANSINOBIODIVERSITY: AD5-NCOV

En marzo de 2020, CanSino, sustancia que utiliza el vector de adenovirus humano no replicante tipo cinco (Ad5), comenzó con ensayos clínicos fase I. Dicha vacuna es desarrollada por el Instituto de Biotecnología de Beijing y CanSino Biologics, ambos laboratorios con sede en China. Esta propuesta expresa la glicoproteína de espiga del SARS-CoV-2 e induce respuesta inmune celular y humoral, generando anticuerpos neutralizantes específicos para la proteína S del SARS-CoV-2.^{37,38}

Actualmente, se dispone de dos presentaciones: dosis única o multidosis, las cuales cuentan con el principio activo adenovirus no replicante, Ad5-nCoV, en una concentración de aproximadamente 4×10^{10} partículas virales, éstas se pueden mantener por 12 meses en refrigeración a una temperatura entre 2 y 8°C.

A diferencia de otras vacunas que utilizan la misma plataforma, esta preparación se administra vía intramuscular en esquema monodosis de 0.5 mL.³⁸

Los resultados de los ensayos de fase II realizados en China, revelan que el biológico tiene una eficacia general a

los 14 días de la aplicación del 68.3% en la prevención de la COVID-19. En especial, la vacuna cuenta con una eficacia de 95.4% para la prevención de la enfermedad grave a los 14 días y 90.07% a los 28 días.³⁸ En este momento, no se encuentran disponibles más datos sobre la eficacia de esta alternativa, pero no se han encontrado diferencias significativas entre grupos de edad y sexo. Este estudio también demostró que en personas que han estado en contacto con el vector (Ad5) la efectividad ha sido menor, comparada con la respuesta generada en personas que no han tenido exposición con dicho vector.³⁸

Los estudios de seguridad fases I y II demostraron que, en general, es bien tolerada en personas sanas, la reacción adversa local más común fue dolor en el sitio de la inyección (56%), mientras que los efectos adversos sistémicos que más se reportaron fueron: fatiga (34%), cefalea (28%), mialgias (18%) fiebre (16%), y artralgias (13%). La aparición de efectos adversos ocurrió durante las primeras 24 horas después de la vacunación.³⁸

Janssen (Johnson & Johnson): Ad26.COV2.S

El 12 de marzo de 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) agrega a su lista de aprobaciones de uso de emergencia contra SARS-CoV-2 a la sustancia fabricada por la farmacéutica Janssen, Ad26.COV2.S, siendo la tercera vacuna en recibir la validación, pero convirtiéndose en la primera con esquema monodosis.³⁹

Ad26.COV2.S es una alternativa creada por Johnson & Johnson, la cual está compuesta por un vector de adenovirus humano tipo 26 (Ad26) de replicación incompetente, que codifica una variante de la proteína S de longitud completa estabilizada por medio de mutaciones.⁴⁰

La vacuna Ad26.COV2.S está disponible en un vial de dosis múltiple (5 de 0.5 mL cada una). Actualmente, únicamente está autorizada en personas mayores de 18 años y, a diferencia de la mayoría de las otras, se administra en un esquema de dosis única de 0.5 mL vía intramuscular, debido a que en la fase I/II, demostró generar 90% de anticuerpos neutralizantes al día 29 después de la primera dosis.⁴⁰ Para su almacenamiento, los viales multidosis sin perforar requieren estar a temperatura de entre 2 y 8°C; sin embargo, son capaces de resistir hasta 12 horas a temperaturas entre 9 y 25°C. Una vez perforado el vial, en caso de no utilizarse por completo, es capaz de resistir hasta seis horas a temperaturas entre 2 y 8°C; a temperatura ambiente, máximo a 25°C, es capaz de durar hasta dos horas.⁴¹

La eficacia de Ad26.COV2.S contra COVID-19 moderada a grave, en casos ocurridos 14 días después de la vacunación, fue de 66.9%; para sucesos ocurridos 28 días después de la campaña fue de 66.1%. En el padecimiento grave, la eficacia fue de 76.7% en casos ocurridos

14 días después de la inyección; para casos ocurridos 28 días después de la vacunación fue de 85.4%. En pacientes mayores de 60 años con comorbilidades, la eficacia para COVID-19 de severidad moderada a grave fue de 64.9%, 14 días después de la campaña, y de 42.3%, 28 días después de la vacunación.⁴²

En la fase III del estudio COV3001, se encontró una eficacia contra la variante de Brasil de 66.2% al día 14 y de 68.1% al día 28, después de la vacunación para afección de moderada a grave. La eficacia fue de 81.9% al día 14 y de 87.6% al día 28 para el trastorno grave. En el caso de la variante sudafricana, se encontró una eficacia de 52% al día 14 y de 64% al día 28, después de la vacunación para COVID-19 de moderada a grave. La eficacia fue de 73.1% al día 14 y de 81.7% al día 28 para padecimiento grave.⁴⁰

El principal efecto adverso local registrado fue dolor en el sitio de la inyección (48%). Los resultados adversos sistémicos más comunes fueron cefalea (38.9%), fatiga (38.2%), mialgias (33.2%), y náuseas (14.2%).⁴⁰

El 13 de abril de 2021, la CDC y la FDA detuvieron la administración de Ad26.COV2.S, luego de la aparición de seis casos de trombosis trombocitopénica notificados en Estados Unidos de América, los cuales se produjeron entre el día siete y 14 después de la campaña, sin embargo, estos casos fueron notificados entre más de 7.2 millones de personas que habían sido vacunadas con Ad26.COV2.S a nivel mundial al 14 de abril de 2021, demostrando una tasa de incidencia de menos de 1 en 1,000,000 de vacunaciones.⁴³ El 23 de abril de 2021, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) y la CDC, en conjunto con la FDA, toman la decisión de reanudar el uso de Ad26.COV2.S.⁴⁴ En el presente, la incidencia actualizada es de 2/1,000,000 con 15 casos reportados luego de 7.98 millones de dosis administradas.⁴⁵

VACUNAS CON VIRUS VIVOS INACTIVADOS O ATENUADOS

SINOVAC: CORONAVAC

CoronaVac es una vacuna contra la COVID-19, de virus inactivados, desarrollada por la compañía farmacéutica China Sinovac Biotech. El primero de junio de 2021 es considerada la sexta marca con aprobación de la OMS para su uso de emergencia. Esta formulación contiene el SARS-CoV-2 (cepa CN02), el cual se propagó en células de riñón de mono verde africano y se inactivó con β-propiolactona, se concentró, se purificó y finalmente se absorbió con hidróxido de aluminio.⁴⁶ El virus inactivado ha perdido la capacidad de inducir la enfermedad, pero se conserva su potencial de inducir una respuesta inmune específica frente al SARS-CoV-2, no sólo contra la proteína S (“Spike”

también conocida como proteína pico o espiga), sino contra otras moléculas presentes en este agente infeccioso.⁴⁷ La sustancia en forma líquida se presenta en frasco ámpula de una dosis de 0.5 mL o en jeringa prellenada de 0.5 mL.⁴⁶ No se incluyen conservantes en su formulación. Su conservación debe mantenerse de 2 a 8°C, la cual puede mantenerse a esa temperatura por un periodo de hasta seis meses desde su producción. Se administra vía IM en la región deltoidea del brazo de menor uso, en un esquema de dos dosis de 0.5 mL cada una, con un intervalo de cuatro semanas entre ambas, primera inyección (o día cero), y la segunda aplicación a partir del día 28.⁴⁶

De acuerdo con estudios de fase III de la marca CoronaVac realizados en Turquía, utilizando dosis de 3 µg, la eficacia para la prevención de casos confirmados después de la segunda parte fue de 91.25%.⁴⁸ En un estudio realizado en Brasil en 53,176 trabajadores de la salud de más de 18 años de edad, se evaluó la eficacia de la vacuna CoronaVac en presencia de la variante P1 (brasileña) encontrando una disminución en la eficacia de la misma a 49.6% en un entorno de alta prevalencia de la variante P1.⁴⁹

Los eventos adversos de esta vacuna, de acuerdo con el ensayo fase III, mayormente fueron de tipo no grave y pueden desarrollarse en el transcurso del primer o segundo día después de la vacunación.⁴⁶ Los más frecuentes fueron las reacciones locales (39.0%): dolor en el sitio de aplicación, exantema, eritema, induración, mialgias, y reacciones sistémicas (45.7%): cefalea, fatiga, mialgias, fiebre, diarrea, escalofríos.⁴⁶

Las contraindicaciones absolutas de esta sustancia son: pacientes que recientemente hayan presentado COVID-19 y aún no se recuperen, individuos que hayan recibido plasma convaleciente previo a la vacunación (diferir 90 días la vacunación contra SARS-CoV-2), y pacientes con alergia conocida a algún componente de la vacuna o reacción alérgica grave a dosis anteriores.⁵⁰ No se tiene información sobre la vacunación en menores de 18 años y mujeres embarazadas, por lo que por ahora esta población no será incluida en la vacunación rutinaria.⁵⁰ Las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con buen control se pueden vacunar, aunque la respuesta inmune podría ser limitada o inferior a la presentada por personas que no viven con este virus.⁵¹

SINOPHARM: BBIBP-CorV

La propuesta de Sinopharm BBIBP-CorV fue desarrollada en colaboración con el Beijing Institute of Biological Products.⁵² Consiste en una vacuna inactivada (cepa HB02), la cual fue cultivada y purificada en células Vero, posteriormente fue inactivada mediante su mezcla completa con β-propiolactona.⁵² Se presenta como una solución

para inyección intramuscular, lista para su uso en un vial con monodosis de 0.5 mL. El vial debe conservarse a temperaturas de refrigeración (2 a 8°C), no se debe congelar y tiene que estar protegido de la luz.⁵² Se administra vía intramuscular, en un esquema de dos dosis de 0.5 mL con 21-28 días interdosis.

De acuerdo con un ensayo realizado en Emiratos Árabes Unidos, la vacuna mostró una eficacia de 86% para la enfermedad sintomática y 100% de eficacia para la enfermedad grave.⁵³ Sin embargo, el resultado preliminar arrojado por el estudio fase III realizado en Argentina, mostró una eficacia de 79.34% para prevenir la enfermedad por SARS-CoV-2.⁵⁴

Los efectos adversos fueron de gravedad leve o moderada y se desarrollaron durante los primeros siete días después de la inoculación. Los efectos adversos locales fueron los siguientes: dolor en el sitio de la inyección (> 10%); eritema, hiperemia, prurito, edema o hinchazón en el sitio de la inyección (1-10%), y rash cutáneo en el sitio de la inyección (< 1%).⁵² Los efectos adversos sistémicos observados fueron: fatiga, fiebre transitoria, cefalea, diarrea, tos, y disnea (1-10%), así como náuseas, vómitos, mialgias, artralgias, somnolencia, mareos, anorexia (< 1%). Se recomienda el uso del AINE paracetamol ante la aparición de fiebre después de la vacunación.⁵²

Las contraindicaciones de esta alternativa son: pacientes que recientemente hayan presentado COVID-19 y aún no se recuperen, individuos que hayan recibido plasma convaleciente previo a la vacunación (diferir 90 días la vacunación contra SARS-CoV-2) y pacientes con alergia conocida a algún componente de la vacuna o reacción alérgica grave a la dosis anterior. Se debe tener precaución en pacientes con trombocitopenia y trastornos de la coagulación, y epilepsia no controlada u otro trastorno neurológico progresivo.⁵⁴

COVAXIN: BBV152

Vacuna de la India, BBV152, a base de virus inactivados, creada por Bharat Biotech que se desarrolla en colaboración con el Consejo Indio de Investigación Médica (ICMR)- Instituto Nacional de Virología (NIV). La preparación utiliza tecnología de plataforma derivada de virus completo inactivado a partir de cultivo de células Vero.⁵⁵ Se requiere la aplicación vía intramuscular de dos dosis de 0.5 mL, con un intervalo de 28 días. Cada ampolla debe permanecer a una temperatura de entre 2 y 8°C.⁵⁵

De acuerdo con su estudio fase III en desarrollo, COVAXIN demostró una eficacia provisional de 81% en la prevención de la enfermedad en aquellos sin infección previa después de la segunda dosis.⁵⁵ De acuerdo con reportes de Bharat Biotech, los anticuerpos inducidos por la marca COVAXIN pueden neutralizar las cepas variantes del Reino Unido.⁵⁵

Los efectos secundarios que se han informado por Bharat Biotech COVID-19 (COVAXIN) incluyen: dolor, hinchazón, eritema y prurito en el lugar de la inyección (2%); cefalea (1%), fiebre (2%), malestar general (2%); mialgias, náusea, vómitos, y erupciones.⁵⁵ No se recomienda la administración de esta vacuna en pacientes con alergia conocida a algún componente de la vacuna. Las mujeres embarazadas y madres lactantes no deben recibir la vacuna, ya que no se ha estudiado el efecto en esta población. Los pacientes con VIH y receptores de trasplantes pueden tener una respuesta inmunitaria debilitada en comparación con la población general.⁵⁵

VACUNAS CON SUBUNIDADES PROTEICAS

NOVAVAX: NVX-CoV2373

La vacuna NVX-CoV2373, desarrollada por el laboratorio Novavax, utiliza la proteína S del SARS-CoV-2 junto con un adyuvante Matrix-M1, además, mediante nanopartículas recombinantes, genera una mutación en los sitios de escisión S1 y S2, lo que confiere resistencia a la proteasa.

La vacuna, así como el adyuvante, se almacenan a una temperatura entre 2 y 8°C, facilitando su transporte y distribución. Novavax se administra en un esquema de dos dosis, ambas separadas por 21 días (primera dosis 5-μg y segunda parte 25 μg), por vía intramuscular.⁵⁶

Actualmente, se encuentra en proceso un estudio de fase III en Reino Unido para evaluar la eficacia de esta vacuna, datos preliminares señalan que la sustancia cuenta con un 96% de eficacia contra la cepa original y un 86% contra la variante B.1.1.7.⁵⁶

Se ha demostrado que al día 21 se produce una respuesta inmunitaria después de la aplicación de esta vacuna, una sola dosis alcanza valores de medias geométricas anti-Spike IgG (GMEU) parecidas a los de pacientes asintomáticos de COVID-19, mientras que una segunda inyección con adyuvante alcanza niveles mayores a los encontrados en suero convaleciente de pacientes sintomáticos.⁵⁷

Los resultados preliminares obtenidos en el estudio de fase III realizado en Reino Unido reportan al dolor como el efecto local más común (37%) después de recibir una dosis. Los efectos adversos sistémicos reportados después de la primera y segunda dosis fueron cefalea (20-25%), mialgias (17-20%), y fatiga (12-16%), la duración de dichos eventos fue más larga después de la segunda dosis, pero menor de tres días.⁵⁷

Se han encontrado alteraciones en estudios de laboratorio, entre las que destaca la disminución transitoria de hemoglobina (5% de los casos) con resolución dentro de los siete a 21 días posteriores.⁵⁸

La única contraindicación actual para esta vacuna es la existencia de alergia a alguno de los componentes, los resultados en estudios controlados no reflejan a la población femenina al momento del embarazo y a menores de edad, por lo que se recomienda evitar la aplicación en estas poblaciones.

CONCLUSIÓN

Las vacunas contra la COVID-19 que se encuentran actualmente en aplicación han mostrado una inmunogenicidad prometedora con un grado variable de eficacia contra el desarrollo de la enfermedad moderada o severa, así como un perfil de seguridad aceptable. La administración de segundas dosis de inmunización proporciona una respuesta inmunológica más robusta en todas las vacunas y para situaciones de emergencia la OMS ha aceptado el uso de seis de ellas hasta la fecha.

En vista del aumento de infecciones ocasionadas por la pandemia, y de la prometedora eficacia de las vacunas en las diferentes etapas de los ensayos clínicos, la mayoría de los países han desarrollado programas de vacunación para sus ciudadanos. Sin embargo, se han planteado dudas sobre la eficacia contra las nuevas variantes del SARS-CoV-2 de preocupación como la británica, brasileña, sudafricana y posiblemente la variante de interés de la India (B.1.617.1/2); por lo que se necesitan mayores estudios para determinar su eficacia. Otro problema es el desconocimiento de la duración de las eficacias protectoras de las vacunas para detener la transmisión de las cepas virales, tanto previas como nuevas; así como la presencia de anticuerpos neutralizantes protectores contra la infección por SARS-CoV-2 a través de las vacunas de aplicación intranasal y subdérmbica. Sin embargo, es importante la continuación de medidas protectoras y preventivas en la población, ya que la reinfección sigue siendo potencialmente posible. Este proceso en la generación de vacunas está en un continuo cambio y renovación en el tiempo, en el que se espera la mitigación de la pandemia por la COVID-19.

Conflicto de intereses: Todos los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. *OMS: Declaración COVID-19: Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19*. (Modificado 29 Ene 2021; Consultado 07 may 2021). Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
2. GAVI The Vaccine Alliance. *COVAX: The COVID-19 vaccine race-weekly update*. (Modified 03 Jun 2021; consulted 03 Jun 2021). Available in: <https://www.gavi.org/vaccineswork/covid-19-vaccine-race#phases>
3. Organización Panamericana de la Salud. *OPS: COVID-19 Fases de desarrollo de una vacuna*. Mayo 2020. Available in: <https://www.paho.org/es/documentos/covid-19-fases-desarrollo-vacuna>
4. Organización Mundial de la Salud. *OMS: Vacunas e inmunización: ¿qué es la vacunación?* (Modificado 30 Dic 2020; consultado 07 mayo 2021). Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroup=survey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQjws-OEBhCkARlsAPhOkIZ5WDg3D0mDZ403Dsf_82gwKuayCas-VEYE3IWNO MNWG-gdAciTl0YaAnr2EALw_wCB
5. GAVI The Vaccine Alliance. *There are four types of COVID-19 vaccines: here's how they work*. Available in: <https://www.gavi.org/vaccineswork/there-are-four-types-covid-19-vaccines-heres-how-they-work>
6. Lamb YN. *BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: first approval*. *Drugs*. 2021; 81: 495-501. doi: 10.1007/s40265-021-01480-7.
7. Pardi N, Weissman D. Development of vaccines and antivirals for combating viral pandemics. *Nat Biomed Eng*. 2020; 4: 1128-1133. doi: 10.1038/s41551-020-00658-w.
8. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine (BNT162, PF-07302048) Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Briefing document. Meeting date: 10 December 2020.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2603-2615. doi: 10.1056/NEJMoa2034577.
10. Naik R, Smith M, Gottschalk L, Wollersheim S, Lee L, Huang L et al. *Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA amendment review memorandum*. Available in: <https://www.fda.gov/media/148542/download>
11. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. *Visión general y seguridad de la vacuna contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech* [Internet]. 21 de mayo de 2021 [Consultado 25/05/2021]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/Pfizer-BioNTech.html>
12. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA et al. *BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting*. *N Engl J Med*. 2021; 384 (15): 1412-1423. doi: 10.1056/NEJMoa2101765
13. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Butt AA. Effectiveness of the BNT162b2 Covid-19 vaccine against the B.1.1.7 and B.1.351 variants. *N Engl J Med*. 2021; doi: 10.1056/NEJMc2104974
14. Sellaturay P, Nasser S, Ewan P. Polyethylene glycol-induced systemic allergic reactions (Anaphylaxis). *J Allergy Clin Immunol Pract*. 202; 9 (2): 670-675. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.029.
15. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycals: a review. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 907-922. doi: 10.1111/cea.12760
16. European Medicines Agency. *Covid-19 mRNA vaccine (Comirnaty): EU summary of product characteristics*. [Accessed 24 Apr 2021] 2020. Available in: <http://ec.europa.eu>
17. CDC COVID-19 Response Team, Food and Drug Administration. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine—United States, December 14–23, 2020. *MMWR Morb Mortal Weekly Rep*. 2021; 70 (2): 46-51. doi: 10.15585/mmwr.mm7002e1.
18. Jop de Vrieze. Pfizer's vaccine raises allergy concerns. *Science*. 2021; 371 (6524): 10-11. doi: 10.1126/science.371.6524.10
19. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L et al. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 vaccine safety in pregnant persons. *N Engl J Med*. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2104983.
20. Centers for Disease Control and Prevention. *COVID-19 vaccines: interim clinical considerations for use of COVID-19 vaccines currently authorized in the United States*. 2021. Available in: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

21. Oliver SE, Gargano JW, Marin M et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Moderna COVID-19 Vaccine—United States. 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 69 (51-52): 1653-1656. doi: 10.15585/mmwr.mm695152e1.
22. Zhang R. *Vaccines and related biological products advisory committee meeting presentation.* (17 December 2020). mRNA-1273. USA: Moderna.
23. mRNA-1273 Sponsor Briefing Document Vaccines And Related Biological Products Advisory Committee Meeting Date, 17 December 2020, Available in: <https://www.fda.gov/media/144452/download>
24. Blumenthal KG, Freeman EE, Saff RR, Robinson LB, Wolfson AR, Foreman RK. Delayed large local reactions to mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2021; 384 (13): 1273-1277. doi: 10.1056/NEJMc2102131.
25. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020; 396 (10249): 467-478. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31604-4)
26. Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021; 396 (10267): 1979-1993. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32466-1)
27. Ema.europa.eu. [Citado el 5 de mayo de 2021]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information-of-covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en-pdf
28. Castells MC, Phillips EJ. Maintaining safety with SARS-CoV-2 vaccines. *N Engl J Med.* 2021; 384 (7): 643-649. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejmra2035343>
29. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021; 397 (10269): 99-111. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32661-1)
30. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *The Lancet.* 2021; 397 (10277): 881-891. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00432-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00432-3)
31. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med* 2021; 384:1885-1898. Available in: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2102214>
32. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. *UK regulator confirms that people should continue to receive the COVID-19 vaccine AstraZeneca* [Internet]. GOV.UK. 2021 [Cited May 5, 2021]. Available in: <https://www.gov.uk/government/news/uk-regulator-confirms-that-people-should-continue-to-receive-the-covid-19-vaccine-astrazeneca>
33. Europa.eu. [Cited May 5, 2021]. Available in: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-6-9-april-2021>
34. The first registered COVID-19 vaccine [Internet]. Sputnikvaccine.com. [Cited May 5, 2021]. Available in: <https://sputnikvaccine.com/>
35. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheplyakov DV, Dzharullaeva AS et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet.* 2020; 396 (10255): 887-897.
36. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheplyakov DV, Dzharullaeva AS. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2020; 396 (10255): 887-897. Published online Feb 2. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
37. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 396 (10249): 479-488. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31605-6)
38. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020; 395 (10240): 1845-1854. Available in: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31208-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31208-3)
39. Organización Mundial de la Salud. *La OMS añade la vacuna de Janssen a la lista de herramientas eficaces y seguras contra la COVID-19* [Internet]. Ginebra: Comunicado de prensa; 12 de marzo de 2021. [Consultado 5 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/12-03-2021-who-adds-janssen-vaccine-to-list-of-safe-and-effective-emergency-tools-against-covid-19#:~:text=La%20Organizaci%C3%B3n%20Mundial%20de%20la,el%20marco%20del%20Mecanismo%20COVAX>
40. Janssen Biotech Inc. VRBPAC Briefing Document. 26 Feb 2021, Available in: <https://www.fda.gov/media/146219/download>
41. Janssen Biotech, Inc. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Last updated: April/23/2021. Available in: <https://www.janssenlabels.com/emergency-use-authorization/janssen+COVID-19+Vaccine-HCP-fact-sheet.pdf>
42. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B et al. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 384: 2187-2201. Available in: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2101544>
43. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Statement on COVID-19 Vaccine (Updated) [Internet]. New Brunswick NJ: Statement; April 13, 2021. [Accessed 5 Apr 2021]. Available in: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-statement-on-covid-19-vaccine-updated>
44. Johnson & Johnson. Johnson & Johnson Statement on April 23 CDC Advisory Committee Meeting on Company COVID-19 Vaccine [Internet]. NEW BRUNSWICK, N.J: Statement; April 23, 2021. [Accessed 5 Apr 2021]. Available in: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-statement-on-april-23-cdc-advisory-committee-meeting-on-company-covid-19-vaccine>
45. Bussel J, Connors J, Cines D. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome - Hematology.org [Internet]. Hematology.org. Last updated 23 Apr 2021, [cited 06 May 2021]. Available in: <https://www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thrombotic-thrombocytopenia>
46. Zhiwei Wu, Yaling Hu, Miao Xu, Zhen Chen, Wanqi Yang, Zhiwei Jiang et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet.* 03/02/2021. Available in: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/P1IIS1473-3099\(20\)30987-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/P1IIS1473-3099(20)30987-7/fulltext)
47. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases.* Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015
48. Sinovac.com [Internet]. China; Sinovac; 5/02/2021. Available in: <http://www.sinovac.com/product/showproduct.php?id=66>
49. Hitchings MDT, Ranzani OT, Scaramuzzini TMS, Barbosa OS, Almiron M, Said R. Effectiveness of CoronaVac in the setting of high SARS-CoV-2 P.1 variant transmission in Brazil: a test-negative case-control

- study. *MedRxiv*. 01/05/2021. Available in: [nhttps://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.07.21255081v2](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.04.07.21255081v2)
50. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Ch K et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet*. 2021; 21 (2): 181-192. Available in: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30843-4/fulltext#seccetitle160](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30843-4/fulltext#seccetitle160)
51. Centers for Disease Control and Prevention. *Important information about HIV and COVID-19*. 2021. Available in: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/hiv.html#print>
52. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Fu GG et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet*. 2021. Available in: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099\(20\)30831-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/laninf/PIIS1473-3099(20)30831-8.pdf)
53. medscape.com [Internet]. Emiratos Árabes Unidos: Medscape; December 09, 2020. Available in: <https://www.medscape.com/viewarticle/942310>
54. Dirección de enfermedades inmunoprevenibles. *Manual del Vacunador: Vacuna Sinopharm* [Internet]. Argentina: Ministerio de Salud de Argentina; 2021 [Consultado 16/05/2021] Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-03/manual-vacunador-sinopharm_12-3-2021.pdf
55. Bharatbiotech.com [internet]. India; Bharat Biotech; 2021 [Última actualización 2021]. Disponible en: <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html>
56. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med*. 2020; 383 (24): 2320-2332. doi: 10.1056/NEJMoa2026920
57. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral spike vaccines. *Cell Host Microbe*. 2021; 29 (4): 529-539.e3.
58. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian JH, Zhou B, Maciejewski S, Lam K et al. NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge [Internet]. *bioRxiv*. 2020. Available in: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.08.18.256578>



Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2

Genomic characterization and variants of the SARS-CoV-2 virus

Miguel Leonardo García León,* Patricia Bautista Carbajal,* Antonio Humberto Ángel Ambrocio,* Yazmín Valadez González,* Leonardo Martín Vásquez Martínez,* José Antonio Morales Fernández,* Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,* José Enrique Chávez Aguilar,* Edson Erivan Mosqueda Martínez,* Deyanira Gutiérrez Bautista,* Hiram Joaquín Vilchis,* Ikky Omar Ramírez Velázquez,‡ Luis Ángel Perón Medina,‡ Zurisdai Raquel García Osorno,‡ Luis Alberto Cortázar Maldonado,‡ Xcarelt Vite Velázquez,‡ Jorge Baruch Díaz Ramírez,‡ Rosa María Wong Chew*

Citar como: García LML, Bautista CP, Ángel AAH, Valadez GY, Vásquez MLM, Morales FJA et al. Caracterización genómica y variantes del virus SARS-CoV-2. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 445-456. <https://dx.doi.org/10.35366/101743>

Resumen

El SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus que posee un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, este virus se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China y causa la enfermedad que se denomina COVID-19. La tasa de mutación en los virus de ARN es extremadamente alta, el SARS-CoV-2 posee un mecanismo que corrige los errores en la replicación, por lo tanto, su tasa de mutación es menor. Sin embargo, a pesar de este mecanismo comete errores que generan un amplio espectro de mutaciones dentro de las cuales hay una población dominante, esto le confiere la capacidad de propagarse rápidamente, generando las variantes virales. Cuando surgen estas variantes se generan diferencias genéticas que en ocasiones no tienen efecto alguno, pero en otras le confieren un mayor potencial de transmisión, cargas virales más altas, mayor letalidad, además de permitirles evadir la respuesta inmunológica. En esta revisión presentamos el estado del arte de las nuevas variantes virales de SARS-CoV-2 reportadas hasta el momento en todo el mundo, así como sus características e impacto en la salud pública.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, variantes, mutaciones.

Abstract

SARS-CoV-2 a positive sense single-stranded RNA virus, was detected for the first time in December 2019 in the city of Wuhan, China and causes the COVID-19 disease. The mutation rate in RNA viruses is extremely high, however SARS-CoV-2 has a proof reading mechanism, due to this, SARS-CoV-2 has a lower mutation rate. These mutations occur during the replication life cycle, the viral populations generated, dominate the spectrum of all the mutations generated, which gives them the ability to adapt quickly to changes, these populations are known as viral variants. When these variants appear small genetic differences are generated, sometimes, these small changes have no effect, but in some cases they give to the virus a huge transmission capacity, viral loads generation, greater lethality, allowing them to evade the immune response. In this review, the state of the art of the new viral variants of SARS-CoV-2 is described.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, variants, mutations.

* Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas.
‡ Clínica de Atención Preventiva del Viajero.

División de Investigación, Facultad de Medicina, UNAM.

Correspondencia:
Rosa María Wong Chew
Correo electrónico: rmwong@unam.mx

Aceptado: 23-06-2021.



GENERALIDADES DE SARS-CoV-2

Los virus son entidades biológicas sumamente interesantes que se encuentran en el límite entre la materia viva y la inanimada. Tienen genomas basados en ARN o ADN que pueden ser monocatenarios o bicatenarios, pero carecen de una maquinaria de traducción funcional para la síntesis de proteínas virales. En consecuencia, requieren un hospedero para replicarse y propagarse como partículas virales (viriones) en grandes cantidades. A menudo se integran en genomas celulares y enriquecen enormemente el depósito genético de numerosos organismos, incluidos animales, plantas y hongos, debido a esta característica se cree que los virus han jugado un papel importante en la evolución de los organismos celulares.¹⁻³

El 08 de diciembre del 2019 se reportó el primer caso de un paciente con neumonía atípica y posteriormente hubo varios casos hospitalizados en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, China.⁴ A partir de muestras del tracto respiratorio de estos pacientes, se secuenció el genoma completo de un nuevo virus de ácido ribonucleico (ARN) del género Betacoronavirus, el virus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). El virus se propagó rápidamente por Wuhan y las zonas vecinas de la provincia de Hubei, a pesar de las rápidas y agresivas intervenciones de salud pública.⁵ El genoma completo del virus se publicó el 05 de enero de 2020.⁶ En los meses siguientes el virus se propagó por todo el mundo y para el 11 de marzo del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente una pandemia. Así inicio la pandemia del nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por coronavirus denominado (COVID-19/coronavirus disease 2019, por sus siglas en inglés). Sólo para dimensionar el problema y a cinco meses de haber iniciado la pandemia, el 18 de mayo de 2020, ya había cerca de cinco millones de casos y más de 300,000 muertes en 210 países/territorios en todo el mundo.⁷ La pandemia de COVID-19 ha afectado gravemente la salud y la economía mundial.

El origen del virus no es claro hasta el momento. Varios estudios, han mencionado que el SARS-CoV-2 tiene un origen en la vida silvestre, el análisis filogenético de los genomas completos del SARS-CoV-2 indica eventos de transmisión zoonótica, de murciélagos o pangolines a humanos,⁸ probablemente a mediados de noviembre de 2019, tal como ha sucedido con otros virus.

Antes del descubrimiento del SARS-CoV-2, se sabía que sólo seis coronavirus causaban enfermedades en los humanos, cuatro causan infecciones respiratorias endémicas (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-NL63 y HCoV-229E) y otras dos cepas zoonóticas conocidas como virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y virus del

síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV).⁹ Ambos virus causaron brotes de enfermedades respiratorias mortales en 2002 al 2003 y 2012 al 2015, respectivamente. La caracterización molecular del genoma del SARS-CoV-2 mostró una similitud de secuencia de 79.6% con el SARS-CoV y de 96% con el RaTG13 bat-CoV¹⁰ apoyando que los murciélagos (*Rhinolophus affinis*) pudieron haber actuado como reservorio de la cepa original del SARS-CoV-2.⁸ Aunado a ello, el análisis de la proteína estructural ORF3a del SARS-CoV-2 reveló dominios proteicos altamente conservados dentro de sus homólogos de algalía, pangolín y murciélagos-CoV similares al SARS-CoV.¹¹

El SARS-CoV-2 posee un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, (29.9Kb) esférico y envuelto. Su genoma codifica para 16 proteínas no estructurales (nsp1-16) y 4 proteínas estructurales; pico (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N).^{12,13} La proteína S, tanto en el SARS-CoV como en el SARS-CoV-2, se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)¹⁴ del hospedero para llevar a cabo la infección. Sin embargo, la proteína S en el SARS-CoV-2 tiene una afinidad de unión entre 10 y 20 veces mayor que la del SARS-CoV,¹⁵ además de que posee una mayor variabilidad en su secuencia,¹⁶ esto probablemente le confiera una mayor capacidad de infección. En este sentido, el SARS-CoV-2 se transmite mediante la diseminación de aerosoles. La transmisión por gotículas respiratorias puede producirse cuando una persona está en contacto estrecho (en un espacio no mayor a un metro) con una persona infectada que presenta o no síntomas respiratorios, o bien, si está hablando o cantando; en estas circunstancias, las gotículas respiratorias que contienen el virus pueden llegar a la boca, la nariz o los ojos de una persona expuesta y esto podría causar una infección. Además, podría producirse transmisión por contacto indirecto si un hospedero expuesto tiene contacto con un objeto o una superficie contaminados (transmisión por fomites) y entra en contacto con sus mucosas. El virus afecta principalmente a las personas mayores con enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión arterial, enfermedades respiratorias crónicas y cáncer. Los síntomas clínicos comunes de COVID-19 incluyen, entre otros, fiebre, desarrollo de tos seca, mialgia/fatiga, disnea, dolores de cabeza y neumonía.¹⁰

MUTACIONES DEL SARS-CoV-2

La tasa de mutación en los virus de ARN es extremadamente alta, tal es el caso del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de influenza, algunos estudios sugieren que muchos virus de ARN generan de 10^{-4} a 10^{-6} errores por nucleótido agregado, lo que equivale aproximadamente a una mutación por genoma en cada ciclo de replicación.¹⁷

La alta tasa de mutación de los virus de ARN puede ser explicada en parte por las ARN polimerasas dependientes de ARN (RdRp) que en general no tienen un mecanismo para corregir errores, una excepción a esta regla son los Nidovirus, incluidos los coronavirus que sí tienen esta actividad, y por lo tanto, una menor tasa de mutación,¹⁸ lo que explica parcialmente por qué los coronavirus tienen genomas más grandes que la mayoría de los virus de RNA. A pesar de esta menor tasa de mutación se han descrito un aproximado de 12,000 variantes generadas por cambios de base en el genoma viral,¹⁹ esto probablemente relacionando a los altos niveles de contagio y en consecuencia altos niveles de replicación viral que aumentan la probabilidad de que una mutación ocurra y permanezca.

Las partículas virales producidas durante una infección teóricamente podrían generar todas las mutaciones puntuales posibles y muchas combinaciones de mutaciones dobles durante cada ciclo de replicación. Incluso una secuencia molecular definida se transforma rápidamente en una colección de secuencias relacionadas cuando se introduce en una célula.²⁰ La teoría de la evolución sugiere que está en juego un fenómeno de "seguridad" por el cual, a pesar del posible impacto negativo de la mutación en cada individuo, el resultado global es positivo para la población,²¹ esto significa que en poblaciones grandes, la presión de selección eliminará rápidamente mutantes poco viables, y la secuencia más adecuada dominará en el espectro de todas las mutaciones generadas, acompañada de frecuencias muy bajas de numerosas mutantes con viabilidad intermedia, esto asegura que las poblaciones virales puedan generar y mantener mutaciones que les permitan adaptarse rápidamente a los cambios en el entorno generando lo que conocemos como variantes virales.²²

El SARS-CoV-2 también posee una enzima que se equivoca, pero comparado con el VIH o influenza son pocos los errores.^{19,23} Sin embargo, se equivoca lo suficiente como para formar variantes que le permitan tener ciertas "ventajas". En el contexto molecular en los virus, la tasa de mutación es la frecuencia con la que se cometan errores durante la replicación del genoma viral, los errores se definen como el cambio de una base nitrogenada en el ARN durante el proceso de adición de nucleótidos; esto se traduce en un cambio de aminoácido que, dependiendo de sus características fisicoquímicas, puede alterar la estructura y función de las proteínas virales.²⁴ Por otro lado, cada vez que surgen estas pequeñas diferencias genéticas, en ocasiones, estos pequeños cambios no tienen efecto, ni interés alguno, pero en otras le confieren al virus un mayor potencial de transmisión, cargas virales más altas, mayor letalidad, además de permitirles evadir la respuesta inmunológica.²⁵ Al mismo tiempo, estas mutaciones, permiten dividir al SARS-CoV-2 en distintos grupos genéticos o cla-

dos.²⁶ O bien, algunas mutaciones específicas definen los grupos genéticos virales o linajes que circulan actualmente a nivel global.²⁷ Por diversos procesos de microevolución y presiones de selección, pueden aparecer algunas mutaciones adicionales, generando diferencias al interior de cada linaje, el resultado de ello es la formación de variantes.²⁸

Es importante mencionar que la denominación de clado, linaje, variante, etcétera es arbitraria y no corresponde a una jerarquía taxonómica oficial, es decir, no interviene el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), quien es el órgano máximo que lleva a cabo la correcta clasificación de los virus.

REPOSITORIOS DE SECUENCIAS DE AISLADOS CLÍNICOS DEL MUNDO

La respuesta de salud pública a la COVID-19 se ha visto facilitada por los esfuerzos sin precedentes de los científicos que comparten datos de secuencias de aislados clínicos en todo el mundo. El GeneBank del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés) y la Iniciativa Global para Compartir todos los Datos de Influenza (GISaid, por sus siglas en inglés)²⁹ han servido como los repositorios principales para las secuencias del genoma completo del SARS-CoV-2. Por el momento, la base de datos GISaid ha establecido que la población de SARS-CoV-2 consta de seis clados principales: G, GH, GR, L, S y V²⁶ (*Figura 1*). Existe un número creciente de estudios sobre la variabilidad genética del SARS-CoV-2 en relación con el genoma de referencia. Hasta el momento se han cargado más de 100,000 secuencias en las bases de datos y éstas han permitido estimar la tasa de mutación del virus. El análisis mutacional más completo publicado hasta el momento ($n > 48.800$ genomas completos de SARS-CoV-2) informó un promedio de 7.23 mutaciones por muestra, en relación con el genoma de referencia de Wuhan NC_045512.2.³⁰

LINAJES DE SARS-CoV-2

Se ha descrito un sistema de nomenclatura dinámica para el SARS-CoV-2 para facilitar la epidemiología en tiempo real que revela vínculos entre brotes mundiales que comparten genomas virales similares. En la raíz de la filogenia del SARS-CoV-2 hay dos linajes denominados A y B.²⁷ Aunque los virus del linaje B se secuenciaron y publicaron primero,²⁵ es probable que el linaje A sea mucho más antiguo, ya que comparte dos variantes distintivas con los virus del murciélagos. Otras designaciones de linajes vinculan nuevas variantes a poblaciones geográficamente distintas. Algunos de los primeros linajes se han asignado a ubicaciones geográficas, incluido A.1 en el estado de Washington, brote

en EUA, B.1 en el brote italiano, luego en otras partes de Europa y B.1.1 es el principal linaje europeo que fue difundido por todo el mundo.²⁷ Sin embargo, muchos de los principales linajes están ahora presentes en la mayoría de los países, lo que indica que la mayoría de los casos locales fueron introducciones independientes del virus.³¹

CLASIFICACIÓN DE LAS VARIANTES DE SARS-CoV-2

Las variantes genéticas del SARS-CoV-2, han estado emergiendo y circulando por el mundo durante toda la pandemia del COVID-19 y se dividen en tres clases:

1. Variante de interés
2. Variante de preocupación
3. Variante de gran consecuencia

Las **variantes de interés** son aquellas que poseen marcadores genéticos específicos asociados a las mutaciones que afectan al gen que codifica para la proteína S, ya que esta proteína interacciona con el receptor celular de la ECA2, lo que podría afectar a su transmisibilidad. Además, al ser la proteína más expuesta, es también la más antigénica, es decir sobre la que actúan los anticuerpos. La mayoría de las vacunas utilizan la secuencia que codifica para esta

proteína o la proteína misma, como estrategia para activar el sistema inmune para inducirlo a generar anticuerpos, esta estrategia podría “presionar” al virus a modificarla, lo cual podría resultar en una menor neutralización por los anticuerpos generados contra una infección anterior o la vacunación, una menor eficacia de los tratamientos, posible impacto en el diagnóstico, aumento en la transmisibilidad o gravedad de la enfermedad. Una variante de interés requiere más medidas de salud pública adecuadas, incluida una mejor vigilancia secuencial, una mejor caracterización de laboratorio o investigaciones epidemiológicas para evaluar con qué facilidad se propaga el virus a otras personas, la gravedad de la enfermedad, la eficacia de los tratamientos y si las vacunas autorizadas actualmente ofrecen protección.

Las **variantes de preocupación**, estas variantes poseen una mayor transmisibilidad, casos más graves de enfermedad, reducción significativa en la neutralización por los anticuerpos generados durante una infección anterior o la vacunación, menor efectividad de los tratamientos o las vacunas, o fallas de detección de diagnóstico. Las variantes de preocupación requieren más acciones de salud pública que las de interés, como la notificación a la OMS en virtud del Reglamento Sanitario Internacional, la notificación a los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, Estados Unidos), los esfuerzos locales o regionales

Imagen en color en: www.medgraphic.com/actamedica

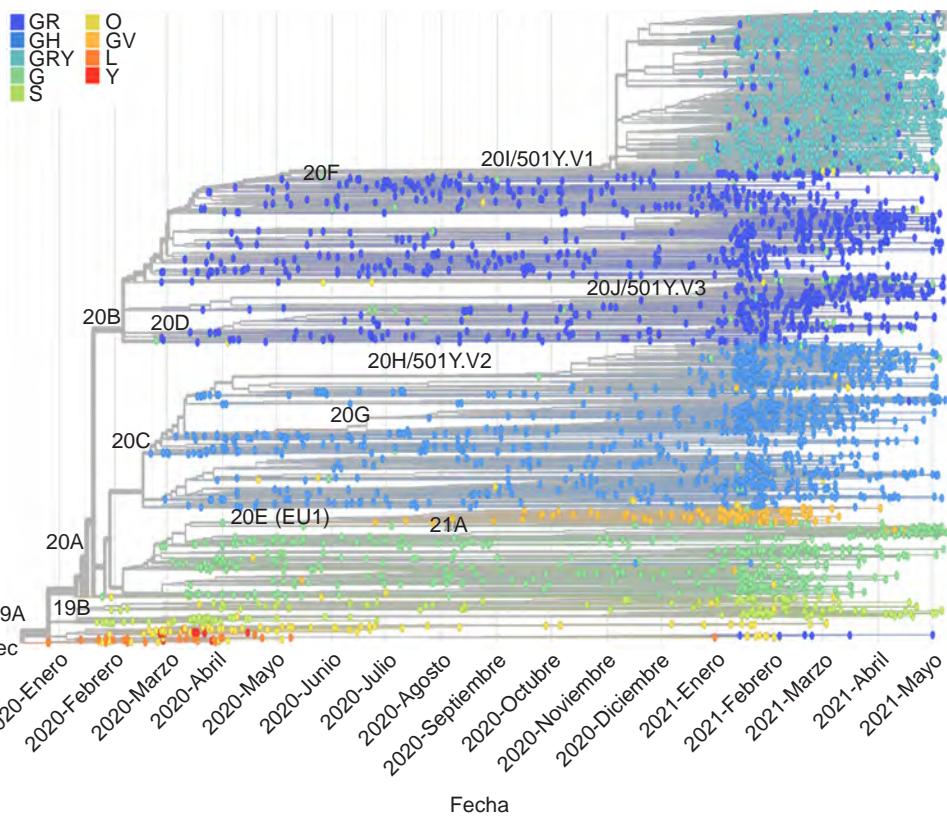


Figura 1:

Filogenia de SARS-CoV-2 en el mundo (obtenido de GISAID).

	Variantes de interés						Variantes de preocupación					
	B.1.617	Eta	Iota	Zeta	Alpha	Beta	Gamma	P1	Sudáfrica	Reino Unido	Brasil	Epsilon
Línea	Kappa (B.1.617.1), Delta (B.1.617.2) y B.1.617.3	(B.1.525)	(B.1.526) y B.1.526.1	(P2)	(B.1.1.7)	(B.1.351)	(P1)					(B.1.427 y B.1.429)
País de primera detección	India	Reino Unido/Nigeria	Estados Unidos (Nueva York)	Brasil	Reino Unido	Sudáfrica	Japón/Brasil					Estados Unidos (California)
Fecha de primera detección	Octubre 2020	Diciembre 2020	Octubre 2020	Abril 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020					Abril 2020
Número de mutaciones en la proteína espiga (s)	11	5	12	6	10	7	11					6
Cambios genéticos reportados	T19R G142D L452R E484Q D614G P681R D950N R158G T478K E154K Q107H	A67V E484K D614G Q677H F888L	D80G F157S L452R D614G T791I T859N D950H T951 D253G S477N E484K A701V	T951D253G S477N E484K D614G A701V	N501Y E484K S49P A570D D215G D614G P681H T716I S982A D114H K1191N	K417T E484K N501Y D801A D215G D614G A701V	K417T E484K N501Y D801A D215G D614G P26S D138Y R190S N501Y D614G H655Y T1227I					
Attributos	a) Reducción potencial de la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ^{65;66} b) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁸	a) Reducción potencial de la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ^{65;66} b) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁸	a) Sensibilidad reducida a la combinación de tratamiento con anticuerpos monoclonales bamlanivimab y etesevimab. Sin embargo, se desconocen las implicaciones clínicas ⁶⁵ b) Se dispone de tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales EUA ⁶⁶	a) Reducción potencial de la neutralización por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ^{65;66} b) Se dispone de tratamientos alternativos con anticuerpos monoclonales EUA ⁶⁶	a) Aproximadamente 50% de aumento en la transmisión ⁴³ b) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁹	a) Aproximadamente 50% más de transmisión ⁴⁷ b) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁹	a) Disminución significativa de la susceptibilidad a la combinación del tratamiento con anticuerpos monoclonales bamlanivimab y etesevimab, ⁶⁵ pero se encuentran disponibles otros tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ⁶⁶ b) Disminución moderada de la susceptibilidad a la combinación de bamlanivimab y etesevimab. Sin embargo, se desconocen las implicaciones clínicas de esta disminución ⁴⁵	a) Disminución significativa de la susceptibilidad a la combinación del tratamiento con anticuerpos monoclonales bamlanivimab y etesevimab, ⁶⁵ pero se encuentran disponibles otros tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ⁶⁶ b) Neutralización reducida por sueros de convalecientes y postvacunación ⁵⁷	a) Disminución significativa de la susceptibilidad a los tratamientos con anticuerpos monoclonales bamlanivimab y etesevimab ⁶⁵ pero se encuentran disponibles otros tratamientos con anticuerpos monoclonales EUA ⁶⁶ b) Neutralización reducida por sueros de convalecientes y postvacunación ^{44;46;47;47;48}	a) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁸ b) Reducción potencial de la neutralización por sueros postvacunación ⁶⁸	a) Aproximadamente 20% más transmisibilidad ⁴⁸ b) Neutralización moderada de la susceptibilidad a la combinación de bamlanivimab y etesevimab. Sin embargo, se desconocen las implicaciones clínicas de esta disminución ⁴⁵	a) Aproximadamente 20% más transmisibilidad ⁴⁸ b) Neutralización moderada de la susceptibilidad a la combinación de bamlanivimab y etesevimab. Sin embargo, se desconocen las implicaciones clínicas de esta disminución ⁴⁵

Figura 2: Variantes del virus SARS-CoV-2.

para controlar la propagación, el aumento de las pruebas o la investigación para determinar la eficacia de las vacunas y los tratamientos contra la variante (*Figura 2*).

Las **variantes de gran consecuencia** muestran una clara evidencia de que las medidas de prevención o médicas han reducido significativamente su efectividad con respecto a las variantes que circularon previamente. Pueden presentar un fallo en el diagnóstico, una reducción significativa en la efectividad de las vacunas, una cantidad desproporcionadamente alta de casos de infección en vacunados, o muy baja protección inducida por las vacunas contra la enfermedad grave una reducción significativa en la susceptibilidad a múltiples tratamientos aprobados o con autorización de uso de emergencia, casos más graves de enfermedad clínica y aumento de las hospitalizaciones. Una variante de gran consecuencia requiere una notificación obligada a la OMS de conformidad con el Reglamento Sanitario Internacional, notificar a los CDC, anunciar estrategias para prevenir o contener la transmisión, y brindar recomendaciones para actualizar los tratamientos y las vacunas. Afortunadamente, hasta el momento, **no** hay variantes del SARS-CoV-2 que alcancen el nivel de gran consecuencia.

En las nuevas variantes se vigila principalmente el número de mutaciones y en qué parte del genoma del virus se están llevando a cabo, es decir a qué proteína viral afectan principalmente; si aumenta rápidamente su frecuencia entre la población, si presenta las mismas mutaciones que otras variantes y si se extienden en áreas donde ya hay un alto nivel de inmunidad contra el SARS-CoV-2, ya sea por la infección y/o por altas coberturas de vacunación. Sólo la vigilancia y la investigación demostrarán si estas nuevas variantes pasan de una categoría a otra y que tanto estas nuevas variantes modifican la infectividad, transmisibilidad y evasión del sistema inmune del hospedero.³¹⁻³⁷

VARIANTES DE SARS-CoV-2 EN MÉXICO

En México, el 27 de febrero de 2020 se detectó el primer caso de SARS-CoV-2, correspondiente a una persona que viajó de regreso a México desde Italia, y que estuvo en contacto directo con un caso confirmado de SARS-CoV-2.³⁸ Actualmente se puede analizar el perfil epidemiológico del COVID-19 en el país.¹⁹

Los análisis realizados por investigadores mexicanos confirmaron que ha habido múltiples eventos de introducción de infecciones independientes en México por parte de viajeros en el extranjero. También encontraron evidencia de una transmisión local temprana de variantes que tienen una mutación específica (H49Y) en la proteína S, que podría usarse como marcador molecular para seguir la propagación viral dentro del país.³⁹ Las variantes de interés o preocupación que se han presentado en México hasta

mayo del 2021 corresponden a las variantes de Gran Bretaña (B1.1.7), Estados Unidos/California (B.1.429 y B.1.427), Brasil (P.1 y P.2), Sudáfrica (B.1.351) e India (B1.617).

La OMS, los CDC, el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) y la comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad (CCINSHAE) en colaboración con Universidades y otras agencias de salud pública en México a través del Consorcio Mexicano para vigilancia genómica y otras agencias en el mundo, están monitoreando la situación muy de cerca. Se está trabajando para detectar y caracterizar las variantes virales que puedan presentarse y representen un mayor problema de Salud Pública. En este sentido, desde la identificación inicial del SARS-CoV-2 y hasta el 22 de marzo de 2021, se han compartido, a nivel mundial, más de 845,000 secuencias genómicas completas a través de bases de datos de acceso público como NCBI y GISAID,²⁹ lo que permite conocer muy de cerca las variantes de interés y preocupación que hasta el momento se han detectado en el mundo. La capacidad de monitorear la evolución viral casi en tiempo real tiene un impacto directo en la respuesta de salud pública a la pandemia de COVID-19, permitiendo identificar cambios en los patrones epidemiológicos, o en la virulencia o en la disminución de la eficacia terapéutica, entre otros (*Figura 3*).

A continuación, se describen las variantes de interés y preocupación que se han detectado en México y varios países del mundo. Así mismo, la OMS ha propuesto, a partir de junio del 2021, una nueva nomenclatura para las distintas variantes del SARS-CoV-2; denominando, de ahora en adelante, a las variantes con las letras del alfabeto griego:

VARIANTE ALFA (501Y.V1, B.1.1.7 O BRITÁNICA)

A principios de septiembre y mediados de noviembre se reportó una variante del SARS-CoV-2 de linaje 501Y que co-circulaba en Gales con la variante silvestre, sin embargo, ésta no generó mayor preocupación, ya que nunca superó el 2% en secuenciaciones dentro de la región.⁴⁰ El 14 de diciembre de 2020 se reportó nuevamente una variante de linaje 501Y en Reino Unido después denominada "B.1.1.7" por la CDC y, desde entonces, ésta se ha convertido en la variante de predominio en varios países, incluidos Reino Unido y Estados Unidos⁴¹ y en enero 2021 ya había sido reportada en 45 países.⁴² Esta variante, también llamada "VOC 202012/01" o "20B/501Y.V.1" se catalogó como "de preocupación" por ser una variante de SARS-CoV 2 con mayor transmisibilidad y probablemente una reducción variable del efecto de las vacunas.³¹

La variante en cuestión contiene 17 mutaciones en comparación con la forma silvestre del virus, ocho de las cuales se encuentran en la proteína S por lo cual la transmisibilidad

de esta variante está aumentada. Al haber mutaciones en la proteína S se modifica la afinidad al receptor que permite entrar al virus al cuerpo humano (ECA2r/ACE2r). Dentro de las mutaciones en proteína S destaca "N501Y" (por la cual inicialmente se denominó así al linaje de las variantes inglesas detectadas) que afecta la conformación del ligando aumentando la afinidad de unión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) humana y que posteriormente ha sido identificada en otras variantes de preocupación. D614G, E484K, S494P, A570D, P681H, T716I, S982A, D1118H y K1191N son otras sustituciones de la proteína S o espiga detectadas en la variante B.1.1.7, que apoyan su introducción al hospedero y han ayudado a asociarla con una mayor entrada e infección viral eficiente. También la delección de la posición 69 a 70 se ha observado en otras variantes de SARS-CoV-2, incluida VOC202012/01, y ha sido relacionada con el escape inmunológico en personas inmunocomprometidas y fallas en ciertos estudios diagnósticos para el gen de la glicoproteína S.

Así pues, se ha demostrado que B.1.1.7 es transmitida con mayor eficacia que otras variantes y se han hecho especulaciones acerca de la posible razón del rápido aumento en la transmisibilidad de ésta basadas en la dinámica de medidas sanitarias y casos reportados dentro de Reino Unido,⁴³ sin embargo, las siguientes pueden ser extrapoladas a la situación global:

1. Aumento en la carga viral de personas infectadas con esta variante.

2. Un periodo más largo de diseminación viral, que implica que una persona infectada con la variante VOC 202012/01 puede ser contagiosa por mayor tiempo que las infectadas con otras variantes.
3. VOC202012/01 podría tener un tiempo de reproducción más corto que implica mayor tasa de crecimiento en menor tiempo.
4. La neutralización por anticuerpos postvacunales de ChAdOx1 (AstraZeneca) fue nueve veces menor contra la variante B.1.1.7, pero la eficacia de la vacuna contra la infección sintomática fue similar para los linajes B.1.1.7 y los no B.1.1.7.⁴⁴
5. No se mostraron cambios significativos en la neutralización de suero postvacunal de la fase 1 con mRNA-1273 (Moderna).⁴⁵
6. Usando suero postvacunal con mRNA-1273 (Moderna), suero postvacunal con NVX-CoV2373 (Novavax) y suero convaleciente se determinó que la neutralización a la variante B.1.1.7 se mantiene sensible, aunque moderadamente reducida (dos veces menor en promedio).⁴⁶ También se publicó que existen algunos anticuerpos monoclonales que son menos efectivos para el dominio de unión al receptor de la proteína S (disminución de neutralización reportada) sin embargo otros anticuerpos específicos siguen intactos, por lo tanto, se concluyó que B.1.1.7 no es una variante de escape para neutralización total.
7. B.1.1.7 es resistente a ciertos anticuerpos monoclonales contra el dominio N Terminal de la proteína S,

Imagen en color en: www.medigraphic.com/actamedica

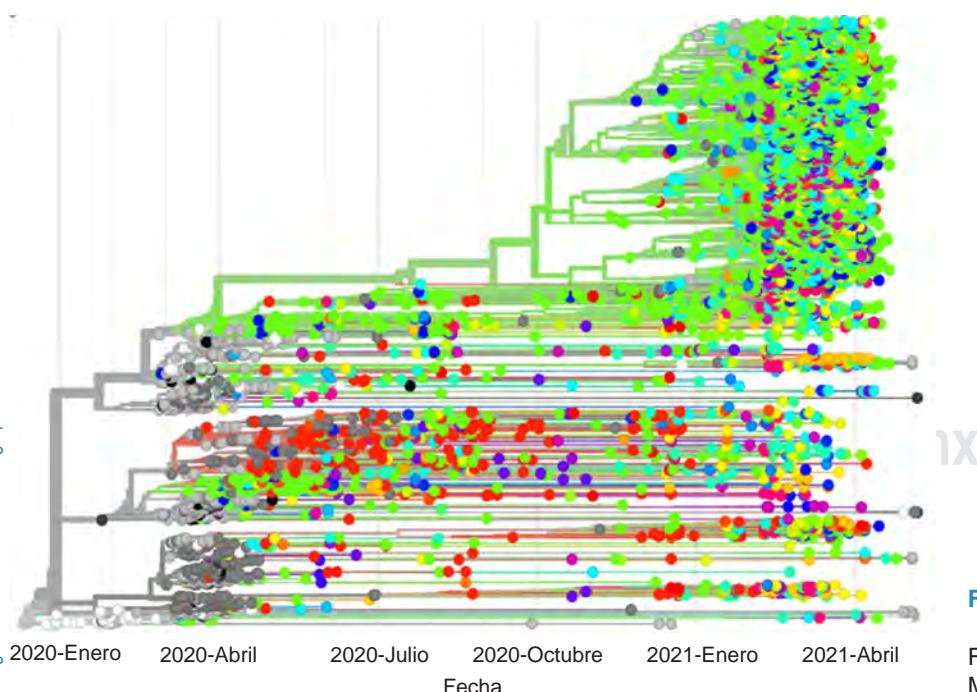


Figura 3:

Filogenia del SARS-CoV-2 en México (obtenido de GISAID).

relativamente resistente a algunos anticuerpos contra el dominio de unión al receptor, pero no disminuyó la neutralización de plasma convaleciente de personas previamente infectadas con SARS-CoV-2 desde principios de la pandemia.⁴⁷

Por último, se comprobó que no existen diferencias significativas en la sintomatología ni duración de la enfermedad para la variante B.1.1.7 en comparación con otras. También se reportó que la reinfección no es más probable en presencia de la variante B.1.1.7 a partir de la inmunidad desarrollada por previa infección con otras variantes, ya que las re-infecciones reportadas se asociaron al aumento regional de casos en general más que al aumento regional de infecciones con B.1.1.7.^{10,48}

VARIANTE BETA (501Y.V2, B.1.351 O SUDAFRICANA)

La epidemia por COVID-19 en Sudáfrica es por mucho las más grande en el continente africano, con más de 785 mil individuos infectados y más de 20 mil muertes reportadas hasta finales de noviembre del 2020.⁴⁹ En la región Nelson Mandela Bay, se identificó una variante del virus SARS-CoV-2 en Sudáfrica, los estudios preliminares no mostraron evidencia de que esta variante causara una enfermedad más severa,⁵⁰ sin embargo revisando el estado del arte en la literatura podemos encontrar algunas características importantes. Actualmente esta variante se ha detectado en 85 países con 15,160 casos reportados. En México, para el mes de mayo, se han reportado cuatro casos.⁵¹

En la variante sudafricana de SARS-CoV-2 (501Y.V2) se han identificado ocho mutaciones en la proteína espiga al compararla con la secuencia identificada por primera vez en Wuhan, de estas ocho mutaciones tres se encuentran en el dominio de unión al receptor (K417N, E484K and N501Y).¹⁵ La mutación N501Y fue previamente descrita en el Reino Unido (B.1.1.7) mostrando un potencial para modificar la interacción virus-receptor, de tal manera que podría aumentar la velocidad a la que éste se transmite, esto debido al sitio donde ocurre el cambio de aminoácido, que es en el asa de unión que se forma al generarse un puente de hidrógeno al momento de la interacción de la proteína espiga con el receptor de la ECA2.⁵²

Algunos estudios en modelos animales muestran que esta mutación incrementa la afinidad por el receptor de la ECA2, haciendo más estable la interacción proteína-proteína. La mutación E484K no es tan frecuente, sólo se ha detectado en 0.02% de las secuencias que se han analizado fuera de Sudáfrica. E482K se encuentra en el sitio de unión al receptor e interacciona con el residuo “hot-spot” de hECA2. Algunos estudios muestran evidencia de que esta mutación puede aumentar ligeramente la energía libre de unión estabilizando la interacción.⁵³

K417 es un residuo que interacciona con el residuo D30 en hACE2 formando un puente salino.⁵² Esta interacción es la diferencia más notable en el complejo RBD-hACE2 de SARS-CoV y SARS-CoV-2, sin embargo, estudios estructurales muestran que esta mutación tiene un impacto mínimo sobre la afinidad de la proteína viral por el receptor.⁵³

Al igual que para otras variantes de SARS-CoV-2, no se conoce el impacto de las terapias actuales, sin embargo, análisis *in vitro* de plasma convaleciente obtenido de sujetos previamente infectados con el SARS-CoV-2 ancestral, mostraron neutralización contra esta variante,⁵⁴ sin embargo, *in vivo* se encontró una reducción en la neutralización por terapia por anticuerpos monoclonales, suero convaleciente y suero postvacunación.⁵⁵

En cuanto a la eficacia de las vacunas contra 501YV2, la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) no generó protección contra COVID leve y moderado en personas infectadas con la variante sudafricana.⁵⁶ Las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna mostraron neutralización reducida.⁵⁷ Algunas compañías farmacéuticas han decidido reemplazar la secuencia original con la secuencia 501YV2 para encontrar mejores respuestas de neutralización. Sin embargo, aún no se sabe con exactitud si dicha variante puede generar reacciones cruzada para otras variantes.⁵⁸

VARIANTE GAMMA (501Y.V3, P.1 O BRASILEÑA)

En la ciudad brasileña de Manaos, capital del estado del Amazonas, un estudio en donantes de sangre indicaba que, para octubre de 2020, 76% (95% CI 67-98) de la población ya había sido infectada por SARS-CoV-2, estadísticas que se repitieron en otras localidades amazónicas.⁵⁹

En teoría, la tasa de propagación del SARS-CoV-2 en Manaos estaría por encima del umbral de la inmunidad de rebaño (67%), estimando un número básico de reproducción (R_0) del virus de 3.4. Sin embargo, en enero de 2021, la ciudad experimentó un incremento abrupto en el número de hospitalizaciones por COVID-19. Entre las posibles explicaciones, se postuló la posibilidad de que linajes mutantes del virus circulando en esta segunda ola, tuvieran una transmisibilidad mayor que las cepas observadas el año anterior, como ya se había advertido previamente en el caso de la variante británica B.1.1.7.⁵⁹

Así, el 12 de enero de 2021 se identificó por primera vez una variante descendiente del linaje B.1.1.28 que circulaba en la región,⁶⁰ la cual contenía un patrón genético único, por lo que fue denominada P.1.⁶¹ Ésta se considera una “variante de preocupación” de acuerdo con los criterios del CDC,³¹ puesto que se ha registrado evidencia de una mayor transmisibilidad y disminución en la efectividad de anticuerpos monoclonales y anticuerpos humanos obtenidos.

dos de suero convaleciente, así como de suero de sujetos vacunados.⁵⁷

La variante P.1 destaca por poseer 11 mutaciones de sustitución de aminoácidos en su proteína S: K417T, E484K, y N501Y en su sitio de unión al receptor (RBD), L18F, T20N, P26S, D138Y y R190S en el dominio N-terminal, V1176F, y H655Y cerca del sitio de anclaje de la furina (una proteasa de la célula huésped).⁵⁷ Algunas de estas mutaciones tienen una correlación sólida con el incremento en la transmisibilidad y altas incidencias de reinfección en segundos brotes en regiones previamente afectadas por la pandemia.

La mutación N501Y, por ejemplo, puede presentarse con o sin la delección de aminoácidos Δ69/Δ70. Los virus con la mutación, pero sin la delección, mostraron ser 10% (6-13%) más transmisibles que el linaje silvestre 501N, mientras que aquellos con la delección llegaron a serlo hasta en 75% (70-80%).⁴⁰

Otra de las mutaciones más relevantes en esta variante, la E484K, se localiza en el sitio de unión a los anticuerpos de la proteína S, lo cual confiere una ventaja al virus para reducir la capacidad de éstos de inhibir su entrada a la célula.⁶²

La frecuencia de la mutación E484K dentro de los linajes B.1.1.28 en general fue de 13%, mientras que en el linaje P.1 en particular fue del 100%, mismo caso que con la mutación N501Y, lo que significa que en ambas mutaciones son características representativas de la misma.

La variante brasileña comparte con la del Reino Unido la mencionada mutación N501Y en la proteína S, y una delección en ORF1b (del 11288-11296). Por otra parte, con la variante descubierta en Sudáfrica comparte tres mutaciones en la proteína S: K417N, E484K, y N501Y. Ambas también tienen la misma delección en ORF1b.⁶¹ Con base en dicha sustitución N501Y mutante, que comparten estas tres, se les conoce también como 501Y.V1 a la variante británica, 501Y.V2 a la sudafricana, y 501Y.V3 a la brasileña.

Se cree que las mutaciones y delecciones compartidas entre estas tres variantes podrían haberse desarrollado de forma totalmente independiente, y se han asociado con el incremento acelerado de casos en regiones en donde las tasas de infección previas se estima que podrían haber sido muy altas en el pasado.

La resistencia a la inhibición de la entrada a la célula mencionada anteriormente y asociada a la mutación E484K se demostró en un estudio en EUA con anticuerpos monoclonales que habían demostrado su utilidad para este fin, en el cual esta variante mostró una resistencia completa hacia los anticuerpos REGN10989 y Bamlanivimab, y parcial hacia el Casirivimab. Igualmente, experimentos con fármacos inhibidores a partir de ECA2 soluble mostraron una menor sensibilidad mediada por la proteína S de las variantes, comparada con el tipo silvestre.⁶²

Esta situación llevó a la interrogante de la capacidad neutralizante del plasma convaleciente en comparación contra el tipo silvestre del virus. Los experimentos mostraron que siete de cada nueve muestras de plasma inhibieron la entrada de la variante P.1 mediada por la proteína S con una menor eficiencia que con el tipo silvestre, sugiriendo que los individuos infectados previamente contra este tipo estarían sólo parcialmente protegidos contra la variante P.1.

Pruebas similares se llevaron a cabo con la vacuna BNT162b2 desarrollada por Pfizer y BioNTech, tras un esquema completo de doble inoculación en 15 sujetos, tras los cuales se determinó que los sueros mostraron una correcta inhibición contra el tipo silvestre en todos los casos, mientras que en 12 de 15 sueros se detectó una marcada reducción en la inhibición de la entrada mediada por la proteína S de la variante P.1 en comparación con el tipo silvestre.⁶²

Estos hallazgos concuerdan con otro estudio sobre la misma variante, puesto que señala una resistencia importante de P.1 a la neutralización por plasma convaleciente, la cual es 6.5 veces inferior a la ejercida por el mismo plasma convaleciente sobre el tipo silvestre del SARS CoV-2, y moderada contra el suero postvacunal: el cual ofrece una neutralización 2.2 veces menor en comparación con el tipo silvestre en sujetos que recibieron el esquema completo de la vacuna mRNA-1273 de Moderna, y 2.8 veces inferior en el caso de la vacuna BNT162b2 de Pfizer y BioNTech.⁵⁷

VARIANTE B.1.617 (INDIA), VARIANTE KAPPA (S:154K, B.1.617.1, INDIA LINAJE 1), VARIANTE DELTA (S:478K, B.1.617.2, INDIA LINAJE 2) Y VARIANTE B.1.617.3

El 30 de abril de 2021, la India registró 401,993 nuevos casos de infección por SARS-CoV-2 en 24 horas, lo que marcó el décimo día consecutivo con más de 300,000 contagios, y la convirtió en el primer país en el mundo en llegar a tales cifras. Desde el 20 de octubre del 2020 se había identificado en el país asiático una variante con una composición genética propia, a la que se le asignó el linaje B.1.617 (con sub-linajes 1, 2 y 3), actualmente considerada por la OMS una “variante de interés”,³³ sin embargo, no está completamente esclarecido si ésta presenta una mayor transmisibilidad, letalidad, o escape a los anticuerpos que la conviertan en una “Variante de preocupación”, y se necesita mayor investigación para determinar su impacto en el surgimiento de dicho incremento dramático de casos en esta segunda ola de contagios en la India.

En total, esta variante posee hasta 23 mutaciones de sustitución de aminoácidos en comparación con el tipo silvestre del virus, de las cuales siete se encuentran en la proteína S. De ellas, cuatro (L452R, D614G, P681R, y E484Q) han acaparado la atención de la comunidad

científica por su posible relevancia epidemiológica, particularmente dos: la L452R y la E484Q, ambas previamente conocidas, pero nunca vistas juntas en un solo linaje, lo cual incrementa las dudas sobre su posible contribución a un mayor riesgo epidemiológico.³³

Estudios moleculares en la mutación E484Q han mostrado que ésta mantiene un enlace hidrofóbico estable con un dominio de la ECA2 celular, mientras que la mutación L452R crea un enlace hidrofílico con su par correspondiente en la misma enzima humana. El análisis estructural del efecto de ambas en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína S viral indica que provocan un decremento en las interacciones tanto intermoleculares como intramoleculares en comparación con el tipo silvestre del SARS-CoV-2, sin embargo, la modificación mencionada de un residuo L452 hidrofóbico (en el tipo silvestre) a un residuo 452R hidrofílico (en el tipo mutante B.1.6179), parece ayudar a la estabilización de todo el complejo en su interacción con las moléculas de agua. Esta sustitución L452R, previamente identificada en otras variantes como la B.1.427 o B.1.429, está asociada a una mayor transmisibilidad, y la reducción en la neutralización viral por algunos tratamientos con anticuerpos monoclonales, así como se ha reportado una reducción moderada en la neutralización en sueros postvacunales dentro de EUA. De hecho, un estudio reciente mostró que la mutación L452R redujo o abolió la capacidad neutralizante de 14 de 35 anticuerpos monoclonales, incluyendo tres que se encuentran en pruebas de fase clínica. Otro estudio evidenció que la mutación L452R puede escapar con mayor facilidad de la inmunidad celular condicionada por el HLA-24 e incrementar su infectividad.⁶³ La mutación P681R se encuentra adyacente al sitio de anclaje a la furina, y junto con otras mutaciones podría incrementar la capacidad de unión de la proteína S a la célula hospedera, y con ello promover la transmisibilidad del virus. Algunos otros estudios han relacionado la mutación E484Q con mayor resistencia o “escape” a la neutralización por anticuerpos de suero convaleciente.

Con respecto a la eficacia del suero convaleciente o algunas vacunas frente a esta nueva variante aún no se conoce mucho. Sin embargo, los estudios ya han comenzado y, en uno de ellos, se ha mostrado que tanto el suero convaleciente como el suero postvacunal con BBV 152 (Covaxin) en fase 2 fueron neutralizantes frente a las variantes de linaje B.1.617; esto tomando en cuenta que ambas muestras fueron pequeñas (menos de 30 participantes cada una) y que el suero convaleciente estudiado fue de individuos previamente infectados con las variantes B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28.2 y B1. Se observó una neutralización dos veces menor para la variante B.1.617 en comparación a la que se reportó con la cepa prototípica B1 (D614G) y la variante B.1.1.7 de SARS-CoV-2. Sin embargo, resultados similares

se han observado en estudios con vacunas y variantes distintas y aún se considera una neutralización vigorosa.⁶⁴ También conviene informar que los casos analizados en la ciudad de Maharashtra con la variante B.1.617 fueron casos asintomáticos o casos con síntomas leves como fiebre de bajo grado, tos y dolor de garganta y en el grupo de casos sintomáticos nunca se reportaron casos severos-críticos.

Hasta la fecha se ha reportado la variante en 21 países y no en todos los casos se ha presentado en personas previamente infectadas o vacunadas. También es importante recalcar que el estudio con suero postvacunal previamente mencionado se realizó con la vacuna proveniente de la farmacéutica “Bharat Biotech International Limited” con sede en India: BBV 152 (Covaxin). Ésta es una vacuna de virión completo de SARS-CoV-2 inactivado formulada con un adyuvante (agonista de TLR 7/8) con la intención de potenciar la inmunidad a largo plazo⁵ y su mecanismo de acción no es el mismo al utilizado en las vacunas con mayor distribución mundial, por lo que son necesarios más estudios con otras vacunas y muestreos más grandes para poder tener una visión heterogénea de la variante en cuestión.

REFERENCIAS

- Breitbart M, Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol.* 2005; 13 (6): 278-284.
- Koonin EV, Senkevich TG, Dolja, V. V. The ancient virus world and evolution of cells. *Biol Direct.* 2006; 1: 29.
- Feschotte C, Gilbert C. Endogenous viruses: insights into viral evolution and impact on host biology. *Nature Reviews Genetics.* 2012; 13: 283-296.
- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
- Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X et al. On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review.* 2020; 7: 1012-1023.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020; 323 (13): 1239-1242.
- COVID Live Update: 160,502,246 Cases and 3,334,380 Deaths from the Coronavirus-Worldometer.* Available in: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine.* 2020; 26: 450-452.
- Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, Liu W, Bi Y, Gao GF. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol.* 2016; 24: 490-502.
- Zhou P, Yang XL, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579: 270-273.
- Issa E, Merhi G, Panossian B, Salloum T, Tokajian S. SARS-CoV-2 and ORF3a: nonsynonymous mutations, functional domains, and viral pathogenesis. *mSystems.* 2020; 5 (3): e00266-20.
- Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature.* 2020; 579: 265-269.
- Von Brunn A, Teepe C, Simpson JC, Pepperkok R, Friedel CC, Zimmer R et al. Analysis of intraviral protein-protein interactions of the SARS coronavirus ORFeome. *PLoS One.* 2007; 2: e459.

14. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020; 395: 565-574.
15. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, Iranzadeh A, Fonseca V, Giandhari J et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv*. 2020; doi: 10.1101/2020.12.21.20248640.
16. Woo PCY, Huang Y, Lau SKP, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*. 2010; 2: 1804-1820.
17. Sanjuán R, Nebot MR, Chirico N, Mansky LM, Belshaw R. Viral mutation rates. *J Virol*. 2010; 84 (19): 9733-9748.
18. Denison MR, Graham RL, Donaldson EF, Eckerle LD, Baric RS. Coronaviruses: an RNA proofreading machine regulates replication fidelity and diversity. *RNA Biol*. 2011; 8: 270-279.
19. GISAID-hCov19 Variants. Available in: <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
20. Domingo E. Rapid evolution of viral RNA genomes. *J Nutr*. 1997; 127: 958S-961S.
21. Elena SF. RNA virus genetic robustness: possible causes and some consequences. *Curr Opin Virol*. 2012; 2 (5): 525-530.
22. Lauring AS, Frydman J, Andino R. The role of mutational robustness in RNA virus evolution. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11 (5): 327-336.
23. Grubaugh ND, Petrone ME, Holmes EC. We shouldn't worry when a virus mutates during disease outbreaks. *Nature Microbiology*. 2020; 5: 529-530.
24. Peck KM, Lauring AS. Complexities of viral mutation rates. *J Virol*. 2018; 92 (14): e01031-17.
25. Fraser C, Lythgoe K, Leventhal GE, Shirreff G, Hollingsworth TD, Alizon S et al. Virulence and pathogenesis of HIV-1 infection: an evolutionary perspective. *Science*. 2014; 343: 1243727.
26. Rambaut A, Holmes EC, O'Toole A, Hill V, McCrone JT, Ruis C et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nature Microbiology*. 2020; 5: 1403-1407.
27. Koyama T, Platt D, Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull World Health Organ*. 2020; 98 (7): 495-504.
28. Abram ME, Ferris AL, Shao W, Alvord WG, Hughes SH. Nature, position, and frequency of mutations made in a single cycle of HIV-1 replication. *J Virol*. 2010; 84 (19): 9864-9878.
29. Mercatelli D, Giorgi FM. Geographic and genomic distribution of SARS-CoV-2 mutations. *front. Microbiol*. 2020; 11.
30. Van Dorpa L, Acman M, Richard D, Shawd LP, Ford CE, Ormond L et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020; 83: 104351.
31. CDC. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. Centers for disease control and prevention. 2020. Available in: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance/variant-info.html>
32. Organización Panamericana de la Salud. Actualización epidemiológica: variantes de SARS-CoV-2 en las Américas.
33. Weekly epidemiological update on COVID-19-27 April 2021. Available in: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---27-april-2021>
34. CDC. Cases, Data, and Surveillance. Centers for Disease Control and Prevention. 2020. Available in: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-surveillance.html>
35. World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). (2020).
36. WHO|SARS-CoV-2 Variant-United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland. WHO. Available in: <http://www.who.int/csr/don/21-december-2020-sars-cov2-variant-united-kingdom/en/>
37. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *PNAS*. 2020; 117: 9241-9243.
38. Unidad de inteligencia Epidemiológica y Sanitaria (UIES). Secretaría de prevención y promoción de la salud. Comunicado Técnico Diario Nuevo Coronavirus en el Mundo (COVID-19). 2020.
39. Taboada B, Vazquez-Perez JA, Muñoz-Medina JE, Ramos-Cervantes P, Escalera-Zamudio M, Boukadija C et al. Genomic analysis of early SARS-CoV-2 variants introduced in Mexico. *J Virol*. 2020; 94 (18): e01056-01020.
40. Leung K, Shum MH, Leung GM, Lam TT, Wu JT. Early transmissibility assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *Euro Surveill*. 2021; 26 (1): 2002106.
41. Galloway SE. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage-United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70 (3): 95-99.
42. O'Toole Áine. Tracking the international spread of SARS-CoV-2 lineages B.1.1.7 and B.1.351/501Y-V2-Preprint. *Virological*. 2021; Available in: <https://virological.org/t/tracking-the-international-spread-of-sars-cov-2-lineages-b-1-1-7-and-b-1-351-501y-v2/592>
43. Davies NG, Abbott S, Barnard RC, Jarvis CI, Kucharski AJ, Munday JD et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science*. 2021; 372: 9.
44. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021; 397: 1351-1362.
45. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants-Preprint. *bioRxiv*. 2021; doi: 10.1101/2021.01.25.427948.
46. Shen X, Tang H, McDanal C, Wagh K, Fischer W, Theiler J et al. SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 is susceptible to neutralizing antibodies elicited by ancestral Spike vaccines-Preprint. *bioRxiv* [Preprint]. 2021; 29: 2021.01.27.428516. doi: 10.1101/2021.01.27.428516.
47. Wang P, Nair MS, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature*. 2021; 593 (7857): 130-135.
48. Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: an ecological study. *The Lancet Public Health*. 2021; 6: e335-e345.
49. Tegally H, Wilkinson E, Lessells RJ, Giandhari J, Pillay S, Msomi N et al. Sixteen novel lineages of SARS-CoV-2 in South Africa. *Nature Medicine*. 2021; 27: 440-446.
50. Makoni M. South Africa responds to new SARS-CoV-2 variant. *Lancet*. 2021; 397 (10271): 267.
51. GISAID-hCov19 Variants. Available in: <https://www.gisaid.org/hcov19-variants/>
52. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020; 581: 215-220.
53. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS et al. Deep mutational scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell*. 2020; 182: 1295-1310.e20.
54. Wibmer CK, Ayres F, Hermanus T, Madzivhandila M, Kgagudi P, Oosthuysen B et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 622-625.
55. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). 2021 Jul 17. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32150360.
56. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L et al. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med*. 2021; 384 (20): 1885-1898.

57. Wang P, Casner RG, Nair MS, Wang M, Yu J, Cerutti G, Liu L et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 variant P.1 to antibody neutralization. *bioRxiv*. 2021; 2021.03.01.433466. doi: 10.1101/2021.03.01.433466.
58. Moyo-Gwete T, Madzivhandila M, Makhado Z, Ayres F, Mhlanga D, Oosthuysen B et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 (B.1.351) elicits cross-reactive neutralizing antibodies. *bioRxiv* [Preprint]. 2021; 2021.03.06.434193. doi: 10.1101/2021.03.06.434193. Update in: *N Engl J Med*. 2021; 384 (22): 2161-2163. Available in: <http://biomedrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.06.434193> doi: 10.1101/2021.03.06.434193
59. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Frajji NA et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet*. 2021; 397: 452-455.
60. Firestone MJ. First identified cases of SARS-CoV-2 Variant P.1 in the United States-Minnesota, January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021; 70: 346-347.
61. Faria NR, Morales CI, Candido D, Moyses FLA, Andrade PS, Coletti TM et al. Genomic characterisation of an emergent SARS-CoV-2 lineage in Manaus: preliminary findings-SARS-CoV-2 coronavirus/nCoV-2019 Genomic Epidemiology-Preprint. *Virological*. 2021; Available in: <https://virological.org/t/genomic-characterisation-of-an-emergent-sars-cov-2-lineage-in-manaus-preliminary-findings/586>
62. Hoffmann M, Arora P, Grob R, Seidel A, Hornich BF, Hahn AS et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. 2021; 184: 2384-2393.e12.
63. Cherian S, Potdar V, Jadhav S, Yadav P, Gupta N, Das M et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India-Preprint. *bioRxiv*. 2021; 2021.04.22.440932. doi: 10.1101/2021.04.22.440932.
64. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, Ella R, Deshpande G, Patil DY, Nyayanit DA et al. Neutralization of variant under investigation B.1.617 with sera of BBV152 vaccinees-Preprint. *bioRxiv*. 2021; 2021.04.23.441101, doi: 10.1101/2021.04.23.441101.
65. FDA. Fact sheet for health care providers emergency use authorization of bamlanivimab and etesevimab 02092021. Available in: <https://www.fda.gov/media/145802/download>.
66. FDA. Fact sheet for health care providers emergency use authorization (EUA) of REGEN-COVTM (casirivimab with imdevimab). Available in: <https://www.fda.gov/media/145611/download>
67. Pearson CAB, Russell TW, Davies N, Kucharski AJ, CMMID COVID-19 working group, W John Edmunds & Rosalind M Eggo. Estimates of severity and transmissibility of novel SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 in South Africa. CMMID Repository. 2021. Available in: <https://cmmid.github.io/topics/covid19/sa-novel-variant.html>
68. Deng X, Garcia-Knight MA, Khalid MM, Servellita V, Wang C, Morris MK et al. Transmission, infectivity, and antibody neutralization of an emerging SARS-CoV-2 variant in California carrying a L452R spike protein mutation. *medRxiv*. 2021; doi: 10.1101/2021.03.07.21252647.
69. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY et al. Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies. *Cell Host Microbe*. 2021; 29: 463-476.e6.
70. New and Emerging Respiratory Virus Threats Advisory Group. GOV. UK. Available in: <https://www.gov.uk/government/groups/new-and-emerging-respiratory-virus-threats-advisory-group>.
71. Edara VV, Floyd K, Lai L, Gardner M, Hudson W, Piantadosi A et al. Infection and mRNA-1273 vaccine antibodies neutralize SARS-CoV-2 UK variant. *medRxiv*. 2021; doi: 10.1101/2021.02.02.21250799.
72. Collier DA, De Marco A, Ferreira IAT, Meng B, Datir RP, Walls AC et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021; 593: 136-141.
73. Inc N. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial. GlobeNewswire News Room. 2021. Available in: <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/01/28/2166253/14446/en/Novavax-COVID-19-Vaccine-Demonstrates-89-3-Efficacy-in-UK-Phase-3-Trial.html>



Riesgos y recomendaciones para viajar seguro durante la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2: México

Risks and recommendations for safe travel during the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus: Mexico

Luis Alberto Cortázar Maldonado,* Xcarelt Vite Velázquez,* José Antonio Morales Fernández,* Jorge Baruch Díaz Ramírez,* Ikky Omar Ramírez Velázquez,* Luis Ángel Perón Medina,* Zurisadai Raquel García Osorno,* Alejandra Xóchitl Cruz Salgado,† José Enrique Chávez Aguilar,† Edson Erivan Mosqueda Martínez,† Deyanira Gutiérrez Bautista,† Hiram Joaquín Vilchis,† Leonardo Martín Vásquez Martínez,† Yazmín Valadez González,† Miguel Leonardo García León,† Patricia Bautista Carbajal,† Antonio Humberto Ángel Ambrocio,† Rosa María Wong Chew†

Citar como: Cortázar MLA, Vite VX, Morales FJA, Díaz RJB, Ramírez VIO, Perón MLÁ et al. Riesgos y recomendaciones para viajar seguro durante la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2: México. Acta Med Grupo Angeles. 2021; 19 (3): 457-469. <https://dx.doi.org/10.35366/101744>

Resumen

La pandemia por COVID-19 ha generado un gran impacto en el turismo internacional por el riesgo de infección debido al virus SARS-CoV-2, originando restricciones importantes para los viajeros. El riesgo de infección depende del medio de transporte utilizado al momento de viajar y de la cercanía con alguna persona contagiada, siendo éste de 34.3% en autobús, 2.6-50% dependiendo del tipo de barco seleccionado, 9.2% al viajar en avión y 1% en tren según el tiempo y exposición. Para cada medio de transporte se han implementado diferentes medidas de protección para poder realizar, en lo posible, un viaje seguro; ya sea limitando el número de pasajeros, estableciendo el distanciamiento interpersonal con asientos intermedios libres, que representan las principales zonas de alto riesgo, la circulación adecuada del aire, así como el seguimiento de medidas higiénicas y de protección personal. De igual modo, cada país ha implementado diferentes estrategias restrictivas o de requerimientos, los cuales pueden ir cambiando en relación con la dinámica de la pandemia, en cuyo caso, los viajeros deben conocer previo a la realización de un viaje. Estos requisitos, al ser dinámicos, pueden ser consultados a través de la Asociación Internacional de Transporte Aéreo (IATA, por sus siglas en inglés). México es de los pocos países, hasta la fecha, que no ha generado restricciones ni requerimientos más allá de una declaración de salud. A pesar

Abstract

The COVID-19 pandemic has generated a great impact on international tourism due to the risk of infection by the SARS-CoV-2 virus, causing important restrictions for travelers. The risk of infection depends on the means of transportation used at the time of travel and the proximity to an infected person, being 34.3% in buses, 2.6-50% depending on the type of ship selected, 9.2% when traveling by plane and 1% by train depending on the time and exposure. For each means of transport, different protection measures have been implemented to ensure, as far as possible, a safe trip; either by limiting the number of passengers, establishing interpersonal distancing with free intermediate seats, which represent the main high-risk areas, adequate air circulation, as well as following hygienic and personal protection measures. Similarly, each country has implemented different restrictive strategies or requirements, which may change in relation to the dynamics of the pandemic; and in which case, travelers should be aware of them prior to travel. These requirements are dynamic and can be consulted through the International Air Transport Association (IATA). Mexico is one of the few countries, to date, that has not generated restrictions or requirements beyond a health declaration. Although the emergency vaccination process is being implemented around the world, it has been demonstrated that the correct follow-up of protective measures remains the

* Clínica de Atención Preventiva del Viajero.

† Laboratorio de Investigación en Enfermedades Infecciosas.

División de Investigación, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. México.

Correspondencia:

Rosa María Wong Chew

Correo electrónico: rmwong@unam.mx

Aceptado: 09-08-2021.

www.medigraphic.com/actamedica



de que el proceso de vacunación de emergencia está siendo implementado alrededor del mundo, se ha demostrado que el correcto seguimiento de las medidas de protección sigue siendo el principal factor para la prevención y protección contra el riesgo de infección por SARS-CoV-2.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, medicina del viajero, recomendaciones, restricciones y requerimientos de viaje.

main factor for prevention and protection against the risk of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, travel medicine, recommendations, restrictions and requirements for travel.

INTRODUCCIÓN

La pandemia por la enfermedad por coronavirus (COVID-19) inició a finales del 2019 en la ciudad de Wuhan, China, siendo declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública el 31 de enero de 2020, acuñando el término de pandemia el 11 de marzo de 2020.¹

Hasta el 03 de agosto de 2021, la Organización Mundial de la Salud ha reportado 198'778,175 casos confirmados en el mundo y 4'235,559 muertes. Las regiones con mayor número de casos reportados son: América (77'423,354 casos y 2'014,017 defunciones), Europa (60'410,459 casos y 1'222,930 defunciones), Sureste Asiático (38'589,683 casos y 575,854 defunciones), el Mediterráneo (12'732,452 casos y 238,001 defunciones), África (5'002,239 casos y 118,414 defunciones) y el Pacífico Oeste (4'619,224 casos y 66,340 defunciones)² provocando consecuencias sin precedentes para las sociedades, economías y turismo, especialmente por las medidas de salud pública impuestas por los gobiernos en el ámbito mundial.¹

La morbilidad y mortalidad asociadas a la pandemia condujeron a que los países implementaran medidas excepcionales de salud pública.¹ En México, entre el 29 de diciembre de 2019 y el 3 de enero de 2021 (semanas epidemiológicas 1 a 53 del 2020) ocurrieron 1'050,383 muertes, según las actas de defunción registradas en la Base de Datos Nacional del Registro Civil (BDNRC). El exceso de mortalidad comenzó a observarse a partir de la semana epidemiológica 15 (5 al 11 de abril de 2020), con un aumento sostenido hasta la semana 28 (15 al 11 de julio de 2020) cuando se alcanzó un exceso de muertes de 98%.³ En la actualidad, se sabe que las comorbilidades tienen un papel importante en el aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, siendo las más prevalentes la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, seguidas por diabetes, enfermedades del tracto respiratorio, cerebrovascular, inmunosupresión, neoplasias, enfermedades gastrointestinales, así como alteraciones hepáticas y renales.⁴

En muchos países, los patrones epidemiológicos fueron similares, y los casos que en un principio fueron importa-

dos se convirtieron en casos autóctonos. Se observó una disminución de casos en los países que lograron controlar las epidemias locales.¹

En marzo de 2020 se observaron las primeras restricciones en Asia, el Pacífico y Europa, fue hasta el 18 de mayo de 2020 cuando 75% de los destinos cerraron fronteras de forma completa. Después, en noviembre de 2020 comenzó la reapertura de algunas fronteras en ciertos países, solicitando a todos los viajeros internacionales una prueba molecular para COVID-19 negativa al llegar a sus destinos.⁵

Hasta el 04 de agosto de 2021, y con base en la Asociación Internacional de Transporte Aéreo (IATA, por sus siglas en inglés), en México no existen restricciones de entrada y salida de vuelos internacionales durante la pandemia de COVID-19. Sin embargo, por disposición oficial de la Agencia Federal de Aviación Civil (AFAC), el único requerimiento es llenar el Cuestionario Electrónico de Salud dentro de las 12 horas previas a la entrada o salida de un vuelo desde cualquier aeropuerto en México, disponible en: <https://vuelaseguro.com/home>.⁶

RIESGO DE CONTAGIO AL VIAJAR EN AVIÓN

A pesar de las restricciones impuestas para viajar durante la pandemia de COVID-19, existen otras medidas para considerar un viaje seguro. La calidad del aire en la cabina de un avión se cambia cada tres a cuatro minutos; en primer lugar, el aire que está circulando en el interior de la aeronave, pasa por un filtro que atrapa las partículas más grandes y después lo hace por un filtro de partículas de alta eficiencia (HEPA), los cuales son efectivos en 99.97% al eliminar partículas con diámetro de 0.1 a 0.3 micrómetros, mientras que se demuestra una eficiencia de 100% al eliminar partículas de mayor tamaño.⁷

El diámetro de las partículas del virus SARS-CoV-2 oscila entre los 0.06 a 0.14 micrómetros. Sin embargo, las gotas y aerosoles en el que viaja el virus tienen un tamaño mayor, 5 a 10 micrómetros, logrando su eliminación mediante los filtros HEPA. Por lo anterior, el riesgo de estar expuesto a un patógeno mientras se realiza un viaje en avión es más bajo que en otros espacios cerrados, gracias a los filtros y al flujo de aire laminar.⁷

La investigación sobre la transmisión de enfermedades en vuelo de otros virus como el SARS-CoV-1, influenza y tuberculosis ha demostrado que el riesgo de transmisión a bordo de aviones es bajo.⁸ Para el SARS-CoV-2 existe una revisión de la literatura de mayo a septiembre de 2020 para identificar los casos índice y secundarios de COVID-19 relacionados con la transmisión en el sistema de transporte aéreo para viajes durante el periodo comprendido de enero a septiembre del 2020, demostrando que el riesgo también es bajo, aproximadamente uno por cada 1.7 millones.⁹

De acuerdo con la IATA, se puede retirar el cubrebocas por periodos cortos de tiempo mientras se come o bebe durante el vuelo, siempre y cuando esté permitido, sea seguro y necesario, gracias a que existen otros elementos que ayudan a reducir la transmisión de gotas o aerosoles entre los pasajeros mientras comen, tales como: la barrera física proporcionada por los respaldos de los asientos y la orientación delantera de los mismos.⁷

No es recomendable utilizar guantes durante el vuelo, ya que existe menor probabilidad de que los viajeros no se laven las manos de forma constante, por el contrario, existe mayor riesgo de contaminación entre ellos y/o las superficies de contacto.⁷

Es probable que algunas aerolíneas alienten a los viajeros a transportar menor equipaje a bordo del avión, lo cual reduciría el tiempo necesario para abordar la aeronave y al mismo tiempo, el contacto entre los pasajeros. Por otro lado, aumentar la distancia física del pasillo de 1 a 2 metros alarga los tiempos de embarque, pero reduce los riesgos tanto para los pasajeros que caminan como para los que están sentados.¹⁰

Se estima que la probabilidad de muerte es de uno en 540,000 pasajeros derivado a infección por la COVID-19. Por lo tanto, en las cabinas que mantienen libres los asientos intermedios, este riesgo disminuye en aproximadamente uno de 770,000 viajeros.¹¹

En un estudio publicado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) el 14 de abril de 2021, se sugiere establecer un distanciamiento físico entre los pasajeros, manteniendo libres los asientos intermedios para reducir el riesgo de propagación de la COVID-19 de 23 a 57%, en comparación con la ocupación completa de la aeronave.¹² Sin embargo, dicho estudio es criticado, ya que destaca el hecho de que los diseños de los diferentes modelos de aviones cambian significativamente los factores de riesgo y es imposible mantener a los pasajeros a una distancia de 6 pies (1.83 metros) mientras estén sentados. Algunos expertos hacen énfasis en asegurar que los pasajeros y la tripulación utilicen cubrebocas bien ajustados, manteniendo las manos limpias y evitando otras exposiciones, de acuerdo con un informe de aviación publicado por la Universidad de Harvard.¹³

Se estima que el riesgo de contraer COVID-19 en un avión es de 9.2% cuando el pasajero se encuentra sentado adyacente al caso índice. En general, de acuerdo con la localización del asiento, el riesgo es variable, siendo para el asiento intermedio de 0.7%, y para los asientos de la ventanilla y del pasillo 0.6%; sin embargo, el riesgo es mayor en aquellos pasajeros que se encuentran en asientos intermedios debido a que existe un mayor contacto.¹⁴

RIESGO DE CONTAGIO AL VIAJAR EN BARCO

El turismo de cruceros internacionales es el sector con un mayor crecimiento de la industria de viajes desde principios de la década de 1990. Las estadísticas muestran que, en la última década, los cruceros por todo el mundo han seguido en auge con una tasa de crecimiento anual promedio de 6.8%, y se estimó que en el año 2020 la industria mundial de cruceros oceánicos transportaría más de 32 millones de pasajeros.¹⁵

La pandemia ha traído consigo pérdidas insuperables en el sector de los cruceros con interrupciones y cancelaciones generalizadas que afectan a millones de pasajeros y personas empleados directa o indirectamente en esta industria. A finales del primer trimestre de 2020, más de 50 cruceros habían documentado casos confirmados de COVID-19, representando una quinta parte de la flota mundial de cruceros oceánicos.¹⁶

Previo al origen de la pandemia, para que un viajero eligiera un crucero, se debían considerar aspectos como la reputación de la línea comercial, el tamaño del barco, el tipo de cabina donde se hospedaría, el itinerario de los países a visitar, las actividades a realizar dentro del crucero y el tiempo completo del viaje, principalmente. Hoy en día, además de verificar todos estos criterios, el viajero debe asegurarse de que el crucero cumpla con protocolos de salud, planes de prevención de brotes, procedimientos de saneamiento a bordo del barco, medidas de distanciamiento social y la disponibilidad de controles de temperatura y exámenes de salud para cada pasajero.¹⁶

Para valorar el riesgo de contraer COVID-19 durante la estancia en un crucero, es indispensable comprender la importancia de cada vía de transmisión de COVID-19. De acuerdo con la OMS, la principal vía de transmisión es a través de gotas respiratorias ($> 5-10 \mu\text{m}$ de diámetro) en un espacio menor a 1 metro de la persona contagiada, siendo las vías secundarias el contacto cercano con las demás personas o con objetos y superficies contaminados.¹⁷ Sin embargo, no debe dejarse a un lado la transmisión a través de la inhalación de aerosoles ($< 5 \mu\text{m}$ de diámetro), partículas más pequeñas que pueden quedar suspendidas en el aire y transportarse fácilmente a distancias mayores de 2 metros de una persona contagiada en algunos en-

tornos.¹⁸ Se ha demostrado que el virus SARS-CoV-2 es estable en partículas en el aire con una vida media de más de una hora, por lo que puede ser inhalado por individuos susceptibles, causando infección y propagación de la enfermedad.¹⁹

Los cruceros pueden considerarse como espacios con alta densidad de población, siendo los suministros alimentarios compartidos y los entornos de vida semicerrados donde la propagación de enfermedades infecciosas se produce con relativa facilidad.

La capacidad máxima de pasajeros del crucero se basa en ocupación doble (dos huéspedes por cabina). La capacidad de la cabina varía según el tipo de camarote, categoría, línea del crucero y el barco. Una cabina de barco de pasajeros estándar generalmente tiene capacidad para dos o tres huéspedes, pero existen camarotes de mayor o menor tamaño. La capacidad promedio de pasajeros en un crucero oscila alrededor de 3 mil para barcos transatlánticos y 150 pasajeros en cruceros fluviales más grandes. El barco con mayor capacidad es el Oasis de Royal Caribbean International con una capacidad máxima de 6,318 pasajeros si todos los camarotes se encuentran ocupados.²⁰

A través de algunos modelos de transmisión epidémica y basándose en el brote producido en el crucero *Diamond Princess* a principios del 2020, se estimó que la transmisión aérea de pequeños aerosoles (< 5 µm de diámetro) fue el mecanismo dominante dentro del crucero, aún con una tasa de ventilación alta (nueve a 12 cambios de aire por hora) y sin recirculación de aire; si estos últimos dos mecanismos no se llevan de manera adecuada, favorecen la transmisión aérea de largo alcance. Sin embargo, la transmisión por aerosoles a distancias cortas y largas representó más de 50% de los casos detectados dentro del crucero, mientras que sólo 2.6% tuvo transmisión a través de fómites.¹⁸

RIESGO DE CONTAGIO AL VIAJAR EN TREN

Los trenes son uno de los medios de transporte más comunes e importantes en muchos países, especialmente europeos y asiáticos.

La literatura disponible indica que el riesgo de transmisión del virus SARS-CoV-2 entre los pasajeros de un tren es muy variable de acuerdo con la duración del viaje y localización del asiento. Se estima que cuando se viaja en tren en presencia de una persona infectada por COVID-19 (asintomática), sin tomar en cuenta la localización del caso índice, la probabilidad de infección es aproximadamente de 1% para un viaje de tres horas. Se sabe que el riesgo de infección en este tipo de transporte está relacionado con la distancia espacial y el tiempo de viaje en el tren.

El riesgo de infección es mucho mayor en los asientos de la misma fila del paciente índice que en los asientos de otras filas.²¹

Existen otros factores que influyen en que el riesgo de infección sea muy heterogéneo; por ejemplo, los miembros de la familia o amigos que viajan juntos podrían permanecer en asientos adyacentes y tener contacto más cercano, lo que facilita la propagación del virus entre ellos; además, los pasajeros dentro de la misma fila pueden infectarse fácilmente entre sí porque, durante un viaje largo, tienden a dejar su asiento para tomar una copa, para ir al baño o simplemente para moverse y relajarse; de igual modo sucede cuando un pasajero abandona una ventana o un asiento intermedio, ya que los otros pasajeros de la fila deben dejarlos pasar, lo que podría aumentar el contacto cercano cara a cara.²¹

El riesgo en un viaje con duración menor a 8 horas es de 0.32% entre los pasajeros que hayan estado en contacto cercano con el caso índice. Además, con base en la localización del asiento respecto al caso índice es diferente el riesgo de contagio, para el asiento junto a la ventana es de 0.28%, para el asiento intermedio de 0.41% y para el asiento adyacente al pasillo 0.34%.²² Por otro lado, el riesgo de contagio entre pasajeros que utilizan un asiento donde previamente hubo un caso índice es de 0.75%. Por el contrario, no existe diferencia significativa entre viajeros que ocupan asientos con tres filas de diferencia con respecto al caso índice, mientras que el riesgo de transmisión de un pasajero sentado al lado de un viajero sospechoso de COVID-19 es de 3.5%.²²

Se recomienda mantener una distancia entre los pasajeros separados por tres filas, aunque el riesgo de contagio será diferente si el asiento del pasajero índice se encuentra dentro de la misma fila, teniendo en cuenta un riesgo de transmisión de 1.5%, aproximadamente 10 veces más que el de los asientos separados por una y dos filas.²² Se deduce que dentro de 1 hora que pasan juntos, la distancia social segura es mayor 1 metro. Después de 2 horas de contacto, una distancia menor a 2.5 metros puede ser insuficiente para evitar la transmisión.²¹

Para evitar la propagación de COVID-19 durante un brote, la distancia recomendada es de al menos dos asientos separados dentro de la misma fila, con un tiempo de viaje limitado a 3 horas y siguiendo las medidas de protección como la higiene de manos y el uso de cubrebocas.²¹

Se recomienda viajar en trenes cuyo servicio cuente con reserva de asientos previos al viaje; de lo contrario, los trenes podrían estar abarrotados en un 70 a 80% de su capacidad, lo que aumentaría la densidad de pasajeros y no cumplir con las medidas de distanciamiento interpersonal.²³

RIESGO DE CONTAGIO AL VIAJAR EN AUTOBÚS

El riesgo de contraer COVID-19 al viajar en autobús, con un sistema de aire acondicionado en modo de calefacción y recirculación de 100 minutos aproximadamente, dependerá de la localización en el que se encuentre el caso 0. El autobús puede ser dividido en zonas de alto riesgo y de bajo riesgo; las primeras se delimitan en un área de 2 metros de distancia del caso 0, si la distancia entre cada fila mide aproximadamente 75 cm se estimaría que las tres filas delanteras y traseras de la fila del caso 0 entran dentro de esta clasificación; mientras que los demás asientos del autobús serán considerados como zonas de bajo riesgo.²⁴

El riesgo de contraer COVID-19 en una zona de alto riesgo es de 34.3%, mientras que en una zona de bajo riesgo es de 26.5%. Los pasajeros en las zonas de alto riesgo tienen un riesgo moderado, pero no significativamente más alto de contraer COVID-19 que aquellos en las zonas de bajo riesgo con un RR de 1.6 (IC de 95%, 0.8-3.2).²⁴

Por lo tanto, el aire en recirculación desempeña un papel importante en la propagación del virus; de tal modo que la transportación de viajeros en autobús con sistema cerrado y una ventilación mínima de aire debe ser limitada.

RECOMENDACIONES DE VIAJE: REQUISITOS MIGRATORIOS DE SALUD PARA INGRESAR A CADA PAÍS

Viajeros que cuentan con esquemas de vacunación completos contra la COVID-19 autorizadas en México

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, hasta el 03 de agosto de 2021 hay 294 vacunas en desarrollo para COVID-19, 184 en fase preclínica y 110 en fase clínica.²⁵ En la actualidad, hay siete vacunas autorizadas para uso de emergencia en México por la Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS): BNT162b2 (Pfizer, Inc./BioNTech), AZD1222 Covishield (AstraZeneca), Sputnik V (Centro Nacional Gamaleya), CoronaVac (Sinovac Research and Development Co), Ad5-nCoV Covidecia (CanSino Biologics Inc.), BBV152 Covaxin (Bharat Biotech International Limited) y Ad26.COV2-S Janssen (Johnson & Johnson).²⁶

Las vacunas autorizadas en México y en otros países son altamente eficaces para proteger a las personas contra el desarrollo de la COVID-19 grave. La evidencia científica sugiere que las personas que han completado su esquema de vacunación tienen menor probabilidad de presentar la infección o transmitirla a otras personas; sin embargo, aún se investiga cuánto tiempo dura la protección de las vacunas y qué tanto protegen contra las variantes emergentes del SARS-CoV-2.²⁷

Se recomienda que los pasajeros tengan las dosis necesarias antes de realizar su viaje, dependiendo del tipo de vacuna recibida, son dos dosis para las vacunas de: BNT162b2 (Pfizer, Inc./BioNTech), AZD1222 Covishield (AstraZeneca), Sputnik V (Centro Nacional Gamaleya), CoronaVac (Sinovac Research and Development Co) y BBV152 Covaxin (Bharat Biotech International Limited); y una dosis para: Ad5-nCoV Covidecia (CanSino Biologics Inc.) y Ad26.COV2-S Janssen-Cilag (Johnson & Johnson).²⁶

Además, es altamente recomendable que los viajeros, tanto mexicanos como extranjeros, estén informados sobre la situación epidemiológica de los países destino que visitarán, debido a que se pueden encontrar nuevas variantes de COVID-19 en todo el mundo.²⁷

Se sugiere aleistar a la población sobre la eficacia de las vacunas aprobadas, ya que existe evidencia de factores influyentes para disponer o no de la vacuna, tales como: edad, nivel de estudios, género, residencia, ocupación, estado civil, raza, riesgo percibido de contagio para la COVID-19, confianza en el sistema de salud, beneficio percibido de la vacuna, actualización de las vacunas, percepción en la eficacia de las vacunas contra la COVID-19, gravedad o complicaciones después de haber recibido la vacuna. Todos estos factores se asociaron con la falta de voluntad para recibir la vacuna. Se debe proporcionar educación sanitaria sobre la seguridad de las vacunas para una mejor disposición de las mismas por parte de la población. En un estudio se demostró que la tasa general de disposición de los participantes a recibir vacuna COVID-19 fue entre 27.7 y 91.3%, que procedían del Congo y China, respectivamente.²⁸

Se recomienda que todas las personas que cuenten con su esquema de vacunación completo obtengan su certificado de vacunación contra la COVID-19, mediante la plataforma de la Secretaría de Salud del gobierno de México: <https://cvcovid.salud.gob.mx>.²⁹

Pruebas para la detección del virus SARS-CoV-2

En la actualidad, la mayoría de los países piden como requisito obligatorio a la llegada una prueba para detección del virus SARS-CoV-2. Existen diferentes tipos de pruebas aprobadas por cada país que pueden ser pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), pruebas de antígenos o pruebas de anticuerpos. Debido a esto, la Asociación de Transporte Aéreo Internacional (IATA) a través de la base de datos Timatic, publicó un mapa interactivo donde reúne los requisitos migratorios en cuestión de salud de cada país, dicha información está avalada por cada gobierno y aerolíneas de todo el mundo, brindando una información 100% confiable con actualización de manera continua

en el siguiente enlace: <https://www.iatatravelcentre.com/world.php>. Para facilitar dicha información, se elaboró una tabla donde se agrupan los países de acuerdo con el tipo de prueba que solicitan y el tiempo previo a la llegada al país (*Anexo 1*).⁶

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EVITAR LA TRANSMISIÓN DEL VIRUS SARS-COV-2 DURANTE EL VIAJE Y ESTANCIA AL EXTRANJERO

El **distanciamiento social** es uno de los componentes más importantes para controlar la transmisión de la enfermedad.³⁰ La mayoría de los estudios de transmisión horizontal de gotas muestran distancias superiores a 2 m (6 pies) para la dispersión, siendo la distancia máxima registrada de 8 m aproximadamente. La distancia horizontal depende de varios factores como la viscoelasticidad y velocidad del flujo espiratorio, el tipo de ventilación, la tasa de evaporación, y la turbulencia generada durante la exhalación, estornudo y/o la tos.³¹

La regla del distanciamiento, de 1 a 2 metros entre cada persona, se basa en el tamaño de las gotas exhaladas, ya que las de mayor tamaño caen más rápido de lo que se evaporan; mientras que los aerosoles se evaporan con mayor facilidad y pueden desplazarse a mayor distancia dependiendo del flujo de aire. Los estudios de laboratorio sugieren que las partículas virales del SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 y MERS-CoV son estables en las muestras transportadas por el aire, siendo para el SARS-CoV-2 un mayor tiempo de persistencia de hasta 16 horas.³²

Las gotas respiratorias se diluyen más rápido en **entornos exteriores bien ventilados**, lo que reduce el riesgo de transmisión; siendo éste de 18.7 veces mayor en espacios cerrados. El Grupo Asesor Científico para Emergencias (SAGE) del Reino Unido estima que el riesgo de transmisión del SARS-CoV-2 a 1 m de distancia podría ser de dos a 10 veces mayor que a una distancia de 2 m.³⁰

En un estudio realizado en Tailandia, se observó el riesgo de adquirir el virus SARS-CoV-2 de acuerdo con el **tiempo de exposición de contacto**; siendo para aquéllos con una duración < 15 minutos una razón de momios (OR) de 0.13 (IC 95%, 0.04-0.46), los expuestos de 15 a 60 minutos de 0.67 (IC 95%, 0.29-1.55) y para aquéllos que permanecieron > 60 minutos en contacto de 1.0. Con esto se puede concluir una prevención de hasta 84% de las infecciones por COVID-19 en personas con un tiempo de exposición menor a 15 minutos, en conjunto con otras medidas de prevención como el uso de cubrebocas, lavado de manos y el distanciamiento social mínimo de 1 metro entre cada persona (*Figura 1*).³³

El **uso de cubrebocas** puede limitar la propagación de determinadas enfermedades respiratorias causadas por vi-

rus, en particular del SARS-CoV-2, cuya vía de transmisión principal es a través de gotículas respiratorias cuando una persona se encuentra en contacto cercano (menos de 1 metro) con un individuo infectado.¹⁵

Durante el viaje, se recomienda mantener una distancia mínima de 2 metros, para reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2, en conjunto con el uso de cubrebocas. La mascarilla médica, también llamada de uso quirúrgico, se ha elaborado para ser utilizada en una sola ocasión y se caracteriza por tener una filtración de 95% de las gotículas, teniendo la capacidad de filtrar partículas de 3 micrómetros de diámetro y permitir el paso del aire.^{15,34} Este tipo de cubrebocas no están diseñados para proteger al viajero de la inhalación de microorganismos en el aire y son menos efectivos que los cubrebocas N95 o FFP, que proporcionan mejor protección debido a su material, forma y sellado hermético. Aun cuando se utilicen de manera apropiada, pueden existir fugas de aire, provocando que 10 a 40% de las partículas puedan penetrar.³⁵

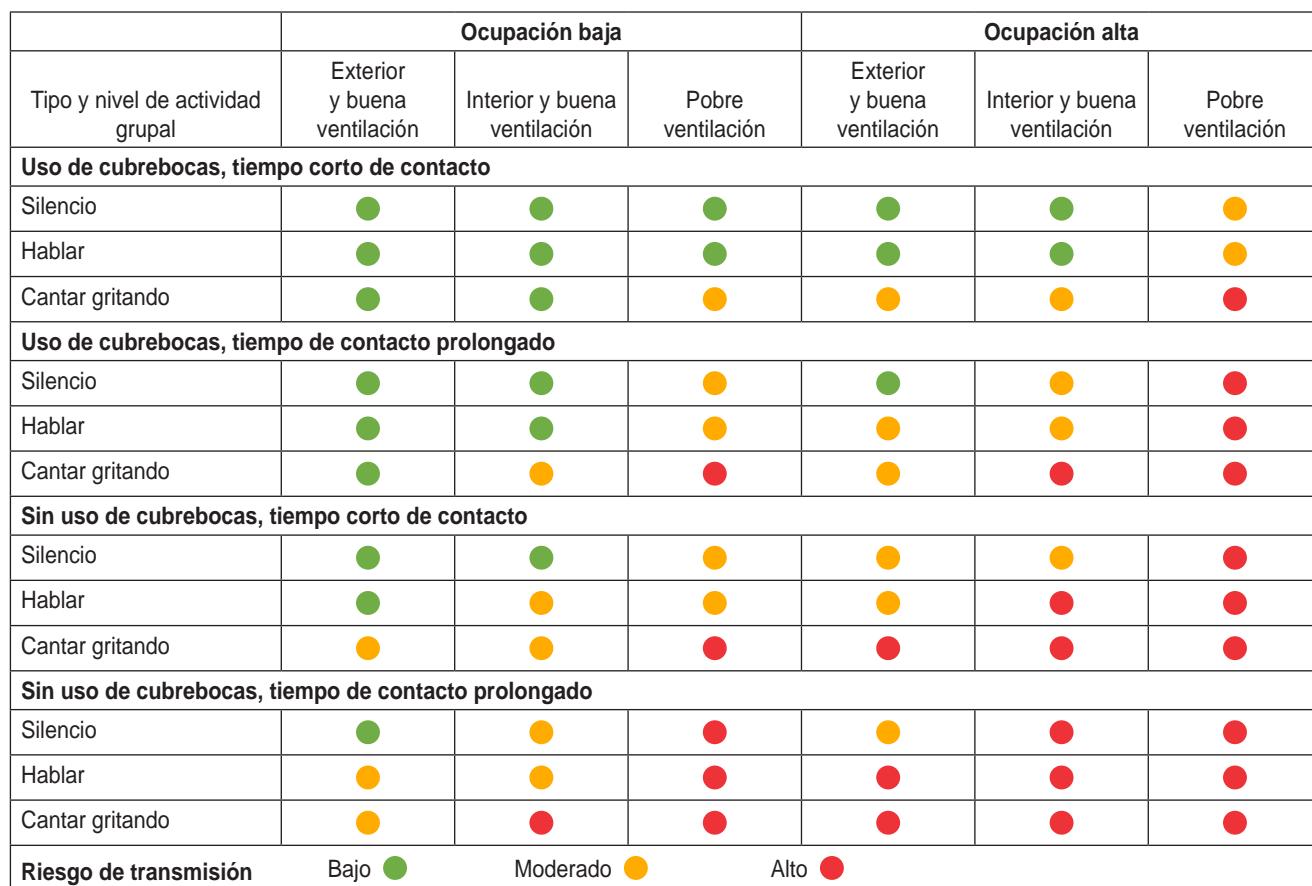
Mientras que los cubrebocas no médicos o denominados “de tela” están elaborados de una variedad de materiales tejidos o sin tejer (como el polipropileno) pueden dar lugar a una filtración y respirabilidad variables.¹⁵ Este tipo de cubrebocas deben tener una filtración mínima de 70% para partículas sólidas o gotículas y la respirabilidad debe tener una diferencia máxima de presión de 0.6 mbar/cm² o resistencia máxima a la inhalación de 2.4 mbar y resistencia máxima a la exhalación de 3 mbar. Su uso debe reservarse únicamente para el control de personas infectadas en la comunidad, pero no como medida de prevención. Pueden utilizarse en actividades concretas como en el transporte público cuando no es posible el distanciamiento físico.¹⁵ La eficiencia de filtración depende de las fibras o del diámetro de los hilos y, en el caso de los materiales no tejidos, depende del proceso de fabricación. Se ha demostrado que la filtración de las telas y las mascarillas de tela varía entre 0.7 y 60%. Cuanto mayor es la eficiencia de filtración, mayor es el efecto de barrera que tiene la tela.^{15,36}

La capacidad de permitir respirar a través del material de la mascarilla (respirabilidad) es la diferencia de presión a través de la mascarilla que se expresa en milibares (mbar) o pascales (Pa); si se mide en una zona de la mascarilla se expresa por centímetro cuadrado (mbar/cm² o Pa/cm²). Para que sea aceptable, una mascarilla médica debe tener una respirabilidad por debajo de 49 Pa/cm², mientras que las mascarillas higiénicas son aceptables si son menores a 100 Pa.³⁶

Datos recientes indican que dos capas de material no tejido hilado ofrecen filtración y respirabilidad suficientes. Las mascarillas de tela de algodón son en general muy respirables, pero ofrecen poca filtración.³⁷ El factor de calidad del filtro (Q) sirve como indicador para la calidad en la filtra-

Figura 1: Riesgo de transmisión para SARS-CoV-2 en personas asintomáticas en diferentes escenarios, tiempos de permanencia y ventilación. No se contemplan otros factores de riesgo como carga viral y susceptibilidad a la infección. El toser o estornudar, incluso si se asocian a una irritación o alergia, mientras se encuentra la persona infectada asintomática, exacerba el riesgo de exposición independientemente de la ventilación.

Fuente: Universidad de Oxford y Massachusetts Institute of Technology (MIT) (traducida al español).



ción; si se obtienen valores más altos representa una mejor eficiencia, cuyo mínimo recomendado es de 3 kPa-1.^{36,38}

Se recomienda que los cubrebocas de tela tengan mínimo tres capas. Las telas sintéticas (como las mezclas de nylon y poliéster 100%) cuando se pliegan en dos capas brindan entre dos y cinco veces mayor filtración en comparación con una sola capa; y si se pliegan en cuatro, este parámetro aumenta entre dos y siete veces.³⁶ Las mascarillas que se hacen únicamente de algodón deben tener mínimo cuatro capas, aunque con esto sólo se logra una eficiencia de filtración de 13%. Los materiales porosos, como la gasa, aún en múltiples capas, no proporcionan filtración ni de 3%.³⁶

Es altamente recomendable que la combinación de materiales para la realización de mascarillas higiénicas incluya: 1) una capa interior de material hidrófilo (algodón solo o mezclado); 2) una capa exterior de material

hidrófobo (polipropileno, poliéster o mezclas de ambos) que limite la entrada del exterior por la nariz y la boca; y 3) una capa intermedia hidrófoba de material sintético no tejido, como el polipropileno, o una capa de algodón que mejore la filtración y atrape las gotículas.^{36,39}

Los cubrebocas tipo N95, N99 o equivalentes (FFP2, FFP3) poseen una capacidad de filtración para virus iguales o mayores a 0.3 micras; siendo de 95% para N95, 94% para FFP2 y 99.95% para los FFP3. Sin embargo, se recomienda su uso exclusivamente para el personal de salud y trabajadores que se encuentran en mayor riesgo de contagio del virus SARS-CoV-2 (*Tabla 1*).³⁵

Sin importar qué tipo de cubrebocas se use, es de suma importancia que sea colocado de la manera correcta, de lo contrario, pueden existir fugas (por mala colocación o diseño no apto para la adecuada adhesión sobre la piel) y la eficiencia disminuye de forma significativa.

De igual modo, en caso de toser o estornudar durante el viaje, se recomienda llevar a cabo la **maniobra de etiqueta** y permanecer con el cubrebocas puesto en todo momento. Existe evidencia que, sin el uso del cubrebocas, el flujo atraviesa hasta 3 metros; mientras que con el uso de mascarilla quirúrgica la distancia disminuye entre 0.5-1.5 metros y con N95 oscila de 0.1 a 0.25 metros.⁴⁰

El **uso de caretas** proporciona una protección adecuada, éstas deben cubrir por debajo del mentón, las orejas y deben quedar pegadas a la frente. Tienen la ventaja de que pueden utilizarse de manera indefinida, se limpian fácilmente con agua y jabón o desinfectante, y ayudan a evitar que el portador se toque la cara.⁴¹ El estudio publicado por Lindsley y colaboradores demostró que el uso de careta reduce la exposición a partículas de 8.5 micras en un 96% inmediatamente después de toser, mientras que para partículas de 3.4 micras la eficacia fue de 68%. Así también, las caretas reducen la inhalación de aerosoles en 23% en un periodo de entre 1 y 30 minutos después de toser, una vez que los aerosoles se han dispersado y las partículas mayores han caído. Esto demuestra que el uso de careta logra reducir la exposición inicial, mas no protege contra los aerosoles que permanecen flotando en el ambiente.^{40,41}

Las manos son un vector crítico en la transmisión del virus SARS-CoV-2. La **desinfección/lavado de manos** es una medida preventiva simple que la mayoría de los viajeros deben llevar a cabo y cuya duración debe ser, por lo menos, de 20 segundos.⁴² En caso de que las manos se encuentren visiblemente sucias, la OMS recomienda

lavarse las manos por un periodo de tiempo de 40 a 60 segundos con agua y jabón o utilizar solución en alcohol gel mayor a 60%; en promedio, una persona debe llevar a cabo esta medida de siete a ocho veces por día, es decir, cada 2 horas aproximadamente.^{43,44}

Al planificar la asistencia a un evento masivo, se deben considerar varios factores como el número de asistentes, el tipo de contacto que se tendrá entre los asistentes, la edad de cada persona, el tipo de evento (religioso, cultural o deportivo), si se llevará a cabo en un espacio abierto o cerrado y la duración del mismo. Los organizadores deben informar a los asistentes en todo momento sobre las medidas que se llevarán a cabo para reducir el riesgo de transmisión. Algunas medidas son promover la higiene adecuada de manos, **minimizar el contacto entre personas**, escalar las llegadas y salidas al evento, colocar un mayor número de sanitarios y áreas de alimentos para evitar la aglomeración de personas. Si algún asistente refiere síntomas compatibles para la COVID-19, se recomienda establecer áreas de aislamiento donde los asistentes puedan ser evaluados de manera oportuna y rápida. También es importante que los organizadores consideren el uso de pruebas diagnósticas para la detección de casos sospechosos en los asistentes.

Antecedentes de infección y estado inmunológico: se contemplan dentro de los requerimientos de viaje como condiciones médicas las pruebas de diagnóstico y los antecedentes de inmunidad en su forma de certificados internacionales de vacunación. **Percepción del riesgo:** se contemplan dentro de las medidas que pueden implementar los viajeros al momento de compartir el espacio público con otros para disminuir el riesgo de contagio al usarse de manera colectiva o individual. **Políticas sanitarias:** son aquellas normas establecidas por los comités de salud en cada población para mantener un orden e higiene en los espacios de convivencia, así como las medidas de restricción o requerimientos implementados por las autoridades regionales, nacionales o locales. **Características del itinerario y factores de riesgo:** características de los viajeros asociadas con una alta probabilidad para el desarrollo de complicaciones o muerte por COVID-19, así como los medios de transporte, servicios de viaje y eventos del itinerario que se pueden clasificar de acuerdo con el nivel de riesgo de contagio (*Figura 2*).

CONCLUSIONES

La pandemia por COVID-19 ha tenido un gran impacto en la morbilidad, la economía y el turismo mundial; generando limitaciones y/o restricciones importantes en los viajeros internacionales a través de los distintos medios de transporte por el riesgo de infección por el virus SARS-CoV-2.

Tabla 1: Eficacia de filtración de diferentes materiales de cubrebocas.³⁴

Tipo de cubrebocas/material	Eficacia (%)	
	Partículas < 300 nm	Partículas > 300 nm
N95 sin fuga	85 ± 15	99.9 ± 0.1
N95 con fuga	34 ± 15	12 ± 3
Mascarillas quirúrgicas sin fuga	76 ± 22	99.6 ± 0.1
Mascarillas quirúrgicas con fuga	50 ± 7	44 ± 3
Gasa, 2 capas	83 ± 9	90 ± 1
Seda natural, 4 capas	86 ± 5	88 ± 1
Híbrido 1, algodón/gasa	97 ± 2	99.2 ± 0.2
Híbrido 2, algodón/seda sin fuga	94 ± 2	98.5 ± 0.2
Híbrido 2, algodón/seda con fuga	37 ± 7	32 ± 3
Híbrido 3, algodón/franela	95 ± 2	96 ± 1

Modifica de: Konda A et al.⁴¹



Figura 2: Recomendaciones generales para viajeros durante la pandemia por COVID-19.

Este riesgo depende del medio de transporte utilizado y, a su vez, de diversos factores relacionados, como son: el distanciamiento espacial, duración del viaje, contacto cercano con alguna persona infectada, esquemas de vacunación completos, uso correcto y seguimiento de medidas preventivas, así como los lineamientos implementados por cada medio de transporte y país; el riesgo de infección es menor tras la adecuada implementación y seguimiento de éstos.

Debido a la dinámica de la pandemia, todos los países han implementado distintas medidas para la entrada y salida de ellos, siguiendo las recomendaciones establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la situación evolutiva de la enfermedad; se estima que de los más de 228 países/territorios y áreas monitoreadas

por la Organización Internacional de las Migraciones, la mayoría transite gradualmente de las medidas restrictivas a implementar requerimientos que contemplan condiciones médicas para la entrada, como las pruebas de diagnósticos y cuarentenas; sin embargo, México es de los pocos países que no ha generado restricciones para los viajeros y que sólo implementa como requerimiento de viaje la declaratoria de salud.

Es importante señalar que, a pesar de los distintos esfuerzos por mitigar la pandemia tras la implementación de vacunas de emergencia contra la COVID-19, las medidas de protección continúan siendo un punto clave para evitar la propagación y diseminación de virus, disminuyendo así la probabilidad de contagio. Es por ello que, al planear la realización de un viaje a cualquier parte del mundo, hay

que considerar todos estos factores y requisitos para viajar de manera segura con el menor riesgo posible de infección.

REFERENCIAS

1. Beauté J, Spiteri G. Travel-associated COVID-19: a challenge for surveillance? *Euro Surveill.* 2020; 25 (37): 2001641. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.37.2001641.
2. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Access August 4, 2021] Available in: https://covid19.who.int/?gclid=CjwKCAjwoNuGBhA8EiwAFxomAzXiixBjdBcyxcSxjUj05zM8SPAnm2fQnHpvqgbseP1290cs8AqBoCABAQAvD_BwE
3. Palacio Mejía LS, Wheatley Fernández JL, Ordoñez Hernández I, López Ridaura R, López-Gatell Ramírez H, Hernández Ávila M et al. Estimación del exceso de mortalidad por todas las causas durante la pandemia del Covid-19 en México. *Salud Pública Mex.* 2021; 63: 211-224. doi: 10.21149/12225.
4. Dadras O, Shahrokhnia N, Borran S, Asadollahi-Amin A, SeyedAlinaghia SA. Factors associated with COVID-19 morbidity and mortality: a narrative review. *J Iran Med Counc.* 2020; 3 (4): 209-218.
5. World Tourism Organization. Covid-19 related travel restrictions a global review for tourism. Ninth report as of 8 march 2021. [Consult May 11, 2021] Available in: <https://webunwto.s3.eu-west-1.amazonaws.com/s3fs-public/2021-03/210309-Travel-Restrictions.pdf>
6. IATA. Travel Centre. COVID-19 travel regulations map. [Accessed August 04, 2021] Available in: <https://www.iatatravelcentre.com/world.php>
7. Khatib AN, Carvalho AM, Primavesi R, To K, Poirier V. Navigating the risks of flying during COVID-19: a review for safe air travel. *J Travel Med.* 2020; 27 (8): taaa212. doi: 10.1093/jtm/taaa212.
8. Mangili A, Gendreau MA. Transmission of infectious diseases during commercial air travel. *Lancet.* 2005; 365 (9463): 989-996. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71089-8.
9. Pang JK, Jones SP, Waite LL, Olson NA, Armstrong JW, Atmur RJ et al. Probability and estimated risk of SARS-CoV-2 transmission in the air travel system. *Travel Med Infect Dis.* 2021; 43: 102133. doi: 10.1016/j.tmaid.2021.102133.
10. Milne RJ, Cotfas LA, Delcea C, Craciun L, Molanescu AG. Adapting the reverse pyramid airplane boarding method for social distancing in times of COVID-19. *PLoS One.* 2020; 15 (11): e0242131. doi: 10.1371/journal.pone.0242131.
11. Barnett A. Covid-19 risk among airline passengers: should the middle seat stay empty? *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.07.02.20143826.
12. Dietrich WL, Bennett JS, Jones BW, Hosni MH. Laboratory modeling of SARS-CoV-2 exposure reduction through physically distanced seating in aircraft cabins using bacteriophage aerosol - november 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70 (16): 595-599. doi: 10.15585/mmwr.mm7016e1.
13. The National Preparedness Leadership Initiative is a joint program of the Harvard T.H. Chan School of Public Health and the Harvard Kennedy School of Government, Center for Public Leadership. Assessment of Risks of SARS-CoV-2 Transmission During Air Travel and Non-Pharmaceutical Interventions to Reduce Risk. Phase One Report: Gate-to-Gate Travel Onboard Aircraft. Faculty and Scientists at the Harvard T.H. Chan School of Public Health. Available in: <https://cdn1.sph.harvard.edu/wp-content/uploads/sites/2443/2020/10/HSPH-APHI-Phase-I-Report.pdf>
14. Hu M, Wang J, Lin H, Ruktanonchai CW, Xu C, Meng B et al. Transmission risk of SARS-CoV-2 on airplanes and high-speed trains. *medRxiv.* 2020. Available in: <https://doi.org/10.1101/2020.12.21.20248383>
15. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en el contexto de la COVID-19. Orientaciones provisionales. 5 de junio del 2020. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332657/WHO-2019-nCoV-IPC_Masks-2020.4-spa.pdf
16. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing covid-19 implications for IPC precaution recommendations. [Consulted June 28, 2021] Available in: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
17. Azimi P, Keshavarz Z, Cedeno Laurent JG, Stephens B, Allen JG. Mechanistic transmission modeling of COVID-19 on the Diamond Princess cruise ship demonstrates the importance of aerosol transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021; 118 (8): e2015482118. doi: 10.1073/pnas.2015482118.
18. Morawska L, Tang JW, Bahnfleth W, Bluysen PM, Boerstra A, Buonanno G et al. How can airborne transmission of COVID-19 indoors be minimised? *Environ Int.* 2020; 142: 105832. doi: 10.1016/j.envint.2020.105832.
19. Zhang X, Wang C. Prevention and control of COVID-19 pandemic on international cruise ships: the legal controversies. *Healthcare (Basel).* 2021; 9 (3): 281. doi: 10.3390/healthcare9030281.
20. WHO. Key planning recommendations for mass gatherings in the context of the current COVID-19 outbreak. Geneva: World Health Organization; 2020.
21. Centers for Diseases Control and Prevention. International Travel During COVID-19. Updated Aug 25, 2021. Available in: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/travelers/international-travel-during-covid19.html>
22. Hu M, Lin H, Wang J, Xu C, Tatem AJ, Meng B et al. Risk of Coronavirus Disease 2019 transmission in train passengers: an epidemiological and modeling study. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (4): 604-610. doi: 10.1093/cid/ciaa1057.
23. Coppola P, De Fabiis F. Impacts of interpersonal distancing onboard trains during the COVID-19 emergency *Eur Transp Res Rev.* 2021; 13 (1): 13. doi: 10.1186/s12544-021-00474-6.
24. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z et al. Community outbreak investigation of SARS-CoV-2 transmission among bus riders in eastern China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (12): 1665-1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.5225.
25. World Health Organization. COVID-19 vaccine tracker and landscape. [Accessed June 27, 2021] Available in: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
26. Secretaría de Salud. Estatus regulatorio de las vacunas contra el virus SARS-CoV-2 en México. [Accesado el 27 de junio de 2021] Disponible en: <http://vacunacovid.gob.mx/wordpress/informacion-de-la-vacuna/>
27. Centers for Diseases Control and Prevention. Interim public health recommendations for fully vaccinated people. Updated May 28, 2021. [Accessed June 28, 2021] Available in: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated-guidance.html>
28. Wake AD. The willingness to receive COVID-19 vaccine and its associated factors: “vaccination refusal could prolong the war of this pandemic” - a systematic review. *Risk Manag Healthc Policy.* 2021; 14: 2609-2623. doi: 10.2147/RMHP.S311074.
29. Secretaría de Salud. Certificado de vacunación contra la COVID-19. [Consultado el 03 de agosto de 2021] Disponible en: <https://cvcovid.salud.gob.mx/>
30. Jones NR, Qureshi ZU, Temple RJ, Larwood JPJ, Greenhalgh T, Bourouiba L. Two metres or one: what is the evidence for physical distancing in covid-19? *BMJ.* 2020; 370: m3223. doi: 10.1136/bmj.m3223.
31. Bahl P, Doolan C, de Silva C, Chughtai AA, Bourouiba L, MacIntyre CR. Airborne or droplet precautions for health workers treating COVID-19? *J Infect Dis.* 2020; jiaa189. doi: 10.1093/infdis/jiaa189.

32. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, Hartman A, Weaver SC, Plante KS et al. Persistence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in aerosol suspensions. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 (9): 2168-2171. doi: 10.3201/eid2609.201806.
33. Doung-Ngern P, Suphanchaimat R, Panjangampatthana A, Janekrongtham C, Ruampoom D, Daochaeng N et al. Case-control study of use of personal protective measures and risk for SARS-CoV 2 infection, Thailand. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 (11): 2607-2616. doi: 10.3201/eid2611.203003.
34. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020; 395 (10242): 1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
35. Ramírez-Guerrero JA. La importancia del cubrebocas en la población general durante la pandemia de COVID-19. *Med Int Méx.* 2021; 37 (1): 94-109. doi: 10.24245/mim.v37i1.4790.
36. Jung H, Kim JK, Lee S, Lee J, Kim J, Tsai P et al. Comparison of filtration efficiency and pressure drop in anti-yellow sand masks, quarantine masks, medical masks, general masks, and handkerchiefs. *Aerosol Air Qual Res [Internet].* 2014 [Accessed June 26, 2021]; 14 (3): 991-1002. Available in: <https://doi.org/10.4209/aaqr.2013.06.0201>
37. Jang JY, Kim SW. Evaluation of filtration performance efficiency of commercial cloth masks. *J Environ Health Sci.* 2015; 41 (3): 203-205. Available in: <https://doi.org/10.5668/JEHS.2015.41.3.203>
38. Zhao M, Liao L, Xiao W, Yu X, Wang H, Wang Q et al. Household materials selection for homemade cloth face coverings and their filtration efficiency enhancement with triboelectric charging. *Nano Lett.* 2020; 20 (7): 5544-5552.
39. Lopez Leon S, Ayuso C, Perelman C, Sepulveda R, Colunga-Pedraza IJ, Cuapio A et al. Cubrebocas en tiempos de pandemia, revisión histórica, científica y recomendaciones prácticas. *Human Sciences.* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1551>
40. Konda A, Prakash A, Moss GA, Schmoldt M, Grant GD, Guha S. Aerosol filtration efficiency of common fabrics used in respiratory cloth masks. *ACS Nano.* 2020; 14 (5): 6339-6347. doi: 10.1021/acsnano.0c03252.
41. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving personal protective equipment into the community: face shields and containment of COVID-19. *JAMA.* 2020; 323 (22): 2252-2253.
42. Alzyood M, Jackson D, Aveyard H, Brooke J. COVID-19 reinforces the importance of handwashing. *J Clin Nurs.* 2020; 29 (15-16): 2760-2761. doi: 10.1111/jocn.15313.
43. Organización Mundial de la Salud. Manual técnico de referencia para la higiene de las manos. Dirigido a los profesionales sanitarios, a los formadores y a los observadores de las prácticas de higiene de las manos. [Consultado 28 de junio de 2021] Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/102537/WHO_IER_PSP_2009.02_spain.pdf;jsessionid=482A6C5D56CEA07ED9CA4FBC47594040?sequence=1
44. Organización Mundial de la Salud. Guía para la elaboración a nivel local: formulaciones recomendadas por la OMS para la desinfección de las manos. [Consultado 28 de junio 2021] Disponible en: https://www.who.int/gpsc/5may/tools/ES_PSP_GPSC1_GuiaParaLaElaboracionLocalWEB-2012.pdf

Conflictos de intereses: Declaramos que ninguno de los autores presenta conflicto de intereses.

Anexo 1: Requisitos migratorios de salud para ingresar a cada país debido a la pandemia por la COVID-19.

Requisitos migratorios para COVID-19 por país	Países
Sin información	Albania, China, Congo, Corea del Norte, Costa Rica, Eslovaquia, Estonia, Granada, Hungría, Islas Marshall, Islas Wallis y Fortuna, Macedonia del Norte, México, Palau, Polonia, República Centro Africana, República Dominicana, Samoa, Tonga, Tuvalu
Todos los viajeros deberán realizarse una prueba de PCR a la llegada	Barbados
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR o de antígenos negativa no mayor a 24 h a la entrada al país	Noruega
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR o de antígenos negativa no mayor a 72 y 24 h a la entrada al país	Alemania
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR negativa no mayor a 48 h a la entrada al país	Australia, Azerbaiyán, Bosnia y Herzegovina, Canadá, Eslovenia, Kosovo, República Democrática del Congo, Serbia, Suecia, Zimbabue
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR o de antígenos negativa no mayor a 48 h a la entrada al país	Croacia, Dinamarca, Marruecos
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR o de antígenos negativa no mayor a 72 y 48 h a la entrada al país	Austria
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR negativa no mayor a 72 h a la entrada al país	Argelia, Andorra, Angola, Antigua y Barbuda, Arabia Saudita, Argentina, Armenia, Bahamas, Baréin, Bélgica, Belice, Benín, Bután, Bielorrusia, Bolivia, Bonaire, Botsuana, Brunei Darussalam, Bulgaria, Burkina Faso, Burundi, Cabo Verde, Camboya, Camerún, Chile, Chipre, Ciudad del Vaticano, Colombia, Comoras, Corea del Norte, Corea del Sur, Costa de Marfil, Cuba, Egipto, El Salvador, Eritrea, España, Estados Unidos de América, Etiopía, Fiji, Filipinas, Finlandia, Francia, Gabón, Georgia, Grecia, Guadalupe, Guam, Guatemala, Guinea Ecuatorial, Guyana, Honduras, India, Irán, Irlanda, Islandia, Islas Malvinas, Islas Pitcairn, Islas Vírgenes de EUA, Islas Salomón, Israel, Jamaica, Kazajistán, Kuwait, Kirguistán, Laos, Lesoto, Letonia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Madagascar, Malauí, Malasia, Maldivas, Mali, Malta, Martinica, Mayotte, Moldavia, Mónaco, Mongolia, Montenegro, Mozambique, Myanmar, Nauru, Nepal, Nueva Caledonia, Nueva Zelanda, Nicaragua, Nigeria, Omán, Países Bajos, Paquistán, Panamá, Paraguay, Perú, Polinesia Francesa, Portugal, Puerto Rico, Reino Unido, República Checa, Reunión, Rumanía, Ruanda, San Bartolomé, San Martín (Francia), San Martín (Países Bajos), San Vicente y las Granadinas, Santo Tomé y Príncipe, Senegal, Sierra Leona, Singapur, Somalia, Sudán, Suiza, Surinam, Suazilandia, Taipéi, Tayikistán, Tailandia, Timor Oriental, Trinidad y Tobago, Túnez, Turkmenistán, Turquía, Ucrania, Uganda, Tanzania, Uzbekistán, Vanuatu, Venezuela, Yemén, Yibuti
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR o de antígenos negativa no mayor a 72 h a la entrada al país	Guyana Francesa, Ghana, Guinea, Italia, Mauritania, Seychelles
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR negativa no mayor a 72 a 120 h a la entrada al país	Ecuador, Vietnam

Continúa Anexo 1: Requisitos migratorios de salud para ingresar a cada país debido a la pandemia por la COVID-19.	
Requisitos migratorios para COVID-19 por país	Países
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR negativa no mayor a 96 h a la entrada al país	Afganistán, Bangladesh, Chad, Guinea Bisáu, Haití, Japón, Kenia, Líbano, Niue, Siria, Togo, Tristán Da Cunha
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR negativa no mayor a 96 o 72 h a la entrada al país de acuerdo con el país de procedencia	Curazao
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR negativa no mayor a 168 h a la entrada al país	Anguilla, Emiratos Árabes Unidos, Gambia, Iraq, Jordania, Liberia, Mauricio, Montserrat, Papúa Nueva Guinea, Rusia
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR negativa no mayor a 168 a 120 h a la entrada al país	Libia
Todos los viajeros deberán presentar una prueba PCR negativa no mayor a 48 a 72 h a la entrada al país dependiendo del país de procedencia	Qatar, Uruguay



Instrucciones para los autores

La Revista Acta Médica Grupo Ángeles es el Órgano Oficial del Grupo Ángeles Servicios de Salud. Es una publicación abierta al gremio médico del Grupo Ángeles y al cuerpo médico en general para difundir sus trabajos, así como la información actualizada de aspectos relevantes de la medicina.

Acta Médica Grupo Ángeles se publica trimestralmente y recibe artículos en diferentes categorías que serán sometidos a revisión por un Comité Editorial para dictaminar su calidad y aceptación. Asimismo, los trabajos deberán ajustarse a las características señaladas para cada sección.

Acta Médica publica artículos en las siguientes categorías y secciones.

- Editoriales
- Artículos originales
- Artículos de revisión
- Casos clínicos
- Informes breves
- Imágenes en medicina
- Imágenes en video
- Terapéutica al día
- Práctica Médica
- Ensayos y opiniones
- Ética médica y profesionalismo
- Cartas al editor
- Artículos especiales

Editoriales

Esta sección está dedicada al análisis y reflexión sobre los diversos problemas de salud actuales, así como de los logros en el campo de la investigación biomédica y de las políticas del Grupo Ángeles o de alguno de sus centros hospitalarios. Tendrán una extensión máxima de 750 palabras (3.5 cuartillas) incluyendo referencias y sin imágenes.

Artículos originales

Deberán tener una extensión máxima de 2,500 palabras, cinco figuras o tablas y más de 10 referencias bibliográficas.

El contenido será referente a investigación clínica original, preferentemente realizada en los centros hospitalarios del Grupo Ángeles, aunque podrá aceptarse de otros centros hospitalarios públicos o universitarios.

El artículo original deberá estar compuesto por:

Resumen en español: En una hoja por separado y con un máximo de 200 palabras indicando el propósito del trabajo, los procedimientos básicos (selección de muestra, métodos analíticos y de observación); principales hallazgos (datos concretos en lo posible su significado estadístico), así como las conclusiones relevantes y la originalidad de la investigación y debe llevar 5 palabras clave.

Resumen en inglés: Será escrito también en hoja separada con un máximo de 200 palabras y con las mismas características del resumen en español y debe llevar 5 keywords.

Introducción: Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía.

Material y métodos: Se señalarán claramente las características de la muestra, los métodos empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investiga-

dores realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

Resultados: Incluirán los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

Discusión: Se contrastarán los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo.

Tablas: Deberán escribirse a doble espacio, numerados en forma consecutiva en el orden en que estén citados en el texto con títulos, significados de abreviaturas o notas explicativas al pie de la tabla.

Figuras o gráficas: Deberán ser profesionales y deberán enviarse en forma electrónica en formatos jpg, o ppt. Sólo se aceptarán un máximo de cinco figuras o tablas por artículo. Para la publicación de ilustraciones a color, los autores deberán asumir el costo de éstas que será cotizado por el impresor.

Los pies de figura aparecerán escritos en hoja aparte con numeración arábiga, explicando cualquier simbología, métodos de tinción y/o escala en la que fueron tomadas cuando así lo requieran.

Artículos de revisión

Serán sobre temas de actualidad y relevancia en medicina. Las secciones y subtítulos de acuerdo con el criterio del autor. Deberán iniciar con un resumen en inglés y en español con las mismas características de los artículos originales. Las ilustraciones no podrán ser más de seis y más de 15 referencias. Su extensión máxima será de 2,500 palabras.

Casos clínicos

Debe estructurarse con un resumen en inglés y español de no más de 200 palabras con 5 palabras clave y sus correspondientes en inglés. La introducción deberá ser corta con los datos más sobresalientes del padecimiento, resaltando la característica particular del caso que lo hace especial y amerita la publicación. La descripción del caso debe ser breve con lo más representativo. La discusión deberá limitarse a enmarcar el caso en el padecimiento que se trate. Deberá contener no más de cinco referencias bibliográficas y no más de tres ilustraciones y 500 palabras incluyendo referencias.

Informes breves

En esta sección se pueden publicar hallazgos que ameriten su difusión, pero que no requieran publicarse como trabajo de investigación. Su contenido no debe ser mayor a 500 palabras, con máximo cinco referencias bibliográficas y un máximo de dos imágenes.

Imágenes en medicina

Esta sección no tiene por objeto reportar casos, sino que pretende mostrar imágenes de calidad representativas de padecimientos o situaciones de interés especial, se podrán publicar no más de cuatro imágenes de diagnóstico por imagen, microfotografías, endoscopias y de alteraciones clínicas documentadas visualmente que sirvan para ilustrar alguna característica distintiva de la enfermedad. Estas ilustraciones irán con un párrafo de no más de 200 palabras en donde

se explique la importancia de la imagen, no más de cuatro autores y sin referencias bibliográficas. Para la publicación de ilustraciones a color, los autores deberán asumir el costo de éstas que será cotizado por el impresor.

Imágenes en video

Aparecerán solamente en la versión electrónica casos ilustrativos que por medio de imágenes en movimiento ejemplifiquen alguna anomalía muy característica o poco usual. Se difundirán videos de algún procedimiento o maniobra clínica de interés general. El video debe ser perfectamente visible, con duración hasta de dos minutos. Debe contener un breve comentario por escrito de no más de 200 palabras de la importancia de la enfermedad y del procedimiento o maniobra clínica. Con un máximo de tres autores y sin referencias bibliográficas.

Terapéutica y práctica médica

Informará sobre los avances terapéuticos y métodos diagnósticos o estrategias clínicas trascendentes publicadas recientemente y su aplicación en nuestro ámbito médico. Tendrán una extensión máxima de 1,000 palabras y no más de dos ilustraciones y 10 referencias.

Ensayos y opiniones

Éste es un foro abierto para artículos de corte general donde puedan expresar opiniones particulares sobre tópicos médicos de interés variado. En ocasiones, y de acuerdo con el contenido del ensayo, podrá sustituirse el título de la sección por el de historia y filosofía, bioética u otros. El límite de espacio concedido para esta sección no deberá rebasar las 2,000 palabras y tendrá que seguir las indicaciones señaladas para los otros manuscritos en cuanto a citación y tipo de bibliografía. Las secciones que comprenda se dejan a criterio del autor.

Ética médica y profesionalismo

Es una sección corta de no más de 1,000 palabras, donde se abordarán temas relacionados con la ética de la práctica médica. Deberán elaborarse de acuerdo con las normas generales de todos los artículos de esta publicación.

Cartas al editor

Irán dirigidas al editor de Acta Médica y estarán escritas en forma de carta pudiendo tener un máximo de cinco referencias, con una extensión no mayor de 700 palabras.

Artículos especiales

Serán manuscritos que contengan información médica que sea necesario difundir y que no corresponda a ninguna de las secciones.

POLÍTICAS

Para mayor información consultar la pestaña correspondiente.

REFERENCIAS

Se presentarán de acuerdo con las indicaciones de la Reunión de Vancouver (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas).

Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proporcionan para publicación en revistas biomédicas (disponibles en: www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf y www.wame.org/urmspan.htm)

Se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto. En el caso de referencias con múltiples autores se deberán anotar sólo los primeros seis seguidos de y cols. si son autores nacionales o et al. si son extranjeros.

Las referencias de artículos publicados en revistas periódicas aparecerán como en el siguiente ejemplo:

- Walker KF, Bugg GJ, Macpherson M, McCormick C, Grace N, Grace N, et al. Randomized trial of labor induction in women 35 years of age or older. *N Engl J Med.* 2016; 374: 813-822.

Las referencias a capítulos en libros aparecerán así:

- Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL. Editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 12th (Eds), New York, EUA: McGraw-Hill, Inc.; 1994. 1066-1977.

El conflicto de intereses debe declararse de acuerdo a lo mencionado en la sección Políticas éticas de Acta Médica Grupo Ángeles.

PRESENTACIÓN Y ENVÍO DEL MANUSCRITO

Todos los manuscritos deberán ser escritos en un procesador de textos compatible con PC (Word) en una letra de 12 puntos. El texto será escrito a doble espacio, con márgenes de 2.5 cm. Cada hoja deberá ir paginada en forma consecutiva desde la primera y cada una de las secciones del artículo deberá comenzar en nueva página. La página inicial deberá incluir el título del trabajo, los nombres completos de los autores, su adscripción institucional, el autor correspondiente con su dirección electrónica, las palabras clave y un título corto de no más de 40 caracteres. En la siguiente página se incluirán los resúmenes en inglés y español con 5 palabras clave y sus correspondientes en inglés y posteriormente el resto del texto y la bibliografía, los pies de figura y las figuras siguiendo las instrucciones señaladas para cada tipo de artículo. Las figuras deberán enviarse en los siguientes formatos: jpg o ppt.

Todos los trabajos deberán ser enviados con una carta firmada por todos los autores en donde se haga constar que el trabajo enviado no ha sido publicado con anterioridad, que no existe conflicto de intereses y que en caso de publicarse los derechos de autor serán de Acta Médica, por lo que su reproducción parcial o total deberá ser autorizada por esta revista. Todos los manuscritos serán sometidos a una revisión para poder ser aceptados para su publicación. Deberán ser enviados sólo en forma electrónica a la siguiente dirección:

Maria Socorro Ramírez Blanco
Asistente Editorial
ramblas47@gmail.com

Los manuscritos que no reúnan los requisitos antes descritos no podrán ser considerados para su revisión.



Acta Médica

Grupo Ángeles

DIRECTORIO HOSPITALES ÁNGELES

Hospital Ángeles Acoxpa
Calzada Acoxpa No. 430,
Col. Ex hacienda Coapa,
Deleg. Tlalpan, C.P. 14308,
CDMX
Tel. 55 5679-5000

Hospital Ángeles Ciudad Juárez
Av. Campos Elíseos No. 9371
Esq. con Víctor Hugo
Fracc. Campos Elíseos, C.P. 32420
Cd. Juárez, Chihuahua
Tel. 656 227-1400

Hospital Ángeles Clínica Londres
Durango No. 50
Col. Roma, CDMX,
C.P. 06700
Tel. 55 5229-8400

Hospital Ángeles Culiacán
Boulevard Vialidad Central No. 2193
poniente
Desarrollo Urbano 3 Ríos
Culiacán, Sinaloa
Tel. 667 758-7700

Hospital Ángeles del Carmen
Tarascos No. 3435
Fraccionamiento Monraz
Guadalajara, Jalisco
C.P. 44670
Tel. 333 813-0042

Hospital Ángeles León
Av. Cerro Gordo No. 331
Col. Fracción del Cerro
León, Guanajuato
C.P. 37150
Tel. 477 788-5600

Hospital Ángeles Lindavista
Río Bamba No. 639
Col. Magdalena de las Salinas
CDMX, C.P. 07760
Deleg. Gustavo A. Madero
Tel. 55 5754-6055

Hospital Ángeles Lomas
Av. Vialidad de la Barranca s/n
Col. Valle de las Palmas
Huixquilucan, Méx.
C.P. 52763
Tel. 55 5246-5000

Hospital Ángeles Metropolitano
Tlalocatlpan No. 59
Col. Roma, CDMX,
C.P. 06760
Tel. 55 5265-1800

Hospital Ángeles México
Agrarismo No. 208
Col. Escandón
CDMX, C.P. 11800
Tel. 55 5516-9900

Hospital Ángeles Mocel
Gelati No. 29
Col. San Miguel Chapultepec
CDMX, C.P. 11850
Tel. 55 5278-2300

Hospital Ángeles Morelia
Av. Montaña Monarca Norte 331
Col. Desarrollo Montaña Monarca
Morelia, Michoacán
México, C.P. 58350
Tel. 443 147-7150

Hospital Ángeles Pedregal
Camino a Santa Teresa No. 1055
Col. Héroes de Padierna
CDMX, C.P. 10700
Tel. 55 5652-3011 y 55 5652-2011

Hospital Ángeles Potosí
Antonio Aguilar No. 155
Col. Burócratas del Estado
San Luis Potosí, S.L.P.
C.P. 78200
Tel. 444 813-3797

Hospital Ángeles Puebla
Av. Kepler No. 2143
Col. Reserva Territorial
Atlixcoatl. C.P. 72190
Tel. 222 303-6600

Hospital Ángeles Querétaro
Bernardino del Razo No. 21
Col. Ensueño, Querétaro, Qro.
C.P. 76170
Tel. 442 192-3000

Hospital Ángeles Roma
Querétaro No. 58, Col. Roma
CDMX, C.P. 06700
Tel. 55 5574-7711

Hospital Ángeles Santa Mónica
Calle Temístocles No. 210
Col. Polanco, Deleg. Miguel Hidalgo
C.P. 11560
Tel. 55 5531-3120

Hospital Ángeles Tampico
Av. Hidalgo No. 5503
Fracc. Flamboyanes, Tampico, Tamaulipas
Tel. 833 115-0200

Hospital Ángeles Tijuana
Av. Paseo de los Héroes 10999
Col. Zona Río
Tijuana, B.C., C.P. 22010
Tel. 664 635-1900

Hospital Ángeles Torreón
Paseo del Tecnológico No. 909
Col. Residencial del Tecnológico
Torreón, Coahuila, C.P. 27250
Tel. 871 729-0429

Hospital Ángeles Valle Oriente
Av. Frida Kahlo No. 180
Col. Valle Oriente, Garza García
Nuevo León, C.P. 66260
Tel. 81 8368-7777

Hospital Ángeles Villahermosa
Prol. Paseo Usumacinta s/n
Col. Tabasco 2000, Villahermosa,
Tabasco, C.P. 86035
Tel. 993 316-7000

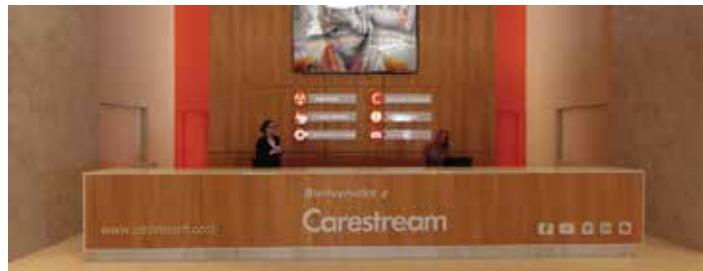
Hospital Ángeles Xalapa
Carretera México-Veracruz No. 560
Col. Pastoresa C.P. 91193
Xalapa, Veracruz
Tel. 228 141-0800

Centro de Diagnóstico Ángeles
Ejército Nacional No. 516,
esq. Temístocles, Col. Polanco,
Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11550,
CDMX
Tel. 55 1101-5400

Laboratorios Biomédicos
Ejército Nacional No. 516,
esq. Temístocles, Col. Polanco,
Deleg. Miguel Hidalgo, C.P. 11550,
CDMX
Tel. 55 5449-5449

Te invitamos al Hospital Virtual Carestream

Recorre cada área y ¡te sorprenderás!



- ▶ Explora el espacio a tu alrededor con menús para visualizar más información en un ambiente interactivo, inmersivo y envolvente.
- ▶ Conoce todas las áreas del hospital, desde la recepción con PACS hasta una sala de Rayos X completa con DRX Compass, con los equipos más sofisticados.

Tenemos una solución para cada necesidad.

Carestream

Right for Today... Ready for Tomorrow.

¡Vívelo
desde dentro!

<https://eckenvr.com/xrayes/>



