

Revista
Mexicana de
Trasplantes



Infección por SARS-CoV-2 y Trasplantes



Vol. 9, Supl. 2 • Mayo-Agosto 2020

s2

Revista
Mexicana de
Trasplantes



Bibliotecas e índices en internet en los que ha sido registrada la revista:

Medigraphic, Literatura biomédica
<http://www.medigraphic.org.mx>

LATINDEX. Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
<http://www.latindex.org/>

Google Académico
<http://scholar.google.com.mx/>

EL IMPACTO DE COVID-19 en el proyecto mundial de TRASPLANTE DE ÓRGANOS

La gran responsabilidad

A finales de diciembre de 2019 una comisión de salud en Wuhan, China, anunció el brote de un nuevo virus, cuyos primeros casos se manifestaron en la forma de neumonía severa. La infección por SARS-CoV-2, como fue nombrada después la nueva cepa de coronavirus, rápidamente se instaló en China y de ahí avanzó alrededor del mundo. El 30 de enero del presente año la OMS declaró la nueva infección (COVID-19) una emergencia de salud pública, y el 11 de marzo este mismo organismo determinó que su estatus se había elevado al de una pandemia.^{1,2}

La comunidad médica, sorprendida en su inicio, hizo frente al problema y, a expensas de altos números de muertes dentro del personal de salud, empezó a aprender lo necesario para estabilizarla. Sin embargo, en el área de trasplantes el alto riesgo de morbilidad asociado al uso de inmunosupresores y el temor de la potencial pérdida de pacientes obligó a los médicos tratantes a detener los programas de trasplante, dedicándose casi en exclusiva a atender a los casos de pacientes trasplantados infectados. Sin un conocimiento real de cómo manejar esta combinación, los casos comenzaron a aparecer y a registrarse las primeras experiencias, en general muy desalentadoras.^{3,4}

Lentamente se ha adquirido experiencia respecto al manejo de pacientes trasplantados afectados por COVID-19: el potencial beneficio de los esteroides, el papel de los inhibidores de calcineurinas, la cautela en el uso de los antiproliferativos; en pocas palabras, cómo actuar en pacientes trasplantados afectados por COVID-19.^{5,6} No obstante, el cierre de los programas de trasplante a nivel mundial ha dado lugar como complicación el crecimiento alarmante en las listas de espera de pacientes requirentes de órganos. Reportes en algunos países refieren cierres en programas de trasplantes renales hasta en 71.8% (EUA), y caídas en el número promedio de trasplantes diarios de 16.1 a 2.1 (España).^{7,8} México sufre una realidad similar: en la conferencia de prensa del 23 de septiembre sobre COVID-19, realizada por las autoridades en salud, el Dr. José Salvador Aburto Morales, director General del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) disertó sobre el tema, refiriendo que en la actualidad hay 23,500 personas registradas en espera de un trasplante, de las cuales 17,400 son de riñón. Comentó que en abril se desplomaron la donación y los programas por la conversión de hospitales a unidades de atención de COVID-19, realizándose solamente trasplantes urgentes.⁹

En casi todos los países los programas de trasplante se han reactivado. En agosto inició la reactivación de los programas de trasplante en México.⁹ Hoy en día, varios centros hospitalarios en el país han reiniciado sus programas con protocolos estrictos de seguridad para asegurar el menor riesgo de infección y sus subsecuentes efectos catastróficos.¹⁰

El temor persiste, pero no se puede detener la ciencia. Los programas deben continuar en beneficio de los pacientes que requieren un órgano, garantizando al mismo tiempo el menor riesgo posible y haciendo que el trasplante continúe siendo un procedimiento exitoso.

La comunidad médica, y en específico los equipos de trasplante, han asumido un gran reto y asimismo tienen una gran responsabilidad. En una balanza en la que el COVID-19 ha vuelto más delicado el equilibrio entre bienestar y seguridad, la optimización de los protocolos de trasplante, el manejo de esquemas de inmunosupresión para inducción y mantenimiento y el seguimiento a largo plazo se vuelven críticos. Se ha tomado ya la valiente decisión de reiniciar los trasplantes. El racional de los mismos en la nueva normalidad debe ser con la firme convicción de brindar la mejor opción terapéutica a los pacientes. La medicina de trasplantes se resume en la siguiente frase: toda la calidad y toda la responsabilidad. Es un orgullo poder apoyar a esta gran labor.

Cordialmente

Equipo de Trasplante Sanofi Genzyme México.

Referencias

1. Zhu N, Zhang D, Wang W et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382: 727-733.
2. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#!>; revisado 16 dic 2020
3. Guillén E, Pineiro GJ, Revuelta I et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant.* 2020; doi: 10.1111/ajt.15874 [Epub ahead of print]
4. Alberici F, Delbarba E, Manenti C et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020; 97: 1083-1088.
5. Kronbichler A, Gauckler P, Windpessl M et al. COVID-19: implications for immunosuppression in kidney disease and transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16: 365-367.
6. Abu Jawdeh BG. COVID-19 in kidney transplantation: outcomes, immunosuppression management, and operational challenges. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020. [Epub ahead of print]
7. Boyarsky BJ, Chiang TP, Werbel WA et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transpl.* 2020; 20: 1809-1818.
8. Domínguez-Gil B, Coll E, Fernández-Ruiz M et al. COVID-19 in Spain: transplantation in the midst of the pandemic. *Am J Transpl.* 2020; doi: 10.1111/ajt.15983 [Epub ahead of print]
9. <https://www.facebook.com/SecretariadeSaludMX/videos/1268105286862985/>; revisado 16 dic 2020
10. Comunicaciones personales con medicxs en programas de trasplantes en el país; sep-oct 2020

Editor en Jefe

Dr. Federico Javier Juárez de la Cruz
Hospital Ángeles Torreón

Co-editores

Dra. Josefina Alberú Gómez
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán»
Dra. Carmen Gracida Juárez
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Comité Editorial Nacional

TRASPLANTE RENAL

Josefina Alberú Gómez
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición «Salvador Zubirán»
Carmen Gracida Juárez
Hospital de Especialidades,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
Eduardo Mancilla Urrea
Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez»
Luis Eduardo Morales Buenrostro
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición «Salvador Zubirán»
Rafael Reyes Acevedo
Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Aguascalientes
Benjamín Gómez Navarro
Hospital de Especialidades del Centro Médico de
Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco

TRASPLANTE HEPÁTICO

Laura E. Cisneros Garza
Hospital San José-Tec de Monterrey. Monterrey, Nuevo León
José Mariano Hernández Domínguez
Hospital General «Gaudencio González Garza»,
Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS
Carlos Rodríguez Montalvo
Hospital San José-Tec de Monterrey. Monterrey, Nuevo León
Mario Vilatobá Chapa
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición «Salvador Zubirán»
Héctor F. Noyola Villalobos
Hospital Central Militar. Secretaría de la Defensa Nacional
Daniel Zamora Valdés
Fundación Clínica Médica Sur

TRASPLANTE INTESTINAL

Federico Mendoza Sánchez
Hospital Puerta de Hierro Zapopan

TRASPLANTE PEDIÁTRICO

Gustavo Varela Fascinetto
Hospital Infantil de México «Federico Gómez»
Mara Medeiros Domingo
Hospital Infantil de México «Federico Gómez»

TRASPLANTE CARDIACO

Guillermo Careaga Reyna
Hospital General «Dr. Gaudencio González Garza»,
CMN «La Raza», IMSS
Eduardo Heberto Herrera Garza
Hospital San José-Tec de Monterrey

TRASPLANTE DE OTROS ÓRGANOS

Martín Iglesias Morales
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición «Salvador Zubirán»
Jorge David Rivas Carrillo
Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco
Alan Contreras Saldívar
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición «Salvador Zubirán»

DONACIÓN

Juan Salvador Rodríguez Jamaica
Centro Estatal de Trasplantes Guanajuato

ENFERMERÍA

María Guadalupe Muñoz Ledo López
Centro Estatal de Trasplantes Guanajuato

COMITÉ DE TRASPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS Y MÉDULA ÓSEA

Javier García Salas
Hospital de Especialidades 71. Centro
Médico Nacional Torreón, IMSS

TRASPLANTE DE CÓRNEAS

Karla Verdiguél Sotelo
Hospital de Especialidades, Centro Médico
Nacional «La Raza» IMSS. CDMX



Mesa Directiva 2020-2021

Presidente

Dr. Rodrigo López Falcony

Vicepresidente

Dra. Mara Medeiros Domingo

Secretario

Dr. Alan Contreras Saldívar

Tesorero

Dr. Abel Torres Muñoz

Educación Médica Continua

Dr. Alejandro Rojas Montaña
Dra. Mara Medeiros Domingo
Dr. Luis E. Morales Buenrostro

Coordinador de Sesiones Mensuales

Dr. Aczel Sánchez Cedillo
Dra. Araceli Cisneros Villaseñor
Dr. Cesar Escareño Pérez

Enlaces Sociedad Mexicana de Trasplantes

ENLACE CENTRO NACIONAL DE TRASPLANTES

Dr. José Salvador Aburto Morales

CONSEJO MEXICANO DE CIRUGÍA GENERAL

Dr. Héctor F. Noyola Villalobos
Dr. Enrique Jiménez Chavarría

ENLACE CETRAS Y COETRAS

Dra. Thaydeé Grisell Monsivaís Santoyo

ENLACE INSTITUTO MEXICANO DE INVESTIGACIONES NEFROLÓGICAS

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro

ENLACE SOCIEDADES E INSTITUCIONES INTERNACIONALES

Dr. Daniel Zamora Valdés
Dra. María del Pilar Leal Leyte

ENLACE ASOCIACIÓN NACIONAL DE ENFERMERÍA EN NEFROLOGÍA

LEO. María Guadalupe Muñoz Ledo López

Capítulo de Medicina Crítica y Perioperatoria

Dra. Carla Escorza Molina
Dra. María del Rosario Muñoz Ramírez
Dra. Susana Pérez Cornejo

Capítulo de Donación de Órganos Y Tejidos

Dr. Juan Salvador Rodríguez Jamaica
Dra. Erika Rivera Durón
Dr. Luis Antonio Mexhueiro Daza
Dra. Nubia Denisse Aviléz Pacheco

Vocales

Dra. Josefina Alberú Gómez
Dra. Carmen Gracida Juárez
Dr. Rafael Reyes Acevedo
Dr. Eduardo Mancilla Urrea
Dr. Ramón Espinoza Pérez
Dr. Gustavo Varela Fascinetto

Comité Científico

Dra. Josefina Alberú Gómez
Dr. José Mariano Hernández Domínguez
Dr. Javier Ortiz González
Dr. Francisco Monteón Ramos
Dr. José Trejo Bellido
Dr. Eduardo Mancilla Urrea
Dr. Rafael Reyes Acevedo

Coordinadores Capítulos Regionales

Región Noroeste: Dr. Ernesto Duarte Tagle
Región Noreste: Dr. Homero Zapata Chavira
Región Occidente: Dr. Roberto Martínez de Pinillos Valverde
Región Bajío: Dr. Manuel Abraham Severo Mancilla
Región Centro: Dra. Laura Basagoitia González
Región Centro sur: Dr. Alfredo Oseguera Mansur
Región Sur: Dr. Héctor Daniel Rendón Dosal

Editor en Jefe

Revista Mexicana de Trasplantes

Dr. Federico Javier Juárez de la Cruz

Contenido / Contents

Editorial

s137 COVID-19 y el trasplante de órganos

COVID-19 and organ transplantation

María del Carmen Gracida-Juárez, Federico Javier Juárez-de la Cruz

Sección 01

s139 Biología del SARS-CoV-2

The biology of SARS-CoV-2

Dheni Aidé Fernández-Camargo, Luis Eduardo Morales-Buenrostro

Sección 02

s149 Historia de las infecciones por coronavirus y epidemiología de la infección por SARS-CoV-2

History of coronavirus infections and epidemiology of SARS-CoV-2 infection

Ricardo Iván Velázquez-Silva

Sección 03

s160 COVID-19: Manifestaciones clínicas y diagnóstico

COVID-19: Clinical features and diagnosis

Idalia Parra-Avila

Sección 04

s167 Afección extrapulmonar en COVID-19. ¿Estamos ante la nueva y enésima gran imitadora?

Extrapulmonary manifestations in COVID-19. Are we standing against the latest great imitator?

María Rodríguez-Armida, Carlos A Nava-Santana

Sección 05

s173 Tratamiento de COVID-19 en receptores de trasplante renal

COVID-19 treatment in kidney transplant recipients

Roxana Villca-Gonzales, Luis Eduardo Morales-Buenrostro

Sección 06

s188 COVID-19: el reto de la prevención y vacunación efectiva

COVID-19: the challenge of prevention and effective vaccination

Mónica Sánchez-Cárdenas, Vanessa Lerma-Sánchez,
Camilo Trimiño-Monroy, David A Valdés-Lagunes



Sección 07

s200 Infección por SARS-CoV-2 en pediatría y sus implicaciones en el trasplante renal.

SARS-CoV-2 infection and pediatric transplantation.

José Alfredo Martínez Hernández, Mara Medeiros

Sección 08

s206 Enfermedad hepática y trasplante durante la pandemia COVID-19/SARS-CoV-2

Liver disease and transplantation during the COVID-19/SARS-CoV-2 pandemic

Pilar Leal-Leyte, Daniel Zamora-Valdés, Nahum Méndez-Sánchez

Sección 09

s216 Consideraciones para la donación y trasplante de tejido ocular en México durante la pandemia de COVID-19

Considerations for donation and transplantation of eye tissue in Mexico during the COVID-19 pandemic

Reyna Ivonné Tello-Medina, Karla Verdiguél-Sotelo

Sección 10

s222 La gravedad de la infección por SARS-CoV-2 parece determinarse por la etnicidad a través de alelos del HLA

The severity of SARS-CoV-2 infection might be determined by ethnicity through HLA alleles

Rafael García-Silva, Susana Hernández-Dono, Lourdes Mena, Mario Vilatobá, Julio Granados

Sección 11

s225 Justicia distributiva, los trasplantes y la pandemia por SARS-CoV-2

Distributive justice, transplantation and the SARS-CoV-2 pandemic

Guillermo Cantú-Quintanilla, Josefina Alberú, Rafael Reyes-Acevedo, Georgina Magaña, Silvia Chavira, Mara Medeiros

Sección 12

s232 Situación de los receptores de trasplante de órganos sólidos con COVID-19 en México

COVID-19 in solid organ transplant recipients: national case report from Mexico

José Salvador Aburto-Morales, José André Madrigal-Bustamante, Josefina Romero-Méndez, Cinthya Ayerim Lucio-García

Sección 13

s238 COVID-19 en receptores de trasplantes: comparación de severidad entre receptores y sus familiares con convivencia estrecha

COVID-19 in transplant recipients: comparison of severity between recipients and their relatives with close coexistence

Vanessa Lerma-Sánchez, Mónica Sánchez-Cárdenas, María Rodríguez-Armida, Carlos A Nava-Santana, Noemí del Toro-Cisneros, Lluvia Aurora Marino-Vazquez, Luis Eduardo Morales-Buenrostro





Editorial

doi: 10.35366/94502

COVID-19 y el trasplante de órganos

COVID-19 and organ transplantation



María del Carmen Gracida-Juárez,* Federico Javier Juárez-de la Cruz†

* Ex-jefa del Departamento de Trasplantes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

† Hospital Ángeles Torreón.

En México al igual que en el resto del mundo, el trasplante de órganos es un tratamiento bien establecido para atender insuficiencias orgánicas terminales; en algunos casos representa el único tratamiento para salvar la vida de los pacientes, con órganos provenientes de donantes fallecidos. El trasplante de órganos se ha visto afectado ante la pandemia del COVID-19, producto de un virus desconocido hasta diciembre del 2019, cuyo primer caso se presentó en China. Al tratarse de una enfermedad infecciosa emergente, desconocer el comportamiento del virus y no contar con tratamiento eficaz una vez instalada la infección, ni la posibilidad de llevar a cabo inmunización masiva mediante vacunación, la práctica médica y quirúrgica del trasplante se ha visto afectada por la pandemia.

La aparición del virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, ha cambiado de manera radical la vida alrededor del mundo, las medidas tomadas para evitar el contagio por los diferentes países, la forma de ejercer la medicina ante unidades de cuidados intensivos saturadas por pacientes con COVID-19, la conversión de hospitales completos para la recepción de estos pacientes y la construcción de centros exclusivos para su tratamiento han sido sólo algunas de las medidas extremas tomadas para el control de esta pandemia, sin dejar de mencionar el impacto económico y social en la gran mayoría de países que han sufrido esta pandemia. El estilo de vida se ha visto afectado de manera radical ante las medidas de confinamiento y distanciamiento social.

En el último registro de la Organización Mundial de la Salud del día 20 de junio del 2020, en el repor-

te número 152, el número de casos confirmados por COVID-19 es de 8,525,042 y la mortalidad global de 456,973 pacientes,¹ esta situación ha creado la necesidad urgente de investigación para el desarrollo de una vacuna segura, con un proceso a nivel global de ensayos clínicos y protocolos coordinados para el desarrollo de éstas.

La práctica de la medicina se ha visto afectada por la pandemia, dejando de lado cirugías y tratamientos no urgentes en pacientes ya programados para algún procedimiento quirúrgico. El trasplante de órganos sólidos y tejidos se encuentra entre los primeros lugares de las especialidades que más han sufrido las consecuencias de la pandemia, ante una infección emergente que representa una amenaza de transmisión tanto para los equipos médicos como para los receptores y donadores en vida de órganos.

La falta de garantía de espacios hospitalarios libres de COVID-19 en muchos países ha hecho que la práctica de trasplante de órganos sólidos se vea disminuida o abolida ante la falta de conocimiento del comportamiento del virus. En consecuencia, esta debacle ha reducido drásticamente la donación de órganos a partir de donante fallecido y de donante vivo, a la vez, han favorecido que pacientes en listas de espera se deterioren o fallezcan y que el número de pacientes aumenten progresivamente a causa de la falta de trasplantes.

En México, debido a la conversión de los hospitales para tratamiento de pacientes con COVID-19, las unidades de trasplantes con mayor número de procedimientos en el país se han visto afectadas por la ne-



cesidad de suspender los programas de manera temporal durante la contingencia.

Es oportuno mencionar que el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) ha trabajado a distancia con todos los expertos en trasplantes de órganos para la toma de decisiones en relación a la actividad de trasplantes, establecer protocolos a seguir para el reinicio de manera segura, además de iniciar un registro de pacientes trasplantados con COVID-19 en los diferentes Centros de Trasplante del país, conocer la evolución de los mismos y la tasa de mortalidad ocurrida.²

Sin duda, esta pandemia habrá de dejarnos no sólo enseñanzas en el ámbito de la salud, sino también lecciones profundas de economía mundial, impacto medio ambiental, interacción de gobiernos y lo más importante de todo será darnos cuenta que seguimos siendo seres frágiles en asuntos biológicos.

En este suplemento especial de la Revista Mexicana de Trasplantes, dedicado a COVID-19 y Trasplantes, un grupo de expertos revisan los aspectos más importantes del virus desde su biología y la historia

de las infecciones virales, epidemiología y diagnóstico clínico para tener un mayor conocimiento acerca de esta nueva enfermedad y el tratamiento en pacientes con trasplante de órganos, cuáles son las medidas preventivas ante esta infección emergente, trasplante renal pediátrico, trasplante de hígado y trasplante de córnea.

Otros aspectos de importancia son el HLA y la infección por COVID-19, los aspectos éticos y la pandemia y el registro del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) de COVID-19 en pacientes trasplantados.

REFERENCIAS

1. Reporte #152 Publicado: Sábado 20 Junio, 2020. Available in: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200617-covid-19-sitrep-149.pdf?sfvrsn=3b3137b0_4.
2. CENATRA (Centro Nacional de Trasplantes) Disponible en: www.cenatra.gob.mx.

Correspondencia:

Dra. María del Carmen Gracida-Juárez

E-mail: mcgracida@gmail.com



Sección 01

doi: 10.35366/94503

Biología del SARS-CoV-2

The biology of SARS-CoV-2



Dheni Aidé Fernández-Camargo,* Luis Eduardo Morales-Buenrostro*

* Área de Nefrología del Trasplante, Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Ciudad de México, México.

RESUMEN

Los coronavirus son una familia de virus que en años recientes han causado brotes epidémicos: el SARS en 2002, el MERS en 2012 y actualmente la pandemia de COVID-19. El SARS-CoV-2 es un nuevo coronavirus que se caracteriza por ser un virus con envoltura y RNA que proviene de los murciélagos y se transmite principalmente a través de gotas respiratorias, causando una infección de vías aéreas de gravedad variable. La respuesta inmune es fundamental para el control efectivo de la infección; sin embargo, una respuesta mal regulada puede favorecer un mayor daño pulmonar y, por consiguiente, una mayor mortalidad de los pacientes. Esta revisión pretende mostrar las características del SARS-CoV-2 desde un punto de vista biológico, así como su interacción con el sistema inmune a través del cual se produce infección o enfermedad.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, replicación viral, inmunopatología, ACE2.

ABSTRACT

Coronaviruses are a family of viruses that have caused epidemic outbreaks in recent years: SARS in 2002, MERS in 2012 and currently the COVID-19 pandemic. SARS-CoV-2 is a novel enveloped RNA coronavirus that originated in bats and is transmitted mainly through respiratory droplets, causing respiratory tract infection of varying severity. The immune response is critical for the effective control of the infection, however, a poorly regulated response can lead to greater lung damage and consequently higher patient mortality. This review aims to show the characteristics of SARS-CoV-2 from a biological point of view, as well as its interaction with the immune system through which infection or disease occurs.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, viral replication, immunopathology, ACE2.

ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN VIRAL

Los coronavirus reciben su nombre por el aspecto que le confieren sus glicoproteínas de superficie, similar a una corona solar, en la microscopía electrónica. Éstos pertenecen a la familia *Coronaviridae*, que se clasifica en cuatro géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus y gammacoronavirus. Los primeros dos tienen su origen genético en murciélagos, mientras que los últimos dos en aves. Estos virus causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales, neurológicas y hepáticas en varias especies, incluyendo murciélagos, roedores, gatos, camellos, ganado y humanos, y son capaces de mutar con rapidez, recombinarse y transmitirse

de una especie a otra.¹ Se han identificado siete coronavirus capaces de infectar humanos (HCoVs): HCoV-OC43, HCoV-HKU1, HCoV-229E y HCoV-NL63 que causan resfriados comunes; y el SARS-CoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV que se asocian a epidemias con una afectación respiratoria de intensidad variable.²

Es muy probable que SARS-CoV-2 se haya originado en los murciélagos, pues comparte 96% de su secuencia genética con el SARS-CoV RaTG13 encontrado en esta especie.³ Aún no se ha podido identificar un mamífero intermediario que haya servido como amplificador del virus. Se han sugerido los pangolines y víboras, pero es posible que con las mutaciones adquiridas, el virus no lo haya requerido.⁴



El SARS-CoV-2, nombrado así debido a que su secuencia genética es similar a la del SARS-CoV en 79.6%,³ es un betacoronavirus de 60 a 140 nm de diámetro, que posee una envoltura y una nucleocápside helicoidal formada por ácido ribonucleico (RNA, por sus siglas en inglés de *ribonucleic acid*) monocatenario positivo (+ssRNA) con 29,903 pares de bases, siendo el RNA más largo descrito en un virus.⁵⁻⁷ Dos tercios de su material genético (ORF1a y ORF1b) codifica para 16 proteínas no estructurales (nsps), la mayoría de ellas necesarias para el proceso de replicación y otras con funciones aún desconocidas; y del tercio restante se sintetiza RNA subgenómico que codifica proteínas estructurales (de envoltura [E], membrana [M], nucleocápside [N] y espícula [S]) y proteínas accesorias entre cuyas funciones destaca la evasión de la respuesta inmune innata del huésped (*Figura 1*).⁸

Proteína S

La proteína S es de fusión tipo I, altamente glucosilada, con tres heterodímeros S₁/S₂. Estas subunidades funcionales son generadas por la escisión que realiza una proteasa de tipo furina, ya sea la catepsina B o L (CatB/L) o la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2).

En S₁ se encuentra el dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés) y es la parte más variable del genoma viral; mientras que S₂ es una subunidad altamente conservada, que media la fusión con la membrana celular y hace posible su ingreso a la célula. Debido a que realiza una función indispensable, la proteína S es el blanco principal de los anticuerpos neutralizantes.^{9,10}

Al comparar las características de SARS-CoV-2 y SARS-CoV se vio que comparten únicamente el 40% de los aminoácidos del RBD y que la proteína S de SARS-CoV-2 tiene mayor afinidad por su receptor.¹⁰ La principal diferencia entre ambas proteínas es una inserción de 12 nucleótidos entre S₁ y S₂, que forman un motivo polibásico reconocido por furina. Se han encontrado mutaciones similares en virus altamente patógenos como el de la influenza, por lo que esto, junto con la alta afinidad a su receptor, podrían ser la causa de la transmisión tan eficiente del SARS-CoV-2.⁹⁻¹¹

Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2)

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2 (ECA2) y su proteína homóloga ECA, participan en la regulación de la presión arterial al controlar el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). ECA con-

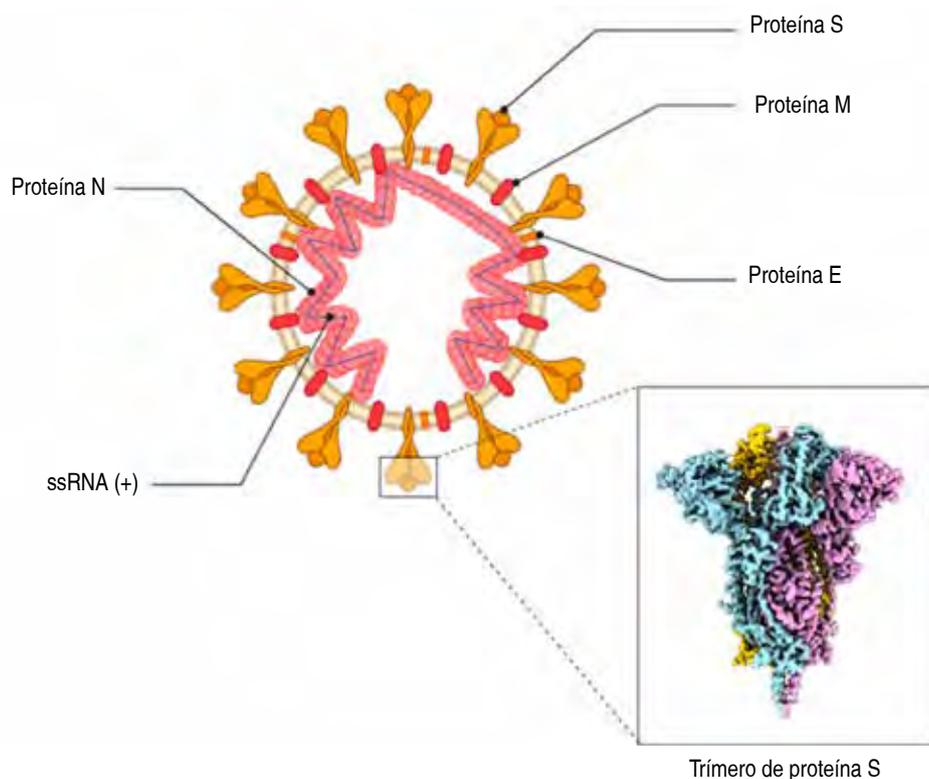


Figura 1:

Estructura del virus SARS-CoV-2.

vierte la angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II) y a su vez, ECA2 convierte Ang II en angiotensina 1-7 (Ang 1-7), que es un péptido antiinflamatorio. La Ang II al unirse a su receptor, el receptor de angiotensina II tipo 1a (AT1R), produce vasoconstricción y retención de sodio, pero también puede causar edema, inflamación y fibrosis pulmonar.^{8,12}

La ECA2 es una proteína de membrana que se encuentra presente de manera abundante en las células alveolares del sistema respiratorio, especialmente en los neumocitos tipo II, y en humanos también se encuentra en el intestino delgado, endotelio, corazón, riñones, entre otros tejidos.¹³

El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 utilizan esta enzima como receptor para poder infectar a las células que la expresan en la superficie.^{3,5} Una vez que la proteína S del virus se une a ECA2, ambas se internalizan, causando una disminución de la expresión de ECA2.¹⁴

A pesar de esto, se ha reportado que el SARS-CoV puede ingresar a las células que no expresan o expresan con baja frecuencia esta enzima, como los macrófagos alveolares y, por el contrario, no hay evidencia de infección de células endoteliales que sí expresan ECA2, por lo que probablemente posea otros mecanismos de infección no descritos, como el uso de correceptores.¹⁵ Uno de estos mecanismos parece estar relacionado con el tipo de proteasa que escinde a la proteína S y permite que el virus se internalice. En un estudio *in vitro* se demostró que la coexpresión de ECA2 y de TMPRSS2, no así de CatB/L, es necesaria para la entrada del SARS-CoV-2 a las células pulmonares, y esto es bloqueado parcialmente mediante el uso de inhibidores de proteasa (como el mesilato de Camostat) con los que ya se están haciendo ensayos clínicos (ClinicalTrials.gov, NCT04321096).¹⁶ La TMPRSS2 es una proteína de membrana que se expresa en las células epiteliales de los tractos respiratorio y digestivo, así como en el riñón, especialmente en los podocitos y el túbulo proximal.¹⁷

Varios estudios han investigado la expresión de ECA2 en diferentes etnias, ya que esto podría estar implicado en la susceptibilidad o respuesta al SARS-CoV-2. En uno de ellos se vio que la población de Asia del Este presentaba una mayor frecuencia alélica en el gen de ECA2 comparado con otras poblaciones, lo que se asocia con una mayor expresión de esta enzima en los tejidos.¹⁸

Replicación viral

Durante la infección, el coronavirus entra a los neumocitos tipo II y otras células mediante la unión de la

proteína S con el receptor ECA2. La proteína S es escindida por una proteasa (TMPRSS2 o CatB/L) en S₁, S₂ y S₂' que separa las dos subunidades y produce un cambio de conformación para activar su estado de fusión.^{9,13} Una vez dentro de la célula, el genoma viral se libera al citoplasma y los ribosomas del huésped inician la traducción del gen de la replicasa, que consiste en dos ORF (*open reading frame*) que codifican para dos poliproteínas. Las poliproteínas (pp1a y pp1ab) son escindidas por dos proteasas virales (PLpro y 3CLpro) en 16 proteínas no estructurales (nsp1-nsp16) que conforman el complejo viral de replicación-transcripción (RTC). Los nsps forman vesículas de doble membrana a partir del retículo endoplásmico rugoso (RER), en donde tiene lugar la replicación viral. Dentro de estas vesículas, una RNA polimerasa dependiente de RNA genera moldes de RNA de cadena negativa que utiliza para replicar nuevos genomas y transcribe siete a nueve RNA subgenómicos, a partir de los cuales se sintetizan las proteínas estructurales. Una vez sintetizadas, las proteínas E, M y S se asocian al retículo endoplásmico y N forma la nucleocápside al unirse al RNA viral. Los viriones se ensamblan en el compartimiento intermedio retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC) de donde salen en vesículas que migran hacia la membrana y son liberados de la célula infectada mediante exocitosis (*Figura 2*).⁷⁻⁹

A diferencia de otros virus RNA, los coronavirus tienen una exonucleasa (ExoN), encargada de mantener la fidelidad de la transcripción de su genoma y evitar la acumulación de mutaciones.^{7,9,19} Este control de calidad de la transcripción le hace resistente a la ribavirina y posiblemente a otros antivirales.

INCUBACIÓN, TRANSMISIÓN Y SUPERFICIES

Incubación

El periodo de incubación en la mayoría de los casos es de tres a siete días, pudiendo llegar hasta los 14 días. Un estudio realizado en China con 88 casos confirmados reportó un periodo de incubación promedio de 6.4 días (IC95%, 5.6-7.7 días) con un rango de 2.1 a 11.1 días;²⁰ mientras que en otro estudio con 181 casos confirmados se estimó en 5.1 días (IC95%, 4.5 a 5.8 días).²¹ Estos datos son muy similares a los descritos en otros coronavirus como los causantes del SARS y del MERS, cuyo periodo de incubación es de aproximadamente cinco días y el 95% de los pacientes desarrolla síntomas dentro de los 13 días posteriores a la exposición.⁸

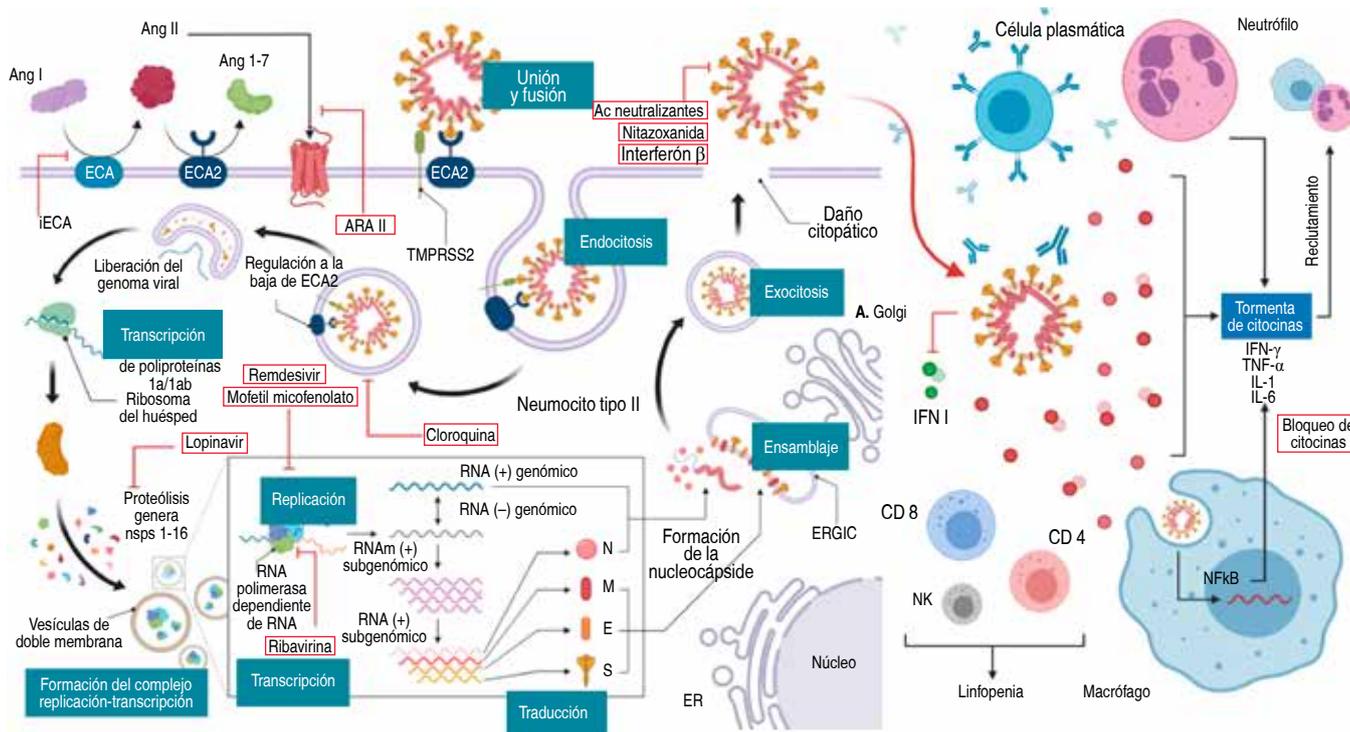


Figura 2: Mecanismo de invasión, replicación y patogenicidad viral, así como sitios de acción de diferentes fármacos.

Los síntomas se presentan de tres a seis días después de la exposición. Se estima que menos del 2.5% de las personas infectadas manifestarán síntomas en los siguientes 2.2 días de la infección, pero a los 11.5 días ya el 97.5% presentarán síntomas y después de 14 días es muy poco probable que desarrollen síntomas. Por esta razón, muchos organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud, han estipulado que el periodo de cuarentena debe durar dos semanas.²¹

Transmisión

El virus se transmite de humano a humano principalmente a través de gotas respiratorias, aunque también se ha identificado en heces.^{22,23} La transmisión por aerosoles puede ocurrir si se está expuesto a altas concentraciones de éstos por tiempo prolongado en espacios cerrados; y aunque la transmisión por contacto con superficies contaminadas es posible, no parece ser la vía principal de transmisión. En todo caso, se requiere que las superficies contaminadas (manos, guantes u otros objetos) alcancen la mucosa oral, nasal, e incluso las conjuntivas, donde existe ECA2. Actualmente, no hay evidencia de transmisión vertical.²⁴ Se ha visto que su propagación se limita principalmen-

te a miembros de la familia y personal de salud, lo que sugiere que es necesario que haya contacto cercano entre individuos.²⁵

A pesar de que la presentación de síntomas se relaciona con la transmisibilidad de la infección, se ha reportado que personas asintomáticas también pueden transmitir el virus hasta 12 horas antes de presentar las manifestaciones clínicas, por lo que el periodo de latencia (tiempo comprendido de la infección al momento en el que se puede transmitir el patógeno) podría ser menor que el periodo de incubación (tiempo desde la infección a la aparición de síntomas), y esto también podría explicar su alta transmisibilidad.^{21,26,27}

Viabilidad del virus en superficies

El SARS-CoV-2 permanece viable en aerosoles (< 5 µm) al menos durante tres horas. El plástico y el acero inoxidable son las superficies en donde el virus es más estable, pudiendo permanecer hasta 72 horas, aunque los títulos virales se reducen de manera importante. En cobre, la viabilidad del virus fue de cuatro horas, mientras que sobre cartón fue de 24 horas.²⁸

Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 es sensible a la radiación ultravioleta y al calor, y se pue-

de inactivar con solventes lipídicos como el etanol, el éter y el cloro, aunque la clorhexidina parece no ser efectiva.²⁵

FISIOPATOLOGÍA Y RESPUESTA INMUNE

Hasta el momento, la información que se tiene sobre la patogenia de este nuevo virus es escasa. Se sabe que la secuencia del SARS-CoV-2 es similar en el 79.6% al SARS-CoV, por lo que se cree que los mecanismos fisiopatogénicos podrían ser muy parecidos.¹⁵

Generalmente, los coronavirus causan infecciones leves de vías respiratorias altas, pero cuando infecta las vías respiratorias inferiores causan enfermedades más graves, como en los brotes de SARS y MERS.⁷

Durante la infección, se inicia una respuesta inmune exacerbada contra el virus, que es responsable de las diferentes manifestaciones clínicas y del daño del epitelio respiratorio. Los factores clave para generar esta respuesta inmune son la rápida replicación viral, su capacidad para reclutar células del sistema inmune, especialmente macrófagos y neutrófilos, la liberación de mediadores de inflamación, así como la disminución del número y la respuesta de los linfocitos T.^{15,19,29}

Ingreso a la célula: proteína S y ECA2

Al ingresar a las vías respiratorias, el virus causa disminución del movimiento ciliar y daño celular como consecuencia de su replicación. Aunado a este daño, la disminución en la expresión de ECA2 causa una pérdida de la regulación del RAAS, lo que provoca un incremento en la concentración y actividad de Ang II a través de AT1R, que produce vasoconstricción, aumento en la permeabilidad vascular, infiltración por neutrófilos y daño pulmonar, como se ha demostrado en modelos animales.^{8,13,14,30} Sin embargo, se ha observado que a pesar de que otro coronavirus (CoV-NL63) también usa ECA2 como receptor, la infección por esta cepa no se asocia con daño pulmonar grave.³¹

Una de las características de los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) grave, es la presencia de comorbilidades, especialmente hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedades cardíacas.³² Estas tres patologías tienen en común el uso de fármacos antagonistas del RAAS, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y los antagonistas de receptores de angiotensina II (ARA), los cuales han demostrado, aunque no de manera contundente, que aumentan la expresión de ECA2. Por ello, se llegó a plantear la hipótesis (ya

refutada) de que el aumento de ECA2 facilitaría la infección por SARS-CoV-2 y aumentaría el riesgo de enfermedad grave y muerte, e incluso se ha llegado a sugerir la suspensión de estos fármacos en pacientes con COVID-19 y el cambio a antagonistas de canales de calcio.^{33,34}

Por otra parte, se propone que los fármacos antagonistas de AT1R, en lugar de aumentar el riesgo de infección, podrían tener un efecto protector mediante la inducción de la expresión de ECA2 y el bloqueo de la actividad de AT1R y, por consiguiente, del daño pulmonar mediado por Ang II. Esto coincide con datos de pacientes con COVID-19, quienes presentaban niveles elevados de Ang II que correlacionaban con la carga viral y gravedad de la enfermedad.^{35,36} En un estudio con modelos murinos de neumonía por SARS e influenza A se comprobó que el uso de losartán y ECA2 recombinante era protector para daño pulmonar agudo;³⁰ sin embargo, cuando se administró ECA2 recombinante a pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en un estudio de fase 2, no hubo mejoría en los parámetros fisiológicos ni clínicos de los pacientes comparado con placebo.³⁷

Ambas hipótesis se basan en el aumento de la expresión de ECA2 mediada por antagonistas del RAAS. No obstante, los estudios que se han hecho muestran resultados contradictorios. En algunos se ha demostrado un aumento en la expresión de ECA2 en corazón y riñón de ratones tratados con losartán y olmesartán, mientras que en otros no se ha visto que alteren su expresión.³⁸⁻⁴⁰ En humanos se ha observado que únicamente el olmesartán y el captopril como monoterapia aumentan los niveles urinarios de ECA2 y de Ang 1-7 en el plasma, respectivamente.^{41,42}

El Colegio Americano de Cardiología (ACC) y otras sociedades han rechazado la sustitución de los iECA o ARA con calcioantagonistas y tampoco apoyan la administración de estos medicamentos como tratamiento específico de COVID-19, debido a que actualmente no hay evidencia experimental ni clínica de los efectos de los iECA ni de los ARA sobre la expresión de ECA2 específicamente en el pulmón y tampoco de su efecto en la entrada del virus, además de que la suspensión o modificación del tratamiento podría causar descompensación en los pacientes y los pondría en riesgo innecesario.^{36,43}

El riñón también coexpresa ECA2 y TMPRSS2, especialmente en el túbulo proximal y en los podocitos, en una proporción similar a otros órganos, como los pulmones y el intestino delgado. Esto sugiere que el riñón puede ser un órgano blanco importante de la in-

fección por SARS-CoV-2.¹⁷ Se ha observado que del 0.9 al 29% de los pacientes con COVID-19 presentan lesión renal aguda y el 43% proteinuria; sin embargo, se desconocen los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales el SARS-CoV-2 afecta al riñón.^{44,45} Uno de los posibles mecanismos que ha sido sugerido es la citotoxicidad directa del virus, ya que se han encontrado partículas virales en las células del túbulo proximal y los podocitos, además de necrosis tubular aguda, glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante, daño endotelial, trombos de fibrina y congestión de los capilares peritubulares y glomerulares como resultado de un estado procoagulable sistémico y cambios compatibles con nefropatía diabética o hipertensiva preexistente.⁴⁶

Papel de la inmunidad innata

Después de la entrada del virus a las células, el sistema inmune innato monta una respuesta inmediata e inespecífica en contra del virión al reconocer el RNA viral. El material genético del SARS-CoV-2, al igual que el de otros virus, es un patrón molecular asociado con patógeno, el cual es reconocido por los receptores de reconocimiento de patrones como TLR-3, TLR-7, TLR-8, RIG-I y MDA-5 que se encuentran en las células presentadoras de antígenos, especialmente en las células dendríticas. Esto desencadena cascadas de señalización que llevan a la producción de interferones (IFN) de tipo I (IFN- α e IFN- β) y a la activación del factor de transcripción NF κ B (por sus siglas en inglés de: *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*). Los IFN de tipo I a través de la vía de señalización de STAT inician la transcripción de proteínas antivirales codificadas en genes estimulados por IFN; mientras que NF κ B induce la transcripción de citocinas proinflamatorias.⁸ Éstas, junto con otros mediadores de inflamación liberados como consecuencia del daño citopático, reclutan macrófagos y neutrófilos, lo que resulta en una hiperproducción de citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno, similar a la «tormenta de citocinas» descrita en SARS y MERS, que favorecen la vasodilatación, fuga vascular y el edema alveolar, además de la acumulación de detritos celulares dentro de los alvéolos y la aparición de membranas hialinas, que en conjunto causan hipoxia.^{8,15} La interleucina (IL)-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), al ser pirógenos endógenos, actúan sobre el hipotálamo para producir fiebre.

No existe evidencia directa del papel fisiopatológico de los mediadores de inflamación en COVID-19,

pero sí se ha visto que el grado de respuesta inflamatoria se asocia con la gravedad de la enfermedad. En un estudio se reportó que pacientes infectados con SARS-CoV-2 presentaban un incremento en los niveles de IL-1 β , IFN γ , CXCL10 o proteína inducida por interferón 10 (IP-10) y la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1), que probablemente llevan a la activación de la respuesta Th1, y que aquellos pacientes que requerían ser ingresados a una Unidad de Terapia Intensiva tenían concentraciones más altas de factor estimulante de colonias de granulocitos, IP-10, MCP-1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y TNF α .⁶ En SARS se observó algo similar: los pacientes con niveles elevados de las citocinas proinflamatorias (IFN tipo I) y genes estimulados por IFN presentaban mayor mortalidad.¹⁹ Esta respuesta inmune excesiva o mal regulada podría ser el punto central de la fisiopatología en COVID-19, y la causa que los pacientes presenten síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico, falla orgánica múltiple y eventualmente la muerte.^{15,47}

Papel de la inmunidad adaptativa

La respuesta celular en pacientes con COVID-19 está mediada principalmente por linfocitos T CD8+, que son los responsables de la destrucción directa de las células infectadas. Sin embargo, la gran cantidad de IL-6 producida durante la tormenta de citocinas podría bloquear esta respuesta, al inhibir la secreción de IFN γ y aumentar la expresión de proteína de muerte celular programada 1 conocida como PD-1, como se ha descrito en otras infecciones virales.^{48,49} Por otro lado, la otra subpoblación de linfocitos T, los CD4+, desempeñan también un papel importante en el control del virus al incidir en la generación de la respuesta humoral, ya que la respuesta celular intensa se relaciona directamente con una mayor producción de anticuerpos neutralizantes contra el virus.^{48,50} En pacientes con SARS se asoció la gravedad de la enfermedad con la falta de transición de una respuesta inmune innata a una adaptativa.⁸

Se ha reportado que hasta el 82% de los pacientes con COVID-19 cursan con linfopenia, siendo la población celular más afectada la de los linfocitos T, específicamente los CD4+, mientras que la cantidad de CD8+, células *natural killer*, B y T reguladoras disminuyen en menor medida. Además de su reducción, también se observó una hiperactivación celular y con ello, un aumento en la producción de citocinas proinflamatorias y gránulos citotóxicos. Esta alteración en

la regulación de la respuesta inmune es más pronunciada en pacientes que desarrollan las formas graves de la enfermedad.⁵¹ También se ha observado que, a diferencia del SARS, los pacientes con COVID-19 presentan un aumento en la producción de IL-4 e IL-10 (respuesta Th2) que se asocia con una disminución de la inflamación.⁶

Además de la presencia de comorbilidades, la inmunosenescencia parece ser un factor clave que aumenta la mortalidad en estos pacientes. En adultos mayores la población de linfocitos T naïve está disminuida y la de linfocitos de memoria aumenta, por lo que su sistema inmune se encuentra más apto para responder ante la presencia de patógenos con los que ha estado en contacto previamente que con microorganismos con quienes interactúa por primera vez, como el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2; contrario a lo que ocurre en los niños, que suelen tener una mayor cantidad de linfocitos T naïve. Esto explicaría la presentación clínica más grave y con tasas de mortalidad más altas en los adultos mayores comparado con la población infantil.⁴⁹

La respuesta humoral, mediante la producción de anticuerpos neutralizantes, tiene un papel importante en el control de la infección y también en la prevención de una reinfección. Éstos reducen la infectividad del virus al unirse a algunas proteínas virales de superficie y prevenir así la unión del virus con su receptor y por consiguiente su internalización. También promueven la lisis del virus mediante opsonización o activación del complemento.⁵⁰

Se han realizado algunos estudios en los que se analiza la seroconversión en pacientes con COVID-19. En uno de ellos se incluyeron cinco pacientes y se observó que 20 días después del inicio de la enfermedad, en todos se detectaron niveles de IgG específica contra el virus, y también tres de ellos eran positivos para IgM, lo que indicaba que los pacientes aún presentaban infección aguda.³ En otro estudio con 173 pacientes, menos del 40% presentaba anticuerpos siete **días después del inicio de los síntomas y a partir del día 15, el 94.3% presentaban IgM y 79.8% IgG. Esto permitió calcular el tiempo promedio para la seroconversión en 12 días para IgM y 14 días para IgG.**⁵² Estos datos concuerdan con los reportados en pacientes con SARS, en los que la formación de anticuerpos se observaba a partir del día cuatro y la mayoría había seroconvertido a los 14 días.¹⁵ Sin embargo, a pesar de montar una respuesta con anticuerpos neutralizantes, ésta no es sostenida: alcanza un pico a los cuatro meses y a los dos **años empiezan a disminuir.**^{53,54}

A pesar de que los anticuerpos neutralizantes son importantes para el control de la infección por SARS-CoV, en particular la presencia de IgG anti-S, se han relacionado con daño pulmonar agudo durante las etapas iniciales de la infección por SARS-CoV al promover la acumulación de macrófagos M1 y la producción de IL-8, MCP-1 en este órgano, además de bloquear la producción de TGF β y la actividad de macrófagos M2.⁵⁵ De igual forma, se ha visto que la aparición de anticuerpos neutralizantes coincide con el desarrollo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con SARS, y que una seroconversión más temprana con títulos más altos se asociaba a mayor mortalidad.^{56,57} Esta respuesta podría ser causada por la amplificación dependiente de anticuerpos, donde la unión de complejos inmunes virus-IgG-anti-S con receptores Fc γ R u otros receptores aumenta la entrada del virus a las células y la persistencia de la replicación viral.⁵⁸

Tras la recuperación de la infección, se asume que las personas son inmunes a una reinfección a corto plazo, como sucede con cepas estacionales de coronavirus, en donde es muy poco probable que se vuelvan a infectar con la misma cepa en esa temporada o la siguiente.²⁶

Evasión de la respuesta inmune

Una de las características de los coronavirus es su capacidad de evadir la respuesta inmune, principalmente mediante la inhibición o retraso en la síntesis de IFN tipo I a través de nsp1 y nsp3, lo que permite una mayor replicación viral y daño pulmonar, así como la inducción de apoptosis de células T, generando linfopenia y, por lo tanto, una respuesta inmune mal controlada. Además de esto, evitan que su RNA sea reconocido al replicarse dentro de vesículas de doble membrana que no tienen receptores de reconocimiento de patrones.^{8,19,29,47} El hecho de que pacientes asintomáticos con COVID-19 transmitan el virus puede ser un indicador de una respuesta retardada del sistema inmune innato para el control viral.¹⁵

En conclusión, el SARS-CoV-2 es un virus emergente que comparte muchas de sus características con otros coronavirus, como los responsables de las pandemias del SARS y del MERS. Gran parte de lo que se sabe actualmente sobre su fisiopatología está basada en conocimientos previos sobre el SARS. Ambos virus usan la enzima ECA2 como receptor; sin embargo, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 tiene una mayor afinidad por ésta, lo que podría ex-

plicar su alta contagiosidad, y contrario a lo que se creía inicialmente, los antihipertensivos inhibidores de la ECA y ARA2 podrían conferir un mejor pronóstico a los pacientes. La respuesta inmune que se genera tras la infección es un factor clave en la enfermedad, ya que puede derivar en un control eficiente del virus o en la generación de una respuesta mal regulada en la que hay un exceso en la producción de citocinas proinflamatorias asociado con una respuesta celular y humoral subóptima, lo que se relaciona con mayor daño pulmonar y por consiguiente con mayor mortalidad de los pacientes. Aún falta mucho por conocer sobre la interacción entre este nuevo virus y el sistema inmune; sin embargo, en todo el mundo se están realizando innumerables proyectos de investigación que han dado como resultado una cantidad importante de información sobre este nuevo virus en muy poco tiempo, por lo que es plausible la idea de que en poco tiempo contemos con nuevas terapias antivirales y vacunas que permitan el control de esta pandemia, así como de brotes futuros.

REFERENCIAS

- Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* [Internet]. 2020; 395 (10223): 514-523. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
- Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol*. 2020; 92 (4): 418-423.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020; 579 (7798): 270-273. Available in: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* [Internet]. 2020. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32134116>
- 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 (7798): 265-269.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 497-506.
- Perlman S, McIntosh K. 155-Coronaviruses, Including severe acute respiratory syndrome (SARS) and middle east respiratory syndrome (MERS) [Internet]. 9th ed. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier Inc.; 2020. pp. 2072-2080.e3. Available in: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-48255-4.00155-7>.
- De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016; 14 (8): 523-534.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* [Internet]. 2020; 1-12. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32155444>
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020; 367 (6483): 1260-1263.
- Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* [Internet]. 2020; 176: 104742. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
- Hendrickson CM, Matthay MA. Viral pathogens and acute lung injury: Investigations inspired by the SARS epidemic and the 2009 H1N1 influenza pandemic. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013; 34 (4): 475-486.
- Chen J, Subbarao K. The Immunobiology of SARS. *Annu Rev Immunol*. 2007; 25 (1): 443-472.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005; 11 (8): 875-879.
- Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pacific J allergy Immunol* [Internet]. 2020. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32105090>
- 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 (2): 271-280.e8.
- Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020; 113. doi: 10.1007/s00134-020-06026-1.
- Cao Y, Li L, Feng Z, Wan S, Huang P, Sun X et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov* [Internet]. 2020; 6 (1): 4-7. Available in: <http://dx.doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1>
- Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: Update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2009; 7 (6): 439-450.
- Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020; 25 (5): 1-6.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150748>
- Jiang X, Rayner S, Luo MH. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? *J Med Virol*. 2020; 92 (5): 476-478.
- Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA* [Internet]. 2020; 323 (16): 1610-1612. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32129805>
- Chen H, Guo J, Wang C, Luo F, Yu X, Zhang W et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet* [Internet]. 2020; 395 (10226):

- 809-815. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3)
25. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet]. 2020; 1-17. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150360>
 26. Ferguson NM, Laydon D, Nedjati-Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M et al. Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID-19 mortality and healthcare demand. London, UK: Imperial College London; 2020. Available in: <https://doi.org/10.25561/77482>
 27. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C et al. Transmission of 2019-NCOV infection from an asymptomatic contact in Germany. *N Engl J Med*. 2020; 382 (10): 970-971.
 28. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 382 (16): 1564-1567. Available in: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2004973>
 29. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020; 92 (4): 424-432.
 30. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005; 436 (7047): 112-116.
 31. Hofmann H, Pyrc K, Van Der Hoek L, Geier M, Berkhout B, Pöhlmann S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102 (22): 7988-7993.
 32. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020; 382 (18): 1708-1720. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
 33. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020; 8 (4): e21. Available in: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
 34. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens* [Internet]. 2020; 38: 1-2. Available in: <https://journals.lww.com/jhypertension>
 35. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020; 10.1002/ddr.21656. doi:10.1002/ddr.21656.
 36. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382 (17): 1653-1659. doi: 10.1056/NEJMs2005760.
 37. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 234.
 38. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004; 43 (5): 970-976.
 39. Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Chappell MC et al. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats. *Am J Physiol Hear Circ Physiol*. 2006; 291 (5): 2166-2172.
 40. Hamming I, Van Goor H, Turner AJ, Rushworth CA, Michaud AA, Corvol P et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. *Exp Physiol*. 2008; 93 (5): 631-638.
 41. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens*. 2015; 28 (1): 15-21.
 42. Luque M, Martin P, Martell N, Fernandez C, Brosnihan KB, Ferrario CM. Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin- (1-7) in essential hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 1996; 14 (6): 799-805. Available in: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/1996/06000/Effects_of_captopril_related_to_increased_levels.17.aspx
 43. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. Joint HFSA/ACC/AHA Statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. *J Card Fail* [Internet]. 2020; 26 (5): 370. Available in: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
 44. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
 45. Li Q, Cheng Q, Zhao Z, Zeng L, Wei G, Li C et al. Two renal transplant recipients: case report. 2020.
 46. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int* [Internet]. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.006>
 47. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2017; 39 (5): 529-539.
 48. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol*. 2020; 30 (3): e2107.
 49. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int*. 2020; 13-14.
 50. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci*. 2020; 16 (10): 1718-1723.
 51. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa248.
 52. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
 53. Wu LP, Wang NC, Chang YH, Tian XY, Na DY, Zhang LY et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13 (10): 1562-1564.
 54. Liu W, Fontanet A, Zhang P, Zhan L, Xin Z, Baril L et al. Two year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*. 2006; 193 (6): 792-795.
 55. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*. 2019; 4 (4): e123158.
 56. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM et al. Clinical progression and viral load in a community

- outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003; 361 (9371): 1767-172.
57. Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *J Med Virol* [Internet]. 2006; 78 (1): 1-8. Available in: <https://doi.org/10.1002/jmv.20499>
58. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential

therapeutic tools. *Virology* [Internet]. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>

Correspondencia:

Dr. Luis Eduardo Morales-Buenrostro

Vasco de Quiroga Núm. 15,
Col. Belisario Domínguez, Sección XVI,
Tlalpan, 14080, Ciudad de México, México.
E-mail: luis_buenrostro@yahoo.com



Historia de las infecciones por coronavirus y epidemiología de la infección por SARS-CoV-2

History of coronavirus infections and epidemiology of SARS-CoV-2 infection



Ricardo Iván Velázquez-Silva*

* Área de Nefrología del Trasplante. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Ciudad de México, México.

RESUMEN

La primera descripción del coronavirus (CoV) humano fue en 1965 por Tyrrell y se llamó así debido a las proyecciones desde su superficie que semejaban a una corona. Los CoV suelen causar enfermedades respiratorias y gastrointestinales en humanos. Las primeras epidemias fueron causadas por el SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV) en el 2002 y por el MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome-CoV) en 2012. La epidemia actual es causada por el nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-19. Los primeros casos se reportaron en Wuhan, China, en diciembre del 2019 y desde entonces la propagación de la enfermedad ha sido global. La Organización Mundial de la Salud (OMS) la declaró pandemia el 11 de marzo del 2020. Para el 27 de mayo se han reportado 5,488,825 casos confirmados de SARS-CoV-2 en todo el mundo, el continente más afectado es el americano con 2,495,924 casos, seguido de Europa con 2,061,828 casos. En México, el primer caso fue diagnosticado el 28 de febrero de 2020. Inicialmente en China se reportó que el 14% de los pacientes se presentaban con sintomatología moderada, 4.7% pacientes en estado crítico y mortalidad del 2.3% con variabilidad en diferentes países. En México la mortalidad es más alta (9.2%). La presentación de la enfermedad en pacientes con enfermedad renal crónica es atípica (diarrea en un tercio de los pacientes) y con mayor mortalidad (16.2-52%). En pacientes receptores de trasplante renal la enfermedad se presenta con mayores complicaciones y mayor mortalidad (10-66%).

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, epidemiología, enfermedad renal crónica, hemodiálisis, receptor de trasplante renal.

ABSTRACT

The first description of the human coronavirus (CoV) was in 1965 by Tyrrell and was so named because of crown-like projections from its surface. CoV's usually cause respiratory and gastrointestinal diseases in humans. The first epidemics were caused by SARS-CoV (Severe Acute Respiratory Syndrome CoV) in 2002 and by MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome CoV) in 2012. The current epidemic is caused by the new coronavirus called SARS-CoV-2 causing of COVID-19 disease. The first cases were reported in Wuhan, China, in December 2019 and since then the spread of the disease has been global. The World Health Organization declared it a pandemic on March 11, 2020. By May 27, a total of 5,488,825 confirmed cases of SARS-CoV-2 have been reported worldwide, the most affected continent is the American with 2,495,924 cases, followed by Europe with 2,061,828 cases. In Mexico, the first case was diagnosed on February 28, 2020. Initially in China it was reported that 14% of patients presented with moderate symptoms, 4.7% critically ill patients, and 2.3% mortality with variability in different countries. In Mexico mortality is higher (9.2%). The presentation of the disease in patients with chronic kidney disease is atypical (diarrhea in one third of patients) and with higher mortality (16.2-52%). In kidney transplant recipients, COVID-19 disease presents with greater complications and higher mortality (10-66%).

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, epidemiology, chronic kidney disease, hemodialysis, kidney transplant recipient.



Historia de las infecciones causadas por coronavirus

En las pasadas dos décadas, dos tipos de coronavirus (CoV) previamente desconocidos, el SARS-CoV (*Severe Acute Respiratory Syndrome-CoV*) y el MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome-CoV*) acapararon la atención médica, científica y mediática debido a su naturaleza letal y alto potencial epidémico. Ahora la aparición de un tercer nuevo virus, el SARS-CoV-2, tiene al mundo en una situación de emergencia sanitaria, económica y social no vista desde la segunda guerra mundial.

La primera descripción de un coronavirus humano fue en 1965 por Tyrrell y Bynoe quienes nombraron al virus como B814. La presencia del agente infeccioso se demostró al inocular a voluntarios sanos con el medio de cultivo del virus y con la consecuente producción de enfermedad de vía respiratoria superior.^{1,2} Posteriormente Almeida y Tyrrell por medio de observaciones con microscopía electrónica del B814, describieron estructuras de tamaño medio (80-150 nm) con proyecciones desde su superficie que asemejaban una corona³ y en 1975 se bautizó a este virus como coronavirus.⁴

Antes del 2002, los coronavirus patógenos para el ser humano eran el CoV 229E (HCoV-229E) y HCoV-OC4. Estos coronavirus se manifiestan clínicamente como infecciones respiratorias altas, leves, en pacientes adultos inmunocompetentes⁵ y como una infección más severa en niños, adultos mayores y pacientes inmunosuprimidos.⁶

SARS-CoV

Los CoV no se habían considerado como patógenos altamente virulentos hasta el brote de «neumonías atípicas» en noviembre del 2002 en la ciudad de Foshan de la provincia de Guangdong, China.⁷⁻¹¹ Del 24 de enero al 18 de febrero de 2003 se hospitalizaron 55 pacientes con diagnóstico de «neumonía atípica», se encontró como patógeno causal al SARS-CoV en tres pacientes por medio de aislamiento en cultivo de hisopado nasal y serología positiva en 48 pacientes (87%).⁷

El 11 de febrero de 2003, la OMS recibió el informe del ministerio de salud de China que reportó un brote de 300 casos de SARS y cinco muertes asociadas en la provincia de Guangdong, y para el 21 de febrero de 2003 la infección ya se había exportado a Hong Kong.¹²⁻¹⁴ Dentro de los contactos se encontraban tu-

ristas procedentes de Toronto y de Singapur, quienes regresaron a sus ciudades de origen. Uno de los contactos a su vez contagió al menos 123 personas que desarrollaron la enfermedad dos semanas posterior a la exposición.^{15,16} El 15 marzo de 2003, la OMS nombró la enfermedad como SARS y la declaró una amenaza para la salud mundial.^{17,18} Posteriormente, el 22 de marzo a este nuevo beta coronavirus se le denominó SARS-CoV y se estableció como el causante de estas neumonías atípicas.¹²

Pocas semanas después, debido a la globalización y desplazamiento aéreo, el SARS-CoV se esparció a través de 29 países alrededor del mundo, principalmente en las ciudades de Toronto, Hong Kong, Singapur y Hanói.¹⁹ Las principales vías de transmisión descritas fueron contacto cercano con personas infectadas con gotas respiratorias o fómites.²⁰ El total de casos registrados fue de 8,096 y 774 muertes con una tasa de letalidad de 9.6%. La OMS declaró el fin de la epidemia en julio 2003.¹⁷ Desde esta fecha a la actualidad, se han reportado brotes de SARS-CoV en cuatro ocasiones, tres de ellas fueron atribuidas a fallas en la bioseguridad en laboratorios de Singapur y Beijing. El cuarto incidente fue en la provincia de Guangdong, China, que dio como resultado cuatro casos esporádicos adquiridos en la comunidad durante un periodo de 6 semanas desde diciembre de 2003 hasta enero de 2004. Tres casos habían sido expuestos a animales (civeta de las palmeras) o fuentes ambientales, afortunadamente no hubo transmisión comunitaria.^{6,21,22}

El SARS-CoV tiene como hospedero natural a los murciélagos;²³⁻³⁰ sin embargo, existen otros tipos de coronavirus como HCoV-OC43 y HKU1, cuyos hospederos son los roedores.^{31,32} En 2005, dos equipos de investigadores de manera independiente reportaron el nuevo coronavirus SARS-CoV en murciélagos herradura (*genus Rhinolophus*), con similitud en la secuencia de nucleótidos del 88-92% a los SARS-CoV de humanos y de las civetas.^{29,33} Asimismo, varios coronavirus relacionados con SARS-CoV (SARSr-CoV) están ampliamente distribuidos y son prevalentes entre los murciélagos, que son sus hospederos naturales.⁵ No se ha encontrado progenitor directo del SARS-CoV en la población de murciélagos más allá de 15 años, lo que aunado al hecho de que la recombinación de RNA es muy frecuente, hace pensar que el surgimiento del SARS-CoV sea reciente.^{21,34-36} El análisis de recombinación genética fuertemente soporta la hipótesis de que el SARS-CoV cepa SZ3 del mamífero civeta (de granja) se recombinó con dos cepas de murciélago ya

existentes, las cepas WIV16, Rf4092 y de otras dos cepas prevalentes de SARS-CoV, por medio de vía de transmisión fecal-oral.²⁴ Las civetas infectadas fueron transportadas al mercado de Guangdong, donde el virus se diseminó entre las civetas del mercado y adquirió otras mutaciones antes de ser transferido al ser humano.⁵

MERS-CoV

En junio del 2012 se reportó la primera muerte por otro nuevo coronavirus, en Jeddah, Arabia Saudita.^{37,38} El primer caso desarrolló neumonía y falleció por falla orgánica múltiple.^{39,40} Esta infección se ligó a un brote previo que sucedió en un hospital en Zarqa, Jordán en abril de 2012.^{41,42} Inicialmente, el virus se llamó coronavirus-EMC; sin embargo, por consenso internacional se nombró como MERS-CoV.⁴³ En 2013 se registró un brote en Al Hasa, Arabia Saudita, que se asoció a pobres medidas de seguridad por parte del personal de salud.⁴⁴ En 2015 ocurrió un brote en Corea del Sur, fue el segundo brote más grande después de Arabia Saudita, con 186 casos.^{45,46} En junio de 2017 se reportó otro brote de 34 casos, 17 de estos en personal de salud, en un hospital de Riyadh, Arabia Saudita.⁴⁷

De abril de 2012 a diciembre de 2019 se han registrado 2,499 casos confirmados, 858 muertes, con tasa de letalidad del 34.3% en 27 países a nivel mundial. El país más afectado fue Arabia Saudita con 2,106 casos y 780 muertes.

El MERS-CoV también tiene como hospedero natural a los murciélagos.²⁷ Los casos de MERS-CoV estuvieron asociados a transmisión con camellos dromedarios.^{37,40,41,48-50} La infección en camellos está documentada desde 1983.⁵⁰ La cepa MERSr-CoV Neoromicia/5038 (GenBank No. MF593268) aislada en Sudáfrica es la cepa más cercana filogenéticamente del MERS-CoV. La secuencia genómica del MERS-CoV del camello es idéntica en el 99% al del MERS-CoV humano.⁴⁸ A diferencia del SARS-CoV, el MERS-CoV aún continúa en circulación causando brotes episódicos con un potencial riesgo epidémico global.⁵¹

SADS-CoV

Un brote de SADS (*Swine Acute Diarrhoea Syndrome*) fue identificado del 28 de octubre del 2016 al 2 de mayo de 2017. Se observó en cuatro granjas de cría de cerdos en la provincia de Guangdong, China, con mortalidad de hasta el 90% en las crías de los cerdos. Un nuevo coronavirus, el HKU2, originado en murcié-

lagos, fue identificado como el agente causante.^{52,53} Los SADS-CoV aislados en cuatro cerdos de las granjas tenían semejanza en la secuencia genómica en 95% con el coronavirus HKU2 de murciélagos.⁵⁴

SARS-CoV-2

El nuevo coronavirus llamado SARS-CoV-2 es el causante de la enfermedad COVID-19. Se reportaron los primeros casos en la ciudad de Wuhan, localizada en el departamento de Hubei, China a finales de diciembre del 2019.⁵⁵ Una de las primeras advertencias del inicio de un brote epidémico en Wuhan fue por parte de un médico oftalmólogo, Li Wenliang, quien fue acusado de esparcir falsos rumores por parte del gobierno de China, finalmente falleció por neumonía severa por SARS-CoV-2 el 30 de diciembre de 2019.⁵⁶ Se han reportado hasta la fecha más de 800,000 casos de COVID-19 en este país. Desde entonces, la propagación de la enfermedad ha afectado a todos los continentes, exceptuando a la Antártida. La OMS la declaró emergencia de salud pública de importancia internacional el 30 de enero y se categorizó como pandemia el 11 de marzo de 2020.⁵⁷ En México, el primer caso fue diagnosticado el 28 de febrero de 2020.⁵⁸

Un estudio epidemiológico en Wuhan al inicio de la pandemia relacionó a los pacientes infectados con visitas o con el contacto con personas que trabajaban en un mercado de mariscos y de venta de animales exóticos.⁵⁹ Sin embargo, para la progresión de la pandemia, la transmisión persona a persona fue el medio principal. Se ha encontrado una alta carga del virus en orofaringe, incluso en etapas tempranas de la enfermedad en pacientes con síntomas leves, por ello, la vía principal de contagio de SARS-CoV-2 es por gotas respiratorias, que son transmitidas cuando una persona infectada tose, estornuda o habla y estas gotas entran en contacto directo con boca, ojos y nariz de otra persona.⁶⁰ Otro mecanismo de transmisión es el contacto con superficies infectadas y posterior contacto con mucosas.⁶¹ Las gotas respiratorias no viajan más de 2 metros y no se quedan suspendidas en el aire; sin embargo, van Doremalen y colaboradores reportaron de manera experimental que el SARS-CoV-2 podría permanecer en el aire viable hasta por tres horas.⁶² El RNA de SARS-CoV-2 ha sido aislado de muestras de sangre y de heces,⁶³⁻⁶⁵ y se han cultivado virus vivos de muestra de heces;⁶⁶ sin embargo, esta vía de transmisión no es importante.⁶⁷ El periodo de incubación se ha estimado en 5-6 días, con un rango de uno a 14 días.^{68,69}

Epidemiología de la infección por SARS-CoV-2

Para el 27 de mayo de 2020 se han reportado 5,488,825 casos confirmados de SARS-CoV-2 en todo el mundo, el continente más afectado es el americano con 2,495,924 casos, seguido de Europa con 2,061,828 casos (Figura 1 y Tabla 1).^{70,71}

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades en China reportó inicialmente una serie de casos donde se estudiaron 72,314 pacientes, donde 44,672 (61.8%) casos fueron confirmados por reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) con hisopado nasofaríngeo, 16,186 (22.4%) casos fueron sospechosos, 10,567 (14.6%) casos fueron sintomáticos y 889 (1.2%) casos fueron asintomáticos, 2,087 (4.7%) pacientes se catalogaron como en estado crítico con necesidad de ventilación mecánica y 1,023 (2.3%) pacientes fallecieron.⁷²

En otro estudio multicéntrico de Guan y colaboradores en China, de 1,099 pacientes confirmados con SARS-CoV-2, el 6.1% requirieron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), 2.3% necesitó ventilación mecánica asistida (VMA) y 1.4% falleció.⁷³ Wu y su equipo informaron en una cohorte de un hospital de Wuhan, China, 201 pacientes con diagnóstico de neumonía severa por COVID-19, 84 pacientes (41.8%) desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés de *Acute Respiratory Distress Syndrome*) y de estos 44/84 pacientes (52.4%) fallecieron. Los factores de riesgo

para muerte fueron la edad avanzada (*hazard ratio* [HR], 6.17; con intervalo de confianza al 95% [IC 95%] 3.26-11.67) y elevación de lactato deshidrogenasa (HR 1.30; IC 95%, 1.11-1.52).⁷⁴ Para el 19 de marzo de 2020 en la región de Lombardía, Italia, se reportaron 19,884 casos confirmados de COVID-19, de estos 1,006 pacientes (5%) requirieron VMI y 2,168 (10.9%) pacientes murieron.

El 20 de enero de 2020 se reportó el primer caso de COVID-19 en Estados Unidos de América (EUA).⁷⁵ Bhatraju y su grupo en Seattle, EUA, reportaron una serie de 24 pacientes de nueve terapias intensivas con pacientes con ARDS por SARS-CoV-2, 18/28 pacientes (75%) requirieron VMI, 17/24 pacientes (70.8%) se le administraron vasopresores, 12/24 pacientes (50%) murieron entre el día uno y 18 del seguimiento en la UCI.⁷⁶ Richardson y colegas, en Nueva York, EUA, publicaron una cohorte de 5,700 pacientes hospitalizados por COVID-19, el 14.2% fueron tratados en la UCI, el 12.2% requirieron VMA, el 3.2% utilizaron terapia de reemplazo renal (TRR) y el 21% fallecieron.⁷⁷

Los primeros tres casos en México fueron reportados el 28 de febrero de 2020, un caso en el estado de Sinaloa y dos casos en la Ciudad de México. Para el 27 de mayo de 2020, en México se han reportado 78,023 casos confirmados, prevalencia de 61.1 casos por cada 100,000 habitantes, incidencia de 12.2 casos por cada 100,000 habitantes, 33,566 casos sospechosos y 8,597 defunciones (letalidad del 9.07%). De los casos confirmados, se hospitalizó al 36.20% y se recuperaron de



Figura 1:

Distribución mundial de casos confirmados de SARS-CoV-2 por país. Modificado de: <https://covid19.who.int/> Última actualización: 27/mayo/2020.⁷¹

Casos nuevos: 99,024	Casos confirmados: 5,488,825	Muertes: 349,095	Fuente: OMS 27/mayo/2020
-------------------------	---------------------------------	---------------------	-----------------------------

Tabla 1: Distribución mundial de casos confirmados y muertes por SARS-CoV-2.

Región	Casos confirmados	Muertes
Global	5,488,825	349,095
América	2,495,924	145,810
Europa	2,061,828	176,226
Mediterráneo oriental	449,590	11,452
Pacífico oeste	176,404	6,927
Sudeste de Asia	218,523	6,359
África	85,815	2,308

Datos actualizados al 27 de mayo de 2020.⁷⁰

la enfermedad 54,383 pacientes.⁷⁸ Bello-Chavolla y colaboradores reportaron en México (27 abril) una cohorte con 15,529 pacientes con COVID-19, de los cuales 6,042 pacientes (38.9%) se hospitalizaron, 4,588 (29.5%) presentaron cuadro de neumonía y 676 (4.4%) requirieron ingreso a la UCI con apoyo VMA en 669 de los casos (4.3%). La muerte ocurrió en 1,434 pacientes (9.2%), los factores de riesgo asociados con mayor mortalidad fueron obesidad (HR 1.567, IC 95% 1.273-1.928), inicio de diabetes mellitus antes de los 40 años de edad (HR 2.764, 1.718-4.447), embarazo (HR 2.62, 1.08-6.35), edad mayor a 65 años (HR 2.12, 1.87-2.41) y cuadro clínico de neumonía (HR 5.46, 4.74-6.29).⁷⁹

Mejía y su grupo, en un hospital de la Ciudad de México, reportaron una cohorte de 329 pacientes con COVID-19, de los cuales 115 pacientes requirieron ingreso a la UCI (34.9%), al momento de finalizar el estudio 61/115 (53%) de los pacientes de UCI fallecieron, 25/115 (22%) fueron dados de alta y 29/115 (25%) permanecieron hospitalizados.⁸⁰

COVID-19 en pacientes con enfermedad renal crónica

El impacto del SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) ha sido escasamente reportada. Los primeros reportes en unidades de HD en Wuhan, China (Ma y colaboradores, y Wang y su equipo) describieron a pacientes en HD crónica y enfermedad por COVID-19 con menor severidad y mortalidad.^{81,82} Otro estudio de 65 unidades de HD en Wuhan, China, del 1 de enero al 10 de marzo de 2020, analizó los datos de 131 pacientes, de los cuales 101 pacientes (77%) tuvieron enfermedad leve-moderada, 30 pacientes (23%) enfermedad severa y 16 pacientes ARDS.⁸³

En una investigación de Wu y su grupo, en el Hospital de Tongren de la universidad de Wuhan, se in-

cluyeron 49 pacientes en HD crónica hospitalizados por COVID-19 y se compararon con 52 controles sin enfermedad renal. Los pacientes en HD presentaron mayor cantidad de complicaciones como choque (16 vs 4%), ARDS (20 vs 6%), arritmias (18 vs 2%) y daño cardíaco agudo (29 vs 8%). En el grupo de HD 25% necesitaron VMNI comparado con 6% en el grupo control; el 6% requirieron de VMI en el grupo de HD vs 2% del grupo control. Murió el 14% del grupo de HD y 4% en el grupo control.⁸⁴

La experiencia en Europa fue reportada por Goicoechea y colaboradores en España (50% de sus pacientes desarrollaron ARDS),⁸⁵ Scarpioni y colegas en Italia⁸⁶ y La Milia y su equipo en la región de Lombardía, Italia. Este último reportó a 33/188 pacientes asintomáticos que resultaron positivos para la prueba de SARS-CoV-2 (Tabla 2).⁸⁷

COVID-19 en pacientes con trasplante renal

En la población de trasplante de riñón la información es menor. El uso de tratamiento inmunosupresor en estos pacientes podría modificar el curso clínico de la infección.⁸⁸ Existen antecedentes de infección en pacientes trasplantados con coronavirus en epidemias previas. Kumar y colaboradores reportaron en 2003 en Toronto un caso fatal de SARS-CoV en un paciente trasplantado de hígado, su cuadro clínico fue similar a los no trasplantados.⁸⁹ Alghamdi y su grupo en 2015 reportaron dos casos de trasplante renal con infección con MERS-CoV, la presentación fue atípica en uno de los pacientes, sin fiebre y dificultad respiratoria, el otro paciente, con un mes postrasplante, presentó enfermedad leve y se mantuvo estable a pesar de haber tenido inducción con timoglobulina. El desenlace para el primer paciente fue fatal y el último se recuperó de manera satisfactoria.⁹⁰

El primer caso reportado en esta pandemia por SARS-CoV-2 sucedió en Wuhan, China, y tuvo las mismas características que los pacientes no trasplantados y su evolución fue adecuada.⁹¹

Zhang y colaboradores reportaron la primera serie de cinco pacientes trasplantados y COVID-19 en la ciudad de Wuhan, China. Todos fueron receptores de donante fallecido, el 100% presentaron fiebre y tos. Todos los pacientes con saturación $\geq 96\%$, ninguno de los pacientes requirió de VMI ni falleció.⁹²

Zhu y su grupo informaron una serie de 10 pacientes receptores de trasplante renal y COVID-19 también en la ciudad de Wuhan, China, 7/10 pacientes eran receptores de trasplante renal de donante falleci-

do, 9/10 casos presentaron fiebre $\geq 38^\circ\text{C}$, 3/10 casos utilizaron VMA y 5/10 casos se clasificaron como severos. Al final del estudio 8/10 pacientes se egresaron del hospital, 1/8 permanecía internado pero estable y 1/10 falleció.⁹³

Dos casos en receptores de trasplante renal en Corea del Sur fueron reportados con buena evolución y sin necesidad de VMA.⁹⁴

Gandolfini y su equipo reportaron en Parma, Italia, dos casos de COVID-19 en pacientes trasplantados de donante fallecido, ambos pacientes requirieron de VMA, uno desarrolló lesión renal aguda (LRA) y murió a los cinco días posteriores.⁹⁵

En Barcelona, España, se reportó el primer caso de COVID-19 en un RTR de donante fallecido el 20 de marzo del 2020, desarrolló ARDS y LRA, a los 10 días de seguimiento requirió VMA.⁹⁶ Fernández-Ruiz y colegas en el hospital 12 de octubre de Madrid, España, reportaron una cohorte de 18 pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, riñón en 8/18 casos (44.4%), hígado en 6/18 casos (33.3%) y corazón en 4/18 casos (22.2%). Murieron 5/18 pacientes (27.8%), 7/18 (38.9%) desarrollaron ARDS y la necesidad de ingreso a la UCI en 11.1%. En el seguimiento a 18 días, 13 pacientes habían sobrevivido, de los cuales 4/13 (30.8%) desarrollaron ARDS, 1/13 (7.7%) permaneció en condición estable y 8/13 (61.5%) se egresaron a casa.⁹⁷

Banerjee y colaboradores en Londres, Inglaterra, reportaron una serie de siete casos de RTR, 3/7 pacientes estaban dentro de tres meses del trasplante, 4/7 ingresaron a UCI, 1/7 falleció.⁹⁸ Alberici y su equipo en Brescia, Italia, reportaron una cohorte de 20 pacientes RTR con neumonía por SARS-CoV-2. El 30% desarrolló LRA y requirieron de HD, el 20% ingresó a la UCI, el 50% necesitaron VMNI y 5/20 pacientes (25%) murieron en el seguimiento, la mediana de días

de seguimiento fue de 15 con rango intercuartil (RIC) de 15-19 días.⁹⁹

Tschopp y su equipo del *Swiss Transplant Cohort Study* (STCS) reportaron un total de 21 pacientes trasplantados en Suiza, que se distribuyeron en 10/21 casos de riñón, 5/21 casos de hígado, 1/21 caso de páncreas, 1/21 caso pulmón, 1/21 caso de corazón y 3/21 casos de trasplante combinado. De ellos, 20/21 pacientes (95.2%) se hospitalizaron, de éstos, cinco requirieron ingreso a la UCI y cuatro necesitaron VMA. Las complicaciones médicas más frecuentes fueron LRA en 9/21 (43%), ARDS 4/21 (19%), choque séptico 2/21 (10%) y 1/21 (4.7%) tromboembolia pulmonar. En una mediana de seguimiento a 33 días 16/21 (76.2%) se egresaron a casa, 3/21 (14.2%) permanecieron hospitalizados y 2/21 (9.5%) fallecieron.¹⁰⁰

Abrishami y colaboradores reportaron una serie de 12 casos de pacientes receptores de trasplante renal en Terán, Irán. El 83.3% ingresaron a la UCI, de los cuales 9/10 fueron intubados y ocho pacientes fallecieron que representaban el 66.6% del total.¹⁰¹

Akalin y su grupo en la ciudad de Nueva York, EUA, reportaron una serie de 36 pacientes RTR, 14/36 (39%) raza negra y 15/36 (42%) raza hispana, 27/36 (75%) receptores de donante fallecido. El 39% requirieron de VMA, 21% necesitaron TRR. En un seguimiento con mediana de 21 días (RIC 14-28 días), 10 pacientes murieron, que representaban el 28% (10/36) del total.¹⁰²

Nair y colegas reportaron en la ciudad de Nueva York, EUA, una cohorte de 10 pacientes RTR con prueba positiva para SARS-CoV-2, 9/10 casos fueron hospitalizados y 5/9 fueron ingresados a la UCI, 3/9 requirieron intubación y fallecieron.¹⁰³

El programa de trasplante de la Universidad de Columbia en Nueva York publicó una serie de 15 pacientes de receptores de trasplante renal (80% donante

Tabla 2: Principales características de los estudios de COVID-19 en enfermedad renal crónica.

Autor/país	PHD n	COVID-19 n (%)	IH n (%)	CRRT n (%)	VMNI n (%)	VMI n (%)	Mortalidad n (%)*
Ma ⁸¹ Wuhan, China	230	37 (16)	100	ND	ND	ND	6 (16.2)
Wang ⁸² Wuhan, China	201	5 (2.4)	100	0	0	0	0 (0)
Xiong ⁸³ Wuhan, China	7,514	131 (1.7)	100	36 (27)	23 (21)	2 (1.8)	ND
Wu ⁸⁴ Wuhan, China	NA	49 (NA)	100	12 (25)	12 (25)	3 (6)	7 (14)
Goicoechea ⁸⁵ Madrid, España	282	36 (12.7)	100	ND	12 (33)	ND	11 (30.5)
Scarpioni ⁸⁶ Piacenza, Italia	256	41 (16)	ND	ND	ND	ND	18 (43.9)
La Milia ⁸⁷ Lombardia, Italia	209	55 (26)	25 (12)	ND	25 (100)	0 (0)	13 (52)**

CRRT = terapia reemplazo renal lenta continua, IH = ingreso hospitalario, PHD = población en unidad de hemodiálisis, VMNI = ventilación mecánica no invasiva, VMI = ventilación mecánica invasiva, NA = no aplica, ND = datos no disponibles.

* La mortalidad es calculada con respecto a la población total en la unidad de HD. ** La mortalidad fue calculada con respecto a la población que se ingresó a hospitalización (13/25).

Tabla 3: Principales características de los estudios de COVID-19 en receptores de trasplante renal.

Autor/país	n	IH n (%)	UCI n (%)	LRA n (%)	VMNI n (%)	VMI n (%)	Mortalidad** n (%)
Zhang ⁹² Wuhan, China	5	5 (100)	0	ND	0	0	0
Zhu ⁹³ Wuhan, China	10	10 (100)	3 (30)	ND	3 (30)	0	1 (10)
Gandolfini ⁹⁵ Parma, Italia	2	2 (100)	2 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)	1 (50)
Fernández-Ruiz ⁹⁷ Madrid, España	18	18 (100)	2 (11)	ND	3 (17)	2 (11)	5 (28)
Banerjee ⁹⁸ Londres, UK	7	7 (100)	4 (57)	4 (57)	2 (28.5)	2 (28.5)	1 (14)
Alberici ⁹⁹ Brescia, Italia	20	20 (100)	4 (20)	6 (30)	10 (50)	2 (10)	5 (25)
Tschopp ¹⁰⁰ Suiza	21	20 (95)	5 (24)	9 (43)	4 (19)*	ND	2 (9.5)
Abrishami ¹⁰¹ Terán, Irán	12	12 (100)	10 (83)	6 (50)	3 (25)	9 (75)	8 (66.6)
Akalin ¹⁰² Nueva York, EUA	36	28 (78)	ND	6 (21)***	ND	11 (39)	10 (28)
Nair ¹⁰³ Nueva York, EUA	10	9 (90)	5 (55)	4 (44)	ND	3 (33)	3 (33)
Mohan ¹⁰⁴ Nueva York, EUA	15	15 (100)	ND	6 (40)	ND	4 (27)	2 (13)
Pereira ¹⁰⁵ Nueva York, EUA	90	68 (76)	23 (34)	ND	10 (12)	24 (35)	16 (18)

IH = ingreso hospitalario, PHD = población en unidad de hemodiálisis, VMNI = ventilación mecánica no invasiva, VMI = ventilación mecánica invasiva, NA = no aplica, ND = datos no disponibles, EUA = Estados Unidos de América, UK = Reino Unido.
* El estudio no especifica modalidad de ventilación mecánica. ** La mortalidad es calculada con respecto a la n total. *** Seis pacientes requirieron terapia de reemplazo renal.

fallecido) y enfermedad por COVID-19 que requirieron de hospitalización, otros ocho pacientes con prueba positiva para SARS-CoV-2 y sintomatología leve que se manejaron de manera ambulatoria no se incluyeron en el análisis. El 40% desarrollaron LRA, de éstos, dos pacientes requirieron TRR. El 27% necesitaron de VMA, fallecieron 2/15 casos (13%) y se egresaron a casa 8/15 (53%). Uno de los pacientes desarrolló síntomas mientras era tratado para rechazo activo mediado por anticuerpos con altas dosis de esteroide y plasmaféresis, las cuales fueron suspendidas, el otro paciente desarrolló síntomas al terminar el curso de inducción con timoglobulina posterior a la cirugía de trasplante renal de donante fallecido.¹⁰⁴

Hasta ahora, la serie más grande reportada en EUA es de Pereira y colaboradores en Nueva York con 90 pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, 46/90 (51.1%) fueron de riñón, 17/90 (18.8%) casos de pulmón, 13/90 (14.4%) casos de hígado, 9/90 (10%) casos de corazón, 5/90 (5.5%) casos de trasplantes duales. El 75.5% requirió de hospitalización, de los cuales 23/68 (34%) necesitó ingreso a la UCI, 10/68 (12%) requirieron VMNI y 24/68 (35.2%) requirieron de intubación. Fallecieron 16 pacientes (18%). El 54.4% se egresó a casa.¹⁰⁵

El primer caso de COVID-19 en un paciente trasplantado dual (hígado y riñón) en Brasil se reportó el 4 de mayo, con un cuadro de fiebre y diarrea, no hubo necesidad de ventilación mecánica invasiva y su evolución fue satisfactoria (Tabla 3).¹⁰⁶

En México el Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA) emitió un boletín informativo especial de Trasplantes y COVID-19 actualizado al 25 de mayo de

2020, donde se ha reportado un acumulado de 28 casos confirmados (26 de riñón y dos de hígado), ocho casos negativos y tres casos sospechosos, además ocho receptores de trasplante fallecidos con COVID-19 confirmado. La entidad federativa con mayor cantidad de casos es la Ciudad de México con 22, seguida de Jalisco con tres, Puebla con dos y Coahuila un caso.¹⁰⁷

CONCLUSIÓN

Esta generación de seres humanos quedará marcada por una de las pandemias más graves de la historia. El SARS-CoV-2 es un virus altamente contagioso, puede sobrevivir en varias superficies por periodos prolongados de tiempo, lo que aumenta su diseminación. Los pacientes con enfermedad renal crónica y receptores de trasplante renal son población con mayor probabilidad de complicaciones por el SARS-CoV-2 incluyendo la mayor posibilidad de muerte.

REFERENCIAS

1. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24 (11 Suppl): S223-S226.
2. Tyrrell DAJ, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet.* 1966; 287 (7428): 76-77.
3. Almeida JD, Tyrrell DAJ. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol.* 1967; 1 (2): 175-178.
4. Tyrrell DAJ, Almeida JD, Cunningham CH, Dowdle WR, Hofstad MS, McIntosh K et al. Coronaviridae. *Intervirology.* 1975; 5 (1-2): 76-82.
5. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17 (3): 181-192.

6. Hui DSC, Zumla A. Severe acute respiratory syndrome. *Infect Dis Clin N Am*. 2019; 33 (4): 869-889.
7. Zhong N, Zheng B, Li Y, Poon L, Xie Z, Chan K et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *Lancet*. 2003; 362 (9393): 1353-1358.
8. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 1967-1976.
9. Fouchier RAM, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJJ, van den Hoogen BG et al. Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature*. 2003; 423 (6937): 240-240.
10. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 1953-1966.
11. Zhao Z, Zhang F, Xu M, Huang K, Zhong W, Cai W et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol*. 2003; 52 (Pt 8): 715-720.
12. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2003; 361 (9366): 1319-1325.
13. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 1977-1985.
14. Nicholls JM, Poon LL, Lee KC, Ng WF, Lai ST, Leung CY et al. Lung pathology of fatal severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2003; 361 (9371): 1773-1778.
15. Wong RSM, Hui DS. Index patient and SARS outbreak in Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10 (2): 339-341.
16. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003; 348 (20): 1986-1994.
17. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. 2003 [cited 2020 Apr 18]. Available in: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
18. WHO. Update 95-SARS: Chronology of a serial killer [Internet]. Available in: https://www.who.int/csr/don/2003_07_04/en/
19. Hui DSC, Sung JJJ. Severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2003; 124 (1): 12-15.
20. Peiris JSM, Yuen KY, Osterhaus ADME, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003; 349 (25): 2431-2441.
21. Song HD, Tu CC, Zhang GW, Wang SY, Zheng K, Lei LC et al. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 102 (7): 2430-2435.
22. Wang M, Yan M, Xu H, Liang W, Kan B, Zheng B et al. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11 (12): 1860-1865.
23. Lau SKP, Li KSM, Tsang AKL, Lam CSF, Ahmed S, Chen H et al. Genetic characterization of Betacoronavirus lineage C viruses in bats reveals marked sequence divergence in the spike protein of pipistrellus bat coronavirus HKU5 in Japanese pipistrelle: implications for the origin of the novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2013; 87 (15): 8638-8650.
24. Hu B, Zeng LP, Yang XL, Ge XY, Zhang W, Li B et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathog*. 2017; 13 (11): e1006698.
25. Yang XL, Hu B, Wang B, Wang MN, Zhang Q, Zhang W et al. Isolation and characterization of a novel bat coronavirus closely related to the direct progenitor of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol*. 2016; 90 (6): 3253-3256.
26. Ge XY, Li JL, Yang XL, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013; 503 (7477): 535-538.
27. Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, Cottontail VM, Richards LR, Schoeman MC et al. Close relative of human Middle East respiratory syndrome coronavirus in bat, South Africa. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19 (10): 1697-1699.
28. Kan B, Wang M, Jing H, Xu H, Jiang X, Yan M et al. Molecular evolution analysis and geographic investigation of severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in palm civets at an animal market and on farms. *J Virol*. 2005; 79 (18): 11892-11900.
29. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi HW, Wong BHL et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 102 (39): 14040-14045.
30. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science (New York, NY)*. 2003; 302 (5643): 276-278.
31. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016; 24 (6): 490-502.
32. Forni D, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular evolution of human coronavirus genomes. *Trends Microbiol*. 2017; 25 (1): 35-48.
33. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science (New York, NY)*. 2005; 310 (5748): 676-679.
34. Hon CC, Lam TY, Shi ZL, Drummond AJ, Yip CW, Zeng F et al. Evidence of the recombinant origin of a bat severe acute respiratory syndrome (SARS)-like coronavirus and its implications on the direct ancestor of SARS coronavirus. *J Virol*. 2008; 82 (4): 1819-1826.
35. Zhao Z, Li H, Wu X, Zhong Y, Zhang K, Zhang YP et al. Moderate mutation rate in the SARS coronavirus genome and its implications. *BMC Evol Biol*. 2004; 4 (1): 21.
36. Lai MM, Cavanagh D. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 1997; 48: 1-100.
37. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM et al. Evidence for camel-to-human transmission of MERS coronavirus. *N Engl J Med*. 2014; 370 (26): 2499-2505.
38. WHO. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. [cited 2020 Apr 19]. Available in: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
39. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012; 367 (19): 1814-1820.
40. Memish ZA, Perlman S, van Kerkhove MD, Zumla A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England)*. 2020; 395 (10229): 1063-1077.
41. Hijawi B, Abdallat M, Sayaydeh A, Alqasrawi S, Haddadin A, Jaarour N et al. Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective

- investigation. *East Mediterr Health J.* 2013; 19 Suppl 1: S12-S18.
42. Al-Abdallat MM, Payne DC, Alqasrawi S, Rha B, Tohme RA, Abedi GR et al. Hospital-associated outbreak of middle east respiratory syndrome coronavirus: a serologic, epidemiologic, and clinical description. *Clin Infect Dis.* 2014; 59 (9): 1225-1233.
 43. de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L et al. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the coronavirus study group. *J Virol.* 2013; 87 (14): 7790-7792.
 44. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, al Rabeeah AA, Cummings DAT et al. Hospital outbreak of middle east respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med.* 2013; 369 (5): 407-416.
 45. Oh M, Park WB, Park SW, Choe PG, Bang JH, Song KH et al. Middle East respiratory syndrome: what we learned from the 2015 outbreak in the Republic of Korea. *Korean J Intern Med.* 2018; 33 (2): 233-246.
 46. Kim KH, Tandil TE, Choi JW, Moon JM, Kim MS. Middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) outbreak in South Korea, 2015: epidemiology, characteristics and public health implications. *J Hosp Infect.* 2017; 95 (2): 207-213.
 47. Alanazi KH, Killerby ME, Biggs HM, Abedi GR, Jokhdar H, Alsharif AA et al. Scope and extent of healthcare-associated Middle East respiratory syndrome coronavirus transmission during two contemporaneous outbreaks in Riyadh, Saudi Arabia, 2017. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019; 40 (1): 79-88.
 48. Chu DKW, Hui KPY, Perera RAMP, Miguel E, Niemeyer D, Zhao J et al. MERS coronaviruses from camels in Africa exhibit region-dependent genetic diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115 (12): 3144-3149.
 49. Raj VS, Farag EABA, Reusken CBEM, Lamers MM, Pas SD, Voermans J et al. Isolation of MERS coronavirus from a dromedary camel, Qatar, 2014. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20 (8): 1339-1342.
 50. Müller MA, Corman VM, Jores J, Meyer B, Younan M, Liljander A et al. MERS coronavirus neutralizing antibodies in camels, Eastern Africa, 1983-1997. *Emerg Infect Dis.* 2014; 20 (12): 2093-2095.
 51. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet (London, England).* 2015; 386 (9997): 995-1007.
 52. Gong L, Li J, Zhou Q, Xu Z, Chen L, Zhang Y et al. A New Bat-HKU2-like Coronavirus in Swine, China, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23 (9): 1607-1609.
 53. Zhou P, Fan H, Lan T, Yang XL, Shi WF, Zhang W et al. Fatal swine acute diarrhoea syndrome caused by an HKU2-related coronavirus of bat origin. *Nature.* 2018; 556 (7700): 255-258.
 54. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Wang M, Lam CSF et al. Complete genome sequence of bat coronavirus HKU2 from Chinese horseshoe bats revealed a much smaller spike gene with a different evolutionary lineage from the rest of the genome. *Virology.* 2007; 367 (2): 428-439.
 55. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 497-506.
 56. Green A, Li Wenliang. *Lancet* [Internet]. 2020; 395 (10225): 682. Available in: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30382-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30382-2)
 57. WHO. This statement is updated on an ongoing basis, in response to evolving events and common media queries. [Internet]. 2020 [cited 2020 May 18]. Available in: www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19
 58. Secretaría de Salud. Información Internacional y Nacional sobre nuevo Coronavirus (COVID-2019) [Internet]. 2020 [citado 18 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/538453/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2020.02.28.pdf
 59. World Health Organization. Novel coronavirus situation report-2 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 1]. Available in: www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200122-sitrep-2-2019-ncov.pdf
 60. Stadnytskyi V, Bax CE, Bax A, Anfinrud P. The airborne lifetime of small speech droplets and their potential importance in SARS-CoV-2 transmission. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117 (22): 11875-11877.
 61. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY et al. Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA.* 2020; 323 (16): 1610-1612.
 62. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; NEJMc2004973.
 63. Prevention C for DC and Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection, Updated February 12, 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 Apr 1]. Available in: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html
 64. Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X et al. Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9 (1): 469-473.
 65. Tang A, Tong ZD, Wang HL, Dai YX, Li KF, Liu JN et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26 (6): 1337-1339.
 66. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020; 323 (18): 1843-1844.
 67. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019). 2020.
 68. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382 (13): 1199-1207.
 69. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet (London, England).* 2020; 395 (10223): 514-523.
 70. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) situation report - 128 data as received by WHO from national authorities by 10: 00 CEST, 27 May 2020 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 27]. Available in: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200527-covid-19-sitrep-128.pdf?sfvrsn=11720c0a_2
 71. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak situation, Last update: 27 May 2020, 19: 00 GMT-5 [Internet]. 2020 [cited 2020 May 4]. Available in: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
 72. Team TNCPERE. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly* [Internet]. 2 (8): 113-22. Available in: <http://weekly.chinacdc.cn/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>
 73. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; NEJMoa2002032.

74. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; e200994.
75. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020; 382 (10): 929-936.
76. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med.* 2020; 382 (21): 2012-2022.
77. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area. *JAMA.* 2020; 323 (20): 2052-2059.
78. Secretaría de Salud. Información Internacional y Nacional sobre nuevo Coronavirus (COVID-2019) [Internet]. 2020 [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
79. Bello-Chavolla OY, Bahena-Lopez JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *medRxiv* [Internet]. 2020; 2020.04.20.20072223. Available in: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/05/2020.04.20.20072223.abstract>
80. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Fernandez-Camargo D, Mendez-Perez RA, Morales-Buenrostro LE, Hernandez-Gilsoul T. Derivation of a score to predict admission to intensive care unit in patients with COVID-19: the ABC-goals score. *medRxiv* [Internet]. 2020; 2020.05.12.20099416. Available in: <http://medrxiv.org/content/early/2020/05/16/2020.05.12.20099416.abstract>
81. Wang R, Liao C, He H et al. COVID-19 in hemodialysis patients: a report of 5 cases. *Am J Kidney Dis.* 2020. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.009.
82. Ma Y, Diao B, Lv X, Zhu J, Liang W, Liu L et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv* [Internet]. 2020; 2020.02.24.20027201. Available in: <http://medrxiv.org/content/early/2020/02/27/2020.02.24.20027201.abstract>
83. Xiong F, Tang H, Liu L, Tu C, Tian JB, Lei CT et al. Clinical characteristics of and medical interventions for COVID-19 in hemodialysis patients in Wuhan, China. *J Am Soc Nephrol.* 2020. doi: 10.1681/ASN.2020030354.
84. Wu J, Li J, Zhu G, Zhang Y, Bi Z, Yu Y et al. Clinical features of maintenance hemodialysis patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; CJN.04160320. doi: 10.2215/CJN.04160320.
85. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, Muñoz de Morales A, González Rojas Á, Bascañana A et al. COVID-19: Clinical course and outcomes of 36 maintenance hemodialysis patients from a single center in Spain. *Kidney Int.* 2020; S0085-2538(20)30509-3. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031.
86. Scarpioni R, Manini A, Valsania T, de Amicis S, Albertazzi V, Melfa L et al. Covid-19 and its impact on nephropathic patients: the experience at Ospedale "Guglielmo da Saliceto" in Piacenza. *G Ital Nefrol.* 2020; 37 (2).
87. La Milia V, Bacchini G, Bigi MC, Casartelli D, Cavalli A, Corti M et al. COVID-19 outbreak in a large hemodialysis centre in Lombardy, Italy. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.05.019>
88. Michaels MG, la Hoz RM, Danziger-Isakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M et al. Coronavirus disease 2019: implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant.* 2020. doi: 10.1111/ajt.15832.
89. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant.* 2003; 3 (8): 977-981.
90. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant.* 2015; 15 (4): 1101-1104.
91. Zhu L, Xu X, Ma K, Yang J, Guan H, Chen S et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant.* 2020; ajt.15869.
92. Zhang H, Chen Y, Yuan Q, Xia QX, Zeng XP, Peng JT et al. Identification of kidney transplant recipients with coronavirus disease 2019. *Eur Urol.* 2020; 77 (6): 742-747.
93. Zhu L, Gong N, Liu B, Lu X, Chen D, Chen S et al. Coronavirus Disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. *Eur Urol.* 2020; 77 (6): 748-754.
94. Kim Y, Kwon O, Paek JH et al. Two distinct cases with COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020. doi: 10.1111/ajt.15947.
95. Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020.
96. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodriguez D, Bodro M, Moreno A et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant.* 2020.
97. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant.* 2020.
98. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020; 97 (6): 1076-1082.
99. Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A et al. A single center observational study of the clinical characteristics and short-term outcome of 20 kidney transplant patients admitted for SARS-CoV2 pneumonia. *Kidney Int.* 2020.
100. Tschopp J, L'Huillier AG, Mombelli M, Mueller NJ, Khanna N, Garzoni C et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Am J Transplant.* 2020.
101. Abrishami A, Samavat S, Behnam B, Arab-Ahmadi M, Nafar M, Sanei Taheri M. Clinical course, imaging features, and outcomes of COVID-19 in kidney transplant recipients. *Eur Urol.* 2020.
102. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2020.
103. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020.
104. Columbia University Kidney Transplant Program. Early Description of Coronavirus 2019 Disease in Kidney Transplant Recipients in New York. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31 (6): 1150-1156.
105. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020.

106. Machado DJB, Ianhez LE. COVID-19 pneumonia in kidney transplant recipients-Where we are? *Transpl Infect Dis.* 2020; e13306.
107. Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA). Boletín Informativo Especial Trasplantes y COVID-19. Información actualizada de los receptores de trasplantes y su condición respecto de la infección por SARS-CoV-2 [Internet]. 2020 [citado 27 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/553970/Bolet_n_Informativo_Especial_25-05-20.pdf

Correspondencia:

Dr. Ricardo Iván Velázquez-Silva
Área de Nefrología del Trasplante.
Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».
E-mail: ricardo.ivan.velaz@gmail.com



COVID-19: Manifestaciones clínicas y diagnóstico

COVID-19: Clinical features and diagnosis



Idalia Parra-Avila*

* Departamento de Trasplantes. Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS Mérida, Yucatán.

RESUMEN

En población general el cuadro clínico de la infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por síntomas como fiebre, tos y fatiga, el tiempo de incubación en promedio va de cinco a seis días hasta 14 días, generalmente son casos leves que ameritan manejo ambulatorio y sólo 30% requerirá tratamiento intrahospitalario. Los principales factores de riesgo para enfermedad severa descritos son: edad ≥ 65 años, obesidad, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva y neoplasias. Se ha reportado una mortalidad general alrededor de 5%, pero puede ser mayor en casos de pacientes críticamente enfermos. En el escenario de receptores de trasplante, al estar bajo inmunosupresión, se espera que el cuadro clínico y hallazgos de laboratorio e imagen suelen ser distintos a lo encontrado en población general, como se ha observado con otro tipo de infecciones. Sin embargo, en varios de los reportes hasta ahora publicados, en general, no hay diferencias con población no trasplantada. A pesar de que el cuadro clínico pueda ser leve, la frecuencia de complicaciones es más común en población trasplantada comparada con población general. La mortalidad reportada alcanza el 20%, lo cual es mayor que en la población general. El diagnóstico molecular con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) se considera el estándar de oro; no obstante, su sensibilidad está por debajo del 80%. Sin duda, las circunstancias epidemiológicas, la sospecha clínica, RT-PCR y los estudios de imagen son complementarios a la hora de establecer un diagnóstico correcto.

Palabras clave: COVID-19, manifestaciones clínicas, cuadro clínico, diagnóstico, RT-PCR.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE COVID-19

En población general el cuadro clínico más frecuente se caracteriza por síntomas leves como fiebre, tos y fatiga, el tiempo de incubación en promedio va de cinco a seis días hasta 14 días. Generalmente corresponden

ABSTRACT

In general population, the clinical picture of SARS-CoV-2 infection is characterized by symptoms such as fever, cough and fatigue. Incubation period ranges from 5 or 6 days to 14 days, generally they are mild cases with outpatient management and only 30% will be admitted in hospital. Main risk factors for severe disease are: age ≥ 65 years, obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease, obstructive pulmonary disease, and malignancies. General mortality is around 5% but may be higher in critically ill patients. In transplant recipients, who are under immunosuppression, it is expected that clinical picture, laboratory and imaging findings could be different compared with general population, as has been observed with other kind of infections. However, in several published reports, there are no differences with non-transplanted population. Although clinical picture may be mild, frequency of complications is more common in transplanted population. Mortality is around 20%, higher than non-transplanted population. Molecular diagnosis with RT-PCR is defined as the gold standard, however its sensitivity is below 80%. Undoubtedly, the epidemiological circumstances, clinical suspicion, RT-PCR report and imaging tests are complementary to establishing a correct diagnosis.

Keywords: COVID-19, clinical manifestations, clinical picture, diagnosis, RT-PCR.

a casos leves manejados con cuidados ambulatorios y sólo 30% requerirá tratamiento intrahospitalario por su presentación como neumonía atípica y que puede complicarse con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario al efecto citopático del virus en el tracto respiratorio y la respuesta inmune del huésped con la



liberación de una tormenta de citocinas; asimismo, se espera una mortalidad general alrededor de 5%, pero puede ser mayor en casos de pacientes críticamente enfermos. Los principales factores de riesgo para enfermedad severa descritos son: edad ≥ 65 años, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar obstructiva y neoplasias.¹⁻⁴ Dentro de los pocos reportes locales hasta ahora publicados, Bello-Chavolla⁵ y colegas describen en un registro de 15,529 casos confirmados un predominio del sexo masculino (58%) acorde a otros reportes, sin embargo, con una presentación a edad más joven (46.5 ± 15.1), con predominio de comorbilidades como

diabetes mellitus, obesidad e hipertensión, en el que sólo una tercera parte fueron casos leves y menos de 5% requirió apoyo de cuidados intensivos, con una mortalidad general alrededor de 9%, un poco más alta comparada a la encontrada en otros reportes, tal como se describe en la *Tabla 1*.

En el escenario de los receptores de trasplante, al estar bajo inmunosupresión, se espera que el cuadro clínico y hallazgos de laboratorio e imagen suelen ser distintos a lo encontrado en población general, como se ha observado con otro tipo de infecciones. Sin embargo, en varios de los reportes hasta ahora publicados, no hay diferencias con población no trasplantada. Incluso se ha

Tabla 1: Características demográficas, clínicas y desenlaces en población general con infección por SARS-CoV-2.

	Población general							
	China		Europa		EUA		México	
	Guan W, et al ² (n = 1,099)	Wu Z, et al ¹⁰ (n = 72,314)	Lechien JR, et al ¹¹ (n = 1,420)	Grasselli G, et al ¹² (n = 1,591)	Bialek S, et al ¹³ (n = 4,226)	Arentz M, et al ¹⁴ (n = 21)	Bello-Chavolla OY, et al ⁵ (n = 15,529)	Mejía-Vilet JM, et al ¹⁵ (n = 329)
Hombres (%)	58.0	N/D	32.3	82	N/D	52.0	57.8	64
Edad, años	47 (35-58)	30-79 (87%)	39.1 \pm 12.09	63 (56-70)	31% (> 65)	70 (43-92)	46.5 \pm 15.1	49 (41-60)
Comorbilidades (%)	23.7	N/D		68	N/D	86.0		70
DM	7.4		1.7	17		33.3	18.2	24
HAS	15.0		9.2	49			21.7	27
ECV	2.5			21		42.9		
ERC	0.7		0.4	3		47.6		6
EPOC	1.1			4		33.3	2.5	
Obesidad	N/D			N/D			20.7	40
Tabaquismo	12.6		14.2	N/D				7
Síntomas (%)		N/D		N/D	N/D		N/D	
Fiebre	88.7		45.4			52.0		92
Tos	67.8		63.2			48.0		87
Cefalea	13.6		70.3					49
Disnea	18.7		28.4			76.0		70
Odinofagia	13.9		52.9					30
Obstrucción nasal	4.8		67.8					N/D
Astenia/fatiga	38.1		63.3					N/D
Mialgias	14.9		62.5					45
Diarrea	3.8		38.1					17
Linfopenia	83.2	N/D	N/D	N/D	N/D	67.0		N/D
Falla renal	0.5	N/D	N/D	N/D	N/D	19.1		N/D
Casos leves (%)	84.0	81.0	N/D		N/D	14.2	29.5	
Hospitalización (%)	100.0	14.0	8.1	100	12.0	19.0	38.9	65
UCI admisión (%)	5.0	5.0	N/D	100	2.8	81.0	4.4	35
VMA (%)	1.4-2.3	N/D	N/D	88	N/D	71.0	4.3	
Mortalidad (%)	1.4	2.3	N/D		1.8-3.4	52.4	9.2	
Mortalidad en UCI (%)		49.0		26	N/D			53

EUA = Estados Unidos de América; N/D = no data; DM = diabetes mellitus; HAS = hipertensión arterial sistémica; ECV = enfermedad cardiovascular; ERC = enfermedad renal crónica; EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Casos leves = no neumonía o neumonía leve; UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; VMA = ventilación mecánica asistida.

Tabla 2: Características demográficas, clínicas y desenlaces en receptores de trasplante de órgano sólido con infección por SARS-CoV-2.

	Receptores de trasplante de órgano sólido							
	China		Europa		EUA		México	
	Zhu L, et al ¹⁶ Li Q, et al ¹⁷ (n = 3)	Li F, et al ¹⁸ Qin J, et al ¹⁹ (n = 3)	Tenon Hospital (n = 44)	Banerjee D, et al ²⁰ (n = 7)	Pereira MR, et al ²¹ (n = 90)	Akalin E, et al ²² (n = 36)	Detroit Henry Ford Health System (n = 47)	Boletín CENATRA ⁷ (n = 39)
Tipo de TR	R	2 C, 1 Hep	R	R	R (n = 46, 51%) Otros (n = 44, 49%)	R	R (n = 38, 80%) Otros (n = 9, 20%)	R (n = 35, 90%) Hep (n = 4, 10%)
Hombres, n (%)	2 (67)	3 (100)	32 (72)	4 (57)	53 (59)	26 (72)	32 (68)	22 (56.4)
Edad, años	52, 59, 37	51, 43, 37	59 (29-84)	54 (45-69)	57 (46-68)	60 (32-77)	61	45 ± 14.3
Tiempo post TR (años)	12, 5, < 1	17, 3, < 1		1.5 (0.08-31)	6.6 (2.8-10.6)	N/D	> 1 (89%)	4.8 (1.7-7.3)
Comorbilidades, n (%)								N/D
DM				3 (42)	41 (46)	25 (69)	32 (68)	
HAS	1 (33)	1 (33)		2 (28)	58 (64)	34 (94)	44 (94)	
ECV	1 (33)	1 (33)				6 (17)	6 (13)	
ERC					57 (63)		42 (89)	
EPOC					17 (19)			
Obesidad					5 (6)			
Tabaquismo						13 (36)		
Síntomas, n (%)								N/D
Fiebre	2 (66)	3 (100)		7 (100)	63 (70)	21 (58)	29 (62)	
Tos	3 (100)			4 (57)	53 (59)	19 (53)	32 (68)	
Cefalea	3 (100)							
Disnea	3 (100)			5 (71)	39 (43)	16 (44)	28 (60)	
Odinofagia	1 (33)			1 (14)				
Astenia/fatiga	1 (33)	1 (33)			25 (28)			
Mialgias	2 (66)				22 (24)	13 (36)		
Diarrea	1 (33)	1 (33)		1 (14)	28 (31)	8 (22)	25 (55)	
Linfopenia, n (%)	3 (100)	1 (33)		3 (42)		22 (79)		
Falla renal, n (%)	2 (66)			4 (57)		6 (21)	22 (47)	
Casos leves, n (%)			8 (18)	2 (28)	22 (24)			7 (18)
Hospitalización, n (%)	3 (100)	3 (100)	25 (55)	5 (71)	68 (76)	8 (22)	12 (26)	15 (38.5)
UCI admisión, n (%)	0		10 (23)	4 (57)	23 (34)	28 (78)	17 (37)	5 (13)
Cambios en IS, n (%)								N/D
Suspensión total	2 (66)	1 (33)						
Susp./Dism. ICN	1 (33)			2 (28)		6 (21)		
Susp./Dism. AP			•	5 (71)	42 (88)	24 (86)		
Terapéutica, n (%)								N/D
Uso de AB	3 (100)	2 (66)	•	3 (42)	45 (66)	13 (46)		
Umifenovir	3 (100)	1 (33)						
Lopinavir/ritonavir	0	0	1 (2.2)					
Inmunoglobulina	2 (66)	2 (66)						
Hidroxicloroquina					62 (91)	24 (86)		
Remdesivir					2 (3)			
Tocilizumab					14 (21)	2 (7)		
VMA	0	N/D	N/D	2 (28)	24 (35)	10 (36)	16 (34)	1 (3)
Recuperación	2 (66)	3 (100)			37 (54)		35 (75)	18 (46)
Mortalidad	1 (33)	0	4 (8.8)	1 (14)	16 (24)	17 (47)	8 (17)	11 (28)
Mortalidad en UCI	0	0	0		47 (52)		26 (56)	

TR = trasplante; R = riñón; C = corazón; Hep = hígado; UCI = Unidad de Cuidados Intensivos; N/D = no data; (*) = reportado sin frecuencia; IS = inmunosupresión; Susp. = suspensión; Dism. = disminución; AP = antiproliferativo; ICN = inhibidor de calcineurina; AB = antibiótico; VMA = ventilación mecánica asistida.

postulado la hipótesis de que el paciente inmunocomprometido puede cursar con un cuadro menos agresivo por la interacción de los inmunosupresores con el bloqueo de la producción de citocinas.⁵ Por otro lado, la presencia de comorbilidades tales como diabetes mellitus, hipertensión o edad avanzada son factores de riesgo relacionados con un cuadro clínico agresivo en receptores de trasplante, similar a lo que sucede con la población general.³ A pesar de que el cuadro clínico pueda ser leve, la frecuencia de complicaciones es más común en población trasplantada comparada con población general.^{6,7}

En las series de casos hasta ahora reportadas, la edad de los receptores de trasplante fue de 37 a 77 años, la temporalidad de tiempo postrasplante incluyó desde 19 días a 31 años, los síntomas más comunes fueron fiebre, tos y disnea, una tercera parte presentó diarrea y entre 20-60% tuvo falla renal como complicación. Dos terceras partes ameritaron hospitalización, la mayoría requirió ajustes en la inmunosupresión, principalmente a expensas de la disminución o suspensión del antiproliferativo. El uso de inmunomoduladores como antivirales o hidroxiclороquina fue variable y acorde al protocolo de cada centro de trasplantes. La mortalidad fue 20% mayor comparado con población general. Datos locales obtenidos por el Centro Nacional de Trasplantes⁷ reportan 39 casos de receptores de trasplante (35 renal y 4 hepático), de los cuales 72% fueron casos confirmados, 8% casos sospechosos y 20% casos negativos, con edad promedio 45 ± 14 años, 56% fueron hombres, con una mediana de años postrasplante de 4.8 (1.7-7.3), 18% recibió manejo ambulatorio, 38.5% requirió hospitalización y 13% ingresó a la UCI. Las entidades con mayor número

Tabla 3: Resultados obtenidos en los especímenes clínicos analizados por RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2.

Sitio de muestreo	n	Resultado positivo (%)	País	Referencia
BAL	15	14 (93)	China	8
Biopsia por cepillado bronquial	13	6 (46)		
Espujo	104	75 (72)		
Hisopado nasal	8	5 (63)		
Hisopado faríngeo	398	126 (32)		
Heces	153	44 (29)		
Sangre	307	3 (1)		
Orina	72	0		
Hisopado nasofaríngeo	6	3 (60)	Francia	9
BAL	6	0		

BAL = lavado bronquioalveolar.

Tabla 4: Interpretación de ensayo molecular y serológico.

Serológico			
IgM	IgG	Molecular	Interpretación
+	+	+	Infección en fase activa
+	-	+	Infección temprana
-	-	+	Infección en periodo de ventana
-	+	+	Infección recurrente o tardía
+	+	-	Infección en etapa de recuperación
-	+	-	Antecedente de infección
+	-	-	Falso negativo (PCR), infección temprana

ro de casos fueron: Ciudad de México 24 casos (62%), Coahuila 5 casos (13%) y Puebla 4 casos (10.3%). Las instituciones que brindaron atención a los casos principalmente fueron: Instituto Mexicano del Seguro Social 20 casos (51%), Secretaría de Salud 13 casos (33%) y hospitales privados 5 casos (13%). En cuanto a los desenlaces, 46% se recuperó y la mortalidad fue de 28%, tal como se muestra en la *Tabla 2*.

DESEMPEÑO DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

RT-PCR

La reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) por ahora es la prueba considerada como el estándar de oro para la detección de infección por SARS-CoV-2, debido a que una prueba positiva en un paciente enfermo tendrá una razón de verosimilitud muy alta; sin embargo, su sensibilidad es limitada, de accesibilidad variable y difiere entre cada país, hospital y laboratorio comercial.

Las principales limitaciones descritas recaen en la variabilidad del hisopado, medios de transporte y disponibilidad del ensayo. La frecuencia de falsos negativos va de 2 a 22%, esto dependerá de variables como: muestra insuficiente, temporalidad del muestreo en una etapa muy temprana o tardía de la enfermedad, error de laboratorio o kit, sitio de muestreo (por ejemplo: nasal, oral, lavado bronquioalveolar [BAL], entre otros).⁸

En un estudio reciente por Wang y colaboradores,⁹ en 205 pacientes diagnosticados con COVID-19 fueron analizadas 1,070 muestras obtenidas de sangre, esputo, heces, orina y secreciones nasales, los resultados se describen en la *Tabla 3*.

Se identificó que las muestras obtenidas por BAL fueron las que tuvieron un alto porcentaje de prue-

bas positivas (93%), seguido de muestras en esputo (72%), en cambio sólo fueron positivas 63 y 32% aquellas muestras obtenidas por hisopado nasal y faríngeo, respectivamente. Así pues, se concluye que no se cuenta con una prueba suficiente para excluir la infección por SARS-CoV-2 en muestras obtenidas por hisopado simultáneo nasal y faríngeo cuya sensibilidad dependerá del tipo de prueba y método de recolección de la muestra.

Por otro lado, lograron aislar ARN de SARS-CoV-2 en heces, sin embargo, esto no es suficiente para afirmar que sea una vía de transmisión, sobre todo porque los pacientes carecían de síntomas gastrointestinales o diarrea. Además, aunque fue poco frecuente, la po-

sible transmisión por sangre podría ser una fuente de transmisión potencial en órganos de donantes fallecidos. En cambio, otros han reportado que en ninguna de las muestras por BAL fueron positivas y sólo 60% de aquellas por hisopado nasofaríngeo, concluyendo que el hisopado nasofaríngeo no fue suficiente para aislar el virus.²³

El abordaje diagnóstico se realizó generalmente en etapas tempranas debido al antecedente de contacto con un caso confirmado, incluso se identificó que altas cargas virales tenían mayor capacidad de transmisión durante los primeros días de inicio de la sintomatología. Similar al reporte de Zou y su grupo,²⁴ en el cual muestras obtenidas del tracto respiratorio superior en sujetos con síntomas tempranos tenían mayor carga viral, sobre todo en secreciones obtenidas por hisopado nasal más que en hisopado faríngeo. Incluso, en sujetos con completa resolución de síntomas, todavía se lograba una detección mínima del virus. Por lo anterior, la recomendación basada en obtener dos muestras negativas en pacientes asintomáticos para poder egresarlos, podría no generalizarse en todos los individuos, así que cada centro tendrá que establecer sus criterios de egreso y seguimiento ambulatorio.

Tabla 5: Escala ABC-GOALS, sistema de puntaje.

Variables	Puntaje		
	Clínicas	Clínicas y de laboratorio	Diagnóstico por imagen
Sexo Masculino	1	1	1
A presión arterial sistólica < 100 mmHg	4	4	4
B Disnea	1	1	-
C Índice de Charlson			
1-2 puntos	1	-	-
≥ 3 puntos	3	2	2
G Glucosa > 200 mg/dL	-	2	2
O Obesidad, IMC > 30 kg/m ²	2	2	2
A Albúmina < 3.5 g/dL	-	1	-
L Lactato deshidrogenasa*	-	2	2
S SaO ₂ /FIO ₂ < 300	-	4	3
Afección pulmonar por TAC > 50%	-	-	4
Frecuencia respiratoria			
24-28 por minuto	1	-	-
> 28 por minuto	4	-	-
Puntaje total	0-15	0-19	0-20
Interpretación por categorías de riesgo			
Riesgo bajo (puntaje)	0-2	0-3	0-4
Riesgo promedio (IC 95%)	8% (7-9%)	4% (3-4%)	6% (5-6%)
Riesgo moderado (puntaje)	3-7	4-9	5-9
Riesgo promedio (IC 95%)	32% (30-34%)	30% (27-32%)	32% (29-34%)
Riesgo alto (puntaje)	≥ 8	≥ 10	≥ 10
Riesgo promedio (IC 95%)	73% (70-75%)	80% (78-82%)	80% (78-82%)

IMC = índice de masa corporal; TAC = tomografía computarizada; IC = intervalo de confianza.

* Por encima de su límite de corte.

Modificado de: Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Fernández-Camargo DA et al. Derivation of a score to predict admission to intensive care unit in patients with COVID-19: the ABC-GOALS Score. medRxiv. Available in: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099416>.¹⁵

PRUEBAS SEROLÓGICAS

Con respecto a las pruebas serológicas que identifican la presencia de anticuerpos (por ejemplo: IgG, IgM) de SARS-CoV-2, inicialmente la FDA estableció que su utilidad era limitada debido a que era necesario una evaluación exhaustiva, ya que un resultado negativo no excluiría la infección y requeriría un seguimiento con pruebas diagnósticas moleculares, incluso una prueba serológica positiva podía resultar de una infección previa o actual por otros coronavirus tales como HKU1, NL63, OC43 o 229E.²⁵

Sin embargo, desde el mes de abril, existen en el mercado americano más de 70 pruebas serológicas (hasta ahora se ignora la proporción de falsos positivos y falsos negativos), así como la duración en la persistencia de anticuerpos IgG e IgM, incluso se desconoce si existe una respuesta humoral que confiera inmunidad ante una segunda infección. El significado clínico de la prueba serológica y molecular se puede interpretar acorde con la [Tabla 4](#).

DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO

La tomografía computada (TAC) de tórax es un método de rutina para el diagnóstico de neumonía, ya que se

caracteriza por ser sencillo, práctico y fácil de realizar. Los primeros reportes describieron en pacientes con COVID-19 imágenes típicas tales como opacidades en vidrio despulido, consolidación multifocal en parches y/o cambios intersticiales con distribución periférica.²⁶

Teniendo como referencia RT-PCR, la TAC es una herramienta diagnóstica con alta sensibilidad, baja especificidad, moderado valor predictivo positivo y negativo que va alrededor de 97, 25, 65 y 83%, respectivamente.²⁷ En casos con RT-PCR negativa, 70% tendrán una TAC sospechosa con imágenes típicas caracterizadas por un patrón de vidrio esmerilado. Se deben considerar algunos diagnósticos diferenciales por el tiempo de evolución (≤ 4 semanas), como: otras infecciones virales como influenza, bacterias atípicas, edema pulmonar, reacción farmacológica, hemorragia pulmonar, daño agudo pulmonar por inhalación, neumonía eosinofílica aguda y neumonía intersticial aguda. También hay entidades crónicas (≥ 4 semanas) que se deben descartar, tales como: enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada, neumonía eosinofílica crónica, vasculitis, adenocarcinoma de pulmón, fibrosis focal o proteinosis alveolar pulmonar. Es así que considerando los diagnósticos previos y excluyendo los menos probables, podría definirse como caso altamente sospechoso en aquéllos con RT-PCR negativa pero con TAC positiva, después de un análisis exhaustivo de la sintomatología, hallazgos radiológicos y cambios en TAC posteriores. Por lo tanto, la TAC de tórax es una herramienta con alta sensibilidad y práctica para el diagnóstico y seguimiento de casos en zonas altamente endémicas.

ESCALA PRONÓSTICA

Se estima que entre 5-33% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 requerirán manejo en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).^{28,29} En México no todos los hospitales cuentan con áreas para el cuidado de pacientes críticos, es por ello que la implementación de una escala pronóstica puede ser una herramienta útil en la identificación de sujetos con características clínicas, de laboratorio e imagen que requieran ser derivados oportunamente a la UCI. En un reporte reciente, Mejía-Vilet y sus colegas¹⁵ diseñaron un modelo predictivo de riesgo (ABC-GOALS, ver *Tabla 5*) en pacientes mexicanos que ingresaron a primer contacto al área de urgencias con el objetivo de identificar a aquéllos que requerirán atención en la UCI, el desempeño de dichos modelos fue bueno, encontrando un área bajo la curva de 0.79, 0.86 y 0.88 para el mo-

delo clínico, laboratorio y de imagen, respectivamente. El rendimiento para pronosticar mortalidad tuvo una sensibilidad de 31, 58 y 64%, especificidad de 97, 92 y 94% para el modelo clínico, laboratorio y de imagen, respectivamente. Esta herramienta requiere validación externa en otras poblaciones y ajustarse a otras regiones del país; sin embargo, su utilidad en nuestro medio resulta prometedora y sencilla de aplicar.

En conclusión, los receptores de trasplante renal pueden presentar un cuadro clínico similar a lo observado en la población general; no obstante, la severidad del cuadro será ligeramente mayor, por lo que será más frecuente que amerite manejo intrahospitalario, aunque son escasas las series reportadas hasta el momento. La inmunosupresión, sobre todo los inhibidores de calcineurina, pudieran participar en la supresión y regulación de la tormenta de citocinas. El diagnóstico molecular con RT-PCR se considera el estándar de oro; sin embargo, su sensibilidad está por debajo del 80%. Sin duda, las circunstancias epidemiológicas, la sospecha clínica, RT-PCR y los estudios de imagen son complementarios a la hora de establecer un correcto diagnóstico.

REFERENCIAS

1. López V, Vázquez T, Alonso-Titos J et al. Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (Covid-19) in kidney transplant patients. *Nefrología*. 2020. pii: S0211-6995(20)30037-0. doi: 10.1016/j.nefro.2020.03.002.
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382 (18): 1708-1720.
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet [Internet]*. 2020 [cited 2020 Mar 11].
4. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
5. Bello-Chavolla O, Bahena-López J, Antonio-Villa E et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *medRxiv*. 2020 [preprint]. Available in: <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.20072223>
6. Marx D, Moulin B, Fafi-Kremer S et al. First case of COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with belatacept. *Am J Transplant*. 2020. doi: 10.1111/ajt.15919.
7. Boletín Informativo Especial Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA): Casos reportados con COVID-19 en personas receptoras de trasplante [última actualización 25 de mayo del 2020]. [Acceso 28 de mayo del 2020] Disponible en: <https://www.gob.mx/cenatra/es/documentos/boletin-informativo-especial-trasplantes-y-covid-19?state=published>
8. FAQs on Diagnostic Testing for SARS-CoV-2. Available in: <https://www.fda.gov/medical-devices/emergency-situations-medical-devices/faqs-diagnostic-testing-sars-cov-2>.

9. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1843-1844. doi: 10.1001/jama.2020.3786.
10. 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. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
11. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1,420 european patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020. doi: 10.1111/joim.13089.
12. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline Characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.5394.
13. Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-march 16, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69 (12): 343-346. doi:10.15585/mmwr.mm6912e2
14. Arentz M, Yim E, Klaff L et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4326.
15. Mejía-Vilet JM, Córdova-Sánchez BM, Fernández-Camargo DA et al. Derivation of a score to predict admission to intensive care unit in patients with COVID-19: the ABC-GOALS Score. *medRxiv*. 2020. Available in: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20099416>
16. Zhu L, Xu X, Ma K et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant*. 2020. doi: 10.1111/ajt.15869.
17. Qiuyu Li, Qin Cheng , Zhiling Zhao , Lin Zeng , Lan Zhu , Wei Guo , Chao Li , Junhong Wang , Shu Li , Ning Shen QG. Novel Coronavirus Infection and Acute Kidney Injury in Two Renal Transplant Recipients: Case Report. *preprints.org*. Published online 2020. <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0190/v1>
18. Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Hear Lung Transplant*. 2020; 39 (5): 496-497. doi:10.1016/j.healun.2020.03.006
19. Qin J, Wang H, Qin X et al. Perioperative Presentation of COVID-19 Disease in a Liver Transplant Recipient. *Hepatology*. 2020. doi: 10.1002/hep.31257.
20. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2020; 97 (6): 1076-1082. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.018.
21. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US Epicenter. *Am J Transplant*. 2020. doi: 10.1111/ajt.15941.
22. Akalin E, Azzi Y, Bartash R et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2011117.
23. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (6): 697-706. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0.
24. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med*. 2020; 382 (12): 1177-1179. doi: 10.1056/NEJMc2001737.
25. Policy for Diagnostic Tests for Coronavirus Disease-2019 during the Public Health Emergency Immediately in Effect Guidance for Clinical Laboratories, Commercial Manufacturers, and Food and Drug Administration Staff. [29/03/2020] Available in: <https://www.fda.gov/media/135659/download>
26. Chung M, Bernheim A, Mei X et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology*. 2020. doi: 10.1148/radiol.2020200230.
27. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology*. 2020; 200642. doi: 10.1148/radiol.2020200642.
28. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
29. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

Correspondencia:

Dra. Idalia Parra-Ávila

Departamento de Trasplantes.

Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS Mérida.

E-mail: dra.idaliaparra@gmail.com



Afección extrapulmonar en COVID-19. ¿Estamos ante la nueva y enésima gran imitadora?



Extrapulmonary manifestations in COVID-19.
Are we standing against the latest great imitator?

María Rodríguez-Armida,* Carlos A Nava-Santana*

* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Ciudad de México, México.

RESUMEN

Desde que la enfermedad tuvo su primer reporte en Wuhan en diciembre de 2019, hasta su clasificación como pandemia en marzo del presente año, se han ido esclareciendo los mecanismos de daño tisular presentes en los pacientes con COVID-19. La afección pulmonar ha sido extensamente caracterizada y el daño a nivel histológico tiene relación con el daño citopático viral, pero también con la activación inadecuada de inflamación y sistema de coagulación, entre otras cosas. El daño citopático viral, de forma resumida, se ha relacionado con la interacción de la proteína S (*spike*) con la enzima convertidora de angiotensina 2 y la consiguiente apoptosis de las células epiteliales pulmonares. No obstante, COVID-19 ha demostrado capacidad para afectar virtualmente cualquier aparato y sistema de los pacientes afectados por esta enfermedad. Si bien algunas de las personas desarrollan afección multiorgánica como un evento asociado al estado crítico, información nueva nos ha ido demostrando que existen otro tipo de alteraciones relacionadas directamente con la enfermedad. La afección renal, hepática, cardíaca, neurológica y dermatológica han sido apropiadamente descritas y algunas de ellas incluso se han asociado con peores desenlaces en los pacientes. A pesar de que no en todas ellas se ha demostrado que el daño esté producido específicamente por SARS-CoV-2, pone de manifiesto que se trata de una enfermedad multisistémica.

Palabras clave: COVID-19, daño citopático viral, afección multiorgánica, inflamación, coagulación.

A finales de diciembre de 2019 se reportó en Wuhan, China, un grupo de pacientes con neumonía atípica de etiología desconocida. Rápidamente, debido al alto flujo de visitantes y turistas en la región, esta infección

ABSTRACT

Since the disease was first reported in Wuhan in December 2019, until it was finally determined as a pandemic in March 2020, the mechanisms associated with tissue damage present in COVID-19 patients have become clearer. The pulmonary involvement has been widely characterized and even though the histological damage observed has been related to direct viral cytopathic effect, it has also been associated with the dysregulated inflammation and coagulation observed in these patients. The cytopathic effect, is caused by the interaction between the S (*spike*) protein with the angiotensin converter enzyme 2, with the resultant apoptosis of the lung epithelial cells. Although this has been proven important for the lungs, COVID-19 has shown its capacity to affect virtually any organ of patients with this disease, while some of them develop multiple organ failure associated with their critical state, new information has been obtained that shows that there are other types of disturbances directly related to this virus and disease. The renal, hepatic, cardiac, neurologic and dermatologic manifestations have been appropriately described and some of them have even been related to worse outcomes, and though not all of them have been directly proven to be associated with damage specifically produced by SARS-CoV-2, it highlights the importance to consider that this is a multisystemic disease.

Keywords: COVID-19, cytopathic effect, multiple organ failure, inflammation, coagulation.

se propagó a otras regiones de China y posteriormente al resto del mundo, hasta que finalmente fue definida como pandemia por la Organización Mundial de la Salud, en marzo de 2020.¹ Por medio de la secuenciación



genética obtenida a través de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) se identificó un nuevo coronavirus como el agente causal de la neumonía encontrada en estos pacientes. SARS-CoV-2 es un virus encapsulado de ARN que comparte el 79% de similitud genética con SARS-CoV (causante de epidemia de SARS en 2002-2004), la enfermedad fue denominada subsecuentemente: *COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)*. Las principales manifestaciones clínicas de COVID-19 son síntomas respiratorios leves o moderados (fiebre, tos, cefalea, disnea); no obstante, debido a su importante tropismo por las células epiteliales de las vías respiratorias, en casos graves puede presentarse como neumonía con un patrón de afección alveolar e intersticial, en algunos pacientes incluso se presenta como SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda).^{2,3} Los pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad suelen tener además afección multiorgánica, existiendo actualmente evidencia de que el daño tisular está dado no sólo por la afección viral directa o citopática, sino también por una respuesta inflamatoria e inmunológica sin regulación, con liberación masiva de citocinas (tormenta de citocinas) y activación de la cascada de coagulación. Los adultos mayores, pacientes con comorbilidades o con algún grado de inmunosupresión, como son los receptores de trasplantes de órgano sólido, representan los grupos con mayor riesgo de presentar mayor morbilidad y mortalidad.^{4,5}

PAPEL DE ACE2 EN LA PATOGÉNESIS DE SARS-COV-2

SARS-CoV-2 ingresa e invade a las células del epitelio pulmonar a través de la unión de su proteína de superficie S (*Spike*) con el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), con la subsecuente escisión proteolítica de ACE2 por la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2). La unión a ACE2 es una característica común compartida por otros coronavirus, sin embargo, la afinidad de SARS-CoV-2 por este receptor es notablemente mayor, hasta 10 a 20 veces más, al compararse con SARS-CoV.^{3,6} La expresión tisular de este receptor no es exclusiva del epitelio pulmonar, también se encuentra en otros órganos tales como el corazón, endotelio, riñón, intestino, hígado y ganglios linfáticos.^{7,8} Esto podría explicar, cuando menos parcialmente, la afección multisistémica observada en estos pacientes como resultado directo del virus. ACE2 tiene un efecto contrarregulador del sistema renina angiotensina (ACE-AngII), a través de la conversión de angiotensina II a angiotensina,¹⁻⁷ mis-

ma que produce vasodilatación y natriuresis con un descenso moderado de la presión arterial. Asimismo, tiene un efecto antiinflamatorio a través de la producción de óxido nítrico.^{6,9} Extrapolando información de SARS-CoV a COVID-19, se ha sugerido que la regulación a la baja en la expresión de ACE2 y el aumento en la actividad de ACE-ATII puede contribuir al daño pulmonar agudo observado en estos pacientes.³

A nivel histopatológico la afección pulmonar grave se caracteriza por daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas, exudados de fibrina, infiltración por células mononucleares y macrófagos y, en algunos casos, engrosamiento de las paredes alveolares. Por medio de análisis con microscopía electrónica se ha observado la presencia de partículas virales en las células bronquiales y neumocitos tipo 2.^{5,7}

AFECCIÓN EXTRAPULMONAR POR SARS-COV-2

Como se mencionó anteriormente, es evidente que las manifestaciones clínicas y el daño ocasionado por COVID-19 no se encuentran limitados a las vías respiratorias y a pulmón. Se ha documentado afección cardíaca, renal, hepática, además de que virtualmente cualquier otro aparato y sistema puede ser afectado en el curso de la enfermedad por las complicaciones relacionadas de la misma, ver *Tabla 1*.

Afección renal. Recientemente se ha demostrado la presencia de ARN del virus en la orina y en tejido renal, lo que sugiere que la invasión viral directa y consiguiente daño citopático a los túbulos y al intersticio pudieran ser, cuando menos, parte de los mecanismos de afección renal.¹⁰ La incidencia de lesión renal aguda (LRA) reportada en estos pacientes es variable y va de 3-27%. Esta LRA suele ser multifactorial y es atribuida a varios mecanismos como son: necrosis tubular aguda, causas prerrenales, producción excesiva de citocinas, rabdomiólisis, hipoxia y daño viral citopático o mediado por anticuerpos.^{11,12}

En algunas series, como la reportada por Cheng y colegas, hasta 43.9% de los pacientes tenían proteinuria y 26.7% hematuria, con elevación de creatinina y nitrógeno ureico en 15.5 y 14.1%, respectivamente. En este estudio la presencia de afección renal se asoció a mayor mortalidad intrahospitalaria.¹³ Estos hallazgos resaltan la importancia de la afección renal en el pronóstico y han sido corroborados en otros estudios. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo realizado en China, en el que se incluyeron a 333 pacientes hospitalizados por COVID-19, se documentó que hasta 75.4%

de los pacientes tuvieron algún tipo de afección renal (particularmente proteinuria y hematuria), además se documentó una incidencia de LRA de 7.5%, misma que también se asoció a mayor mortalidad. En las autopsias de los pacientes que cursaron con afección renal, se observaron a nivel histopatológico datos de necrosis tubular aguda, pérdida del borde en cepillo, cilindros hialinos y presencia de microtrombos a nivel renal, sin encontrar importante afección glomerular o infiltración linfocitaria. Los hallazgos de este estudio sugieren que el principal mecanismo de daño en este grupo de pacientes fue necrosis tubular aguda, lo cual concuerda con el gran porcentaje de resolución de estas alteraciones que se reportaron.¹⁴

Por otra parte, Diao y su equipo realizaron análisis histopatológico de biopsias renales de pacientes fallecidos por COVID-19, en las cuales observaron daño tubular agudo con infiltración linfocitaria, sin afección importante a nivel glomerular. Asimismo, se observó expresión del antígeno viral de la nucleocápside restringido a las células tubulares, lo que demuestra que el riñón es también un sitio de infección y replicación viral.¹⁵ Recientemente, también fue reportado el caso de un caso de un paciente con COVID-19 que desarrolló lesión renal aguda y proteinuria masiva, la microscopía de luz evidenció la presencia de glomerulopatía colapsante, con el hallazgo por microscopía electrónica de partículas virales compatibles con SARS-CoV-2 en los podocitos, asumiendo, por ende, efecto citopático directo en estas células como la causa de la glomerulopatía.¹⁶

Daño hepático. Por otra parte, cerca de 20% de los pacientes con SARS-CoV-2 tiene alteración en la química hepática. En la mayoría de los casos la afección es leve y transitoria, con regreso de las pruebas a la normalidad sin algún tipo de tratamiento específico.¹⁷ La causa de la alteración de la química hepática pudiera tener varias explicaciones. Una de las causas más discutidas es que al haber presencia de receptores de ACE2 en los colangiocitos, el virus podría afectarlos directamente y causar daño hepático; sin embargo, sólo la minoría de los pacientes tienen alteración en la gamma-glutamil transpeptidasa, un marcador de daño en la vía biliar.⁸

En una publicación reciente en la cual se analizó el tejido hepático de un paciente de 50 años de edad que falleció por COVID-19, se encontraron datos de esteatosis microvesicular moderada y actividad portal y lobular moderada, lo cual indica que la lesión podía estar causada tanto por SARS-CoV-2 como por medicamentos, teniendo en cuenta que los últimos son una

causa común de daño hepático en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).¹⁸ Otras causas que podrían causar alteración en la química hepática podrían ser el daño mediado por inflamación por la tormenta de citocinas o la hipoxia producida por el daño pulmonar en pacientes con SIRA grave.

En otro estudio de biopsias realizadas *post mortem*, en donde se analizaron muestras hepáticas, cardíacas y pulmonares, se documentó la presencia de material viral (PCR+) en tejido cardíaco hepático y pulmonar, los hallazgos de patología a nivel hepático fueron variables, entre ellos destacaron dilatación sinusoidal (un hallazgo inespecífico en pacientes críticamente enfermos) y necrosis hepática en áreas periportales y centrolobulillares en otro de los pacientes.⁷

Compromiso cardíaco. A pesar de que existe poca evidencia de daño histopatológico miocárdico directo asociado a COVID-19, se ha reportado elevación importante de biomarcadores sugestivos de daño miocárdico, por ejemplo, el péptido natriurético cerebral (BNP) y troponina I (TnI), ambos asociados con peores desenlaces. Más aún, se ha documentado que la falla cardíaca y el daño miocárdico representan hasta 40% de las causas de muerte por COVID-19 como causa principal de muerte, así como asociado con falla respiratoria. Se han publicado algunos reportes de caso de miocarditis asociadas con SARS-CoV-2, en los cuales se evidencia en autopsias infiltrados inflamatorios asociados con necrosis.¹⁹ En las diversas series publicadas se han observado algunas otras complicaciones cardíacas como son arritmias, síndromes coronarios agudos y alteraciones de la presión arterial sin que éstos hayan podido ser atribuidos directamente a afección por el virus.

Manifestaciones neurológicas. Se ha reportado afección neurológica en los pacientes con COVID-19, mismas que han sido atribuidas a causas multifactoriales, tanto por etiologías relacionadas con neurotropismo viral, neurovirulencia (con datos extrapolados de otros coronavirus), así como afección indirecta, ocasionada por el estado crítico de los pacientes. Una de las hipótesis principales es la diseminación hematogénea o por vía neuronal retrógrada. Las manifestaciones principales reportadas son mareo, cefalea, mialgias, anosmia y ageusia. A nivel histológico el tejido encefálico se ha observado, hiperémico, edematoso y con presencia de degeneración neuronal leve. A pesar de que no se tienen datos para SARS-CoV-2, en la epidemia por SARS-CoV se documentó ARN del virus en líquido cefalorraquídeo de pacientes afectados, así como en tejido encefálico en las autopsias.^{20,21} Sin de-

jar de lado, ni olvidar que el estado procoagulante de estos pacientes los predispone a eventos vasculares cerebrales y sus complicaciones.

Alteraciones dermatológicas. La piel y anexos no son la excepción, ya que se han documentado alteraciones cutáneas en porcentajes variables, por ejemplo, las mismas se encontraron en 20% de los pacientes con COVID-19 en un pabellón de pacientes en Italia. Las manifestaciones clínicas más comunes son: exantemas maculopapulares (hasta en 47%), lesiones urticariales (19%) y pseudo-sabañones (lesión que adquirió el término coloquial «COVID-toes») en 19%. Aunque el virus puede tener un tropismo teórico por la piel, a la fecha, no se ha demostrado que alguna de estas manifestaciones sea originada directamente por daño citopático viral.²²

Inflamación y coagulación. Un porcentaje importante de pacientes con afección grave por COVID-19 presentan alteraciones en la coagulación, mismas que se han asociado a mayor riesgo de muerte. Estas manifestaciones comparten características con algunas coagulopatías asociadas con sepsis, como son la coagulación intravascular diseminada (CID) y la microangiopatía trombótica (MAT); sin embargo, la coagulopatía asociada con COVID-19 tiene algunas particularidades.²⁴ Si bien SARS-CoV-2 no parece tener propiedades procoagulantes intrínsecas, la importante respuesta inflamatoria que desencadena, la producción desmesurada de citocinas proinflamatorias (particularmente TNF- α , IL-1 e IL-6) y el daño endotelial generado (tanto por afección directa por la expresión endotelial del receptor de ACE2, como daño secundario a sepsis e inflamación) parecen tener un papel importante en la activación de la coagulación y generación de trombina.^{25,26} Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son elevación del dímero D y otros productos de degradación de fibrina, trombocitopenia leve y prolongación del tiempo de protrombina (TP). Aunque también se han reportado elevación o disminución en los niveles de fibrinógeno, aumento importante en los niveles de lactato deshidrogenasa (DHL), sin otros datos de hemólisis y elevación de ferritina. En un análisis de 191 en dos centros hospitalarios de Wuhan, un dímero D > 1 $\mu\text{g/mL}$ y un TP prolongado al ingreso se asociaron a una mayor mortalidad.²⁷ Asimismo, se ha observado que los pacientes que ingresan a terapia intensiva, así como los pacientes que fallecen presentan niveles de dímero D más elevados que aquéllos que sobreviven y no requieren ingreso a terapia intensiva.^{28,29} Dada la evidencia, la elevación del dímero D al ingreso hospitalario o incremento pro-

gresivo del mismo durante el curso de la enfermedad es considerado como factor pronóstico importante. La participación de un estado procoagulante en la fisiopatogenia de SARS-CoV-2 también ha sido demostrado a nivel histológico en donde se ha reportado presencia de trombosis microvascular con trombos ricos en plaquetas a nivel pulmonar y de otros órganos,^{24,25} lo que se cree que puede contribuir a la falla orgánica múltiple observada en casos graves. En algunos reportes se ha sugerido que los pacientes hospitalizados por SIRA asociado con SARS-CoV-2 en unidades de

Tabla 1: Manifestaciones pulmonares y extrapulmonares en COVID-19.

Respiratorias	<ul style="list-style-type: none"> - Fiebre* - Tos* - Disnea* - Faringodinia - Rinorrea - Mialgias*
Renales	<ul style="list-style-type: none"> - Proteinuria subnefrótica - Hematuria - Lesión renal aguda (elevación de urea y creatinina)
Gastrointestinales	<ul style="list-style-type: none"> - Náusea/vómito - Diarrea* - Anorexia - Elevación de transaminasas
Cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> - Dolor torácico - Miocarditis - Elevación de BNP, troponina I
Neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Cefalea - Mareo - Anosmia - Ageusia - Confusión
Dermatológicas	<ul style="list-style-type: none"> - Exantemas maculopapulares, urticaria, vesiculares - Livedo reticularis - Pseudo-sabañones «Covid toes»
Coagulación e inflamación	<ul style="list-style-type: none"> - Estado procoagulante: microtrombosis, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar - Elevación de dímero D y productos de degradación de fibrina, trombocitopenia leve, prolongación de TP - Elevación de fibrinógeno, DHL, ferritina, citocinas proinflamatorias
Otras	<ul style="list-style-type: none"> - Fatiga - Escalofríos

* Síntomas más frecuentes reportados en pacientes con trasplante renal y COVID-19.²³
BNP = brain natriuretic peptide; TP = tiempo de protrombina; DHL = deshidrogenasa láctica.

cuidados intensivos tienen una mayor incidencia de eventos tromboticos (particularmente trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar) que reportes históricos de pacientes con SIRA asociado con otra causa.^{26,30,31} A pesar de que no existe un solo consenso, diversas organizaciones han propuesto esquemas de anticoagulación profiláctica, dosis intermedias y total para pacientes graves por COVID-19. La mayoría coincide que se debe individualizar cada caso; sin embargo, sugieren administrar anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular o fondaparinux en todos los casos de COVID-19 grave siempre y cuando no exista alguna contraindicación absoluta o riesgo incrementado de sangrado. Incluso algunas sociedades recomiendan continuar con anticoagulación profiláctica un tiempo posterior al alta en pacientes de alto riesgo. Recomendaciones de expertos sugieren el uso de «dosis intermedias» de anticoagulación (por ejemplo 0.5 mg/kg de enoxaparina cada 12 horas), en pacientes con riesgo incrementado de trombosis de acuerdo a la puntuación de DIC de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, niveles de dímero D y fibrinógeno. La anticoagulación a dosis totales se reserva para pacientes con evidencia de trombosis o en casos de alta sospecha clínica de trombosis en los que no exista otra explicación y el beneficio sea mayor al riesgo.^{25,26}

RETOS Y LIMITACIONES

Existe aún necesidad importante de estudios que documenten de forma apropiada los patrones de daño histológico que existen en los pacientes con COVID-19. Esto ha representado dificultades debido a la falta de laboratorios con nivel de bioseguridad 3 para llevar a cabo autopsias de forma segura, es evidente que los laboratorios de este tipo no están disponibles en todos lados. Con eso en mente habrá que impulsar por realizar los estudios pertinentes en las condiciones de seguridad que lo permitan.

Mucho queda todavía por aprenderse en relación con la pandemia de COVID-19. Estamos ante una enfermedad nueva que se comporta de forma muy heterogénea y en la que, como hemos intentado demostrar y ejemplificar anteriormente, no existe un solo mecanismo de daño o proceso fisiopatológico, al contrario, coexisten procesos de enfermedad únicos a COVID-19 con eventos comunes que se presentan en una gran proporción de pacientes críticamente enfermos, esto finalmente se traduce en la existencia de fenotipos muy diversos de la misma enfermedad, más

aún, explica cuando menos parcialmente los cursos clínicos tan variados en cuanto a gravedad.

En conclusión, la variabilidad en la presentación clínica, de estudios de laboratorio y de hallazgos histopatológicos pone, además de manifiesto, que no puede pretenderse tratar a todos los pacientes con la enfermedad de igual manera, pues las necesidades de cada uno de ellos pueden variar notablemente, de acuerdo al tipo y gravedad de afección que presenten, sin olvidar que la enfermedad se trata de un continuo, y que lo que podía ser útil hace unas horas puede no serlo o ser insuficiente en este momento. La información y conocimiento nuevo acerca de lo aquí comentado continuará generándose en las siguientes semanas y, con fortuna, podrán servir para el mejor entendimiento y para tratamientos más específicos para nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Yi Y, Lagniton PNP, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020; 16 (10): 1753-1766.
2. Soirdia Jr JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: a review of current literature. *J Clin Virol.* 2020; 127: 1-29.
3. Tay MT, Poh CM, Réina L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
4. Fortarezza F, Pezzuto F. COVID-19 nephropathy: what could pathologist say? *J Nephropathol.* 2020; 9 (4): e32. doi: 10.34172/jnp.2020.32.
5. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai, H, Tang N et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
6. South AM, Tomilson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol.* 2020. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4.
7. Tian S, Xiong Y, Liu H, Guo J, Liao M, Xiao SY. Pathological study if the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
8. Chai X, Hu L, Zhang Y et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020. [Preprint] doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
9. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical implications of SARS-CoV-2 interaction with renin angiotensin system. *J Am Coll Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.028.
10. Mubarak M, Nasri H. COVID-19 nephropathy; an emerging condition caused by novel coronavirus infection. *J Nephropathol.* 2020; 9 (3): e21. doi: 10.34172/jnp.2020.21.
11. Valizadeh R, Baradam A, Mirzazadeh A, Bhaskar LVKS. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Renal Inj Prev.* 2020; 9 (2): e18.
12. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BCH, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
13. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.

14. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang Ch, Yu Ch et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
15. Diao B, Wang Ch, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) infection. *medRxiv [preprint]*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120.
16. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006.
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 [cited 2020 Mar 17]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
18. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
19. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
20. Mao L, Jin H, Hu Y, Chen Sh, He Q, Chang J et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
21. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020; 70 (9): 311-322.
22. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020. doi: 10.1111/bjd.19163.
23. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V et al. Covid-19 and kidney transplantation [Letter to the Editor] *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2011117.
24. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020. doi: 10.1016/S2352-3016(20)30145-9.
25. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 1-14. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
26. Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020. doi: 10.1182/blood.20200006000.
27. Zou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062.
28. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 844-847.
29. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
30. Klok FA, Kriep M, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. doi.org/j.thromres.2020.04.013.
31. Poissy J, Goutay J, Caplan M et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.

Correspondencia:

Dr. Carlos A Nava-Santana

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga Núm. 15,

Col. Belisario Domínguez Sección XVI,

Tlalpan, 14080, CDMX, México.

E-mail: navadoctor@hotmail.com



Tratamiento de COVID-19 en receptores de trasplante renal

COVID-19 treatment in kidney transplant recipients

Roxana Villca-Gonzales,* Luis Eduardo Morales-Buenrostro†

* Servicio de Nefrología. Hospital Regional «Lic. Adolfo López Mateos». ISSSTE.

† Área de Nefrología del Trasplante. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».



RESUMEN

El presente artículo hace una revisión del tratamiento de COVID-19 en el contexto del paciente con trasplante renal. Por un lado, se discute el manejo de la inmunosupresión y por el otro lado, las terapias que hasta el momento se han publicado en relación al manejo de esta nueva enfermedad viral y sus complicaciones. La evidencia hasta el momento es limitada a series de casos o cohortes sin adecuados controles, con pocos ensayos clínicos, pero existen muchos estudios clínicos en curso, mejor diseñados, que podrían cambiar las conductas actuales de tratamiento en el corto plazo.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, tratamiento, trasplante renal, antivirales.

ABSTRACT

This article reviews COVID-19 treatment in the context of a kidney transplant patient. On the one hand, the management of immunosuppression is discussed, and on the other hand, the therapies that have been published so far in relation to the management of this new viral disease and its complications. The evidence so far is limited to case series or cohorts without adequate controls, with few clinical trials, but there are many better designed ongoing clinical studies that could change current treatment behaviors in the short term.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, treatment, kidney transplantation, antivirals.

INTRODUCCIÓN

Desde diciembre de 2019 que se reportó un brote de neumonía atípica causada por un nuevo coronavirus, actualmente conocido como SARS-CoV-2, sabíamos del reto que enfrentaríamos ante la falta de tratamiento específico. A pesar de la experiencia de la epidemia de SARS-CoV en 2003 y de la epidemia de MERS-CoV en 2012, también ocasionadas por Coronavirus, la realidad es que aún no contamos con tratamientos efectivos para este tipo de virus.^{1,2}

Es bien sabido que los receptores de trasplante renal son un grupo poblacional de alto riesgo para desarrollar COVID-19 debido a la inmunosupresión crónica y a las comorbilidades coexistentes. Existen reportes

que muestran que el cuadro clínico puede desarrollarse de forma atípica y progresar rápidamente a cuadros severos, implicando tasas de mortalidad de hasta el 30%, muy por encima de la mortalidad reportada en la población general.^{1,2}

En lo sucesivo nos enfocaremos a dos áreas del tratamiento integral del receptor de trasplante renal, en una primera parte, las conductas de manejo de la inmunosupresión y en una segunda parte, una revisión de las terapias utilizadas hasta el momento para el tratamiento de la enfermedad ocasionada por el virus SARS-CoV-2 denominada COVID-19. Por último, mostraremos las potenciales interacciones de los fármacos inmunosupresores con algunas de las terapias utilizadas, así como potenciales eventos adversos que



habrá que tomar en cuenta a la hora de decidir el tratamiento. Cabe señalar que gran parte de las estrategias utilizadas actualmente para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, parte de la evidencia tomada de las experiencias previas con SARS-CoV y MERS-CoV o de la evidencia generada por estudios *in vitro*, otra parte es producto de estudios observacionales sin controles adecuados, mientras que los grandes ensayos clínicos bien diseñados apenas están saliendo a la luz o se encuentran en curso, por lo que debemos estar alerta a la nueva evidencia.³

I. COVID-19 y manejo de la inmunosupresión

Actualmente los fármacos de inmunosupresión se dividen en aquellos utilizados como «terapia de inducción» y aquellos que se utilizan de forma crónica para mantener la inmunosupresión a largo plazo o «terapia de mantenimiento».

Terapia de inducción

Actualmente disponemos de: 1) basiliximab, que es un anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido contra el receptor de la interleucina 2; 2) timoglobulina, es un anticuerpo policlonal elaborado con extracto de timo que se inyecta a conejos, de donde se obtiene y después se purifica; 3) alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra la proteína CD52 que se encuentra en la superficie de los linfocitos T y B. Con la timoglobulina y el alemtuzumab se produce una linfopenia prolongada en la subpoblación de linfocitos CD4, además de afectar otras líneas celulares, que comienzan desde el primer día de su aplicación y puede persistir suprimida por años, lo cual hace más susceptibles a quien los recibe para desarrollar infecciones.⁴ Por este motivo, la mayoría de grupos de trasplantes que mantienen actividad a pesar de la pandemia, evitan el uso de timoglobulina y alemtuzumab como terapias de inducción y en el tratamiento de rechazos celulares o sugieren tener precaución.¹

Terapia de mantenimiento

Los esquemas de mantenimiento en trasplante renal, generalmente combinan tres medicamentos con diferente mecanismo de acción. La mayoría de ellos usan prednisona (excepto los esquemas libres de esteroides) combinado con otros dos medicamentos de grupos diferentes. El mejor esquema de prevención de rechazo agudo y por ende, el más utilizado en el mundo es: ta-

crolimus, micofenolato de mofetilo/ácido micofenólico y prednisona.⁵ Sin embargo, los esquemas a base de belatacept ofrecen mejor función renal a largo plazo y mejor sobrevida del injerto a pesar de que pudieran tener mayor tasa de rechazo en el primer año.⁶ En los últimos años se ha demostrado que cualquier esquema con uso de inhibidores mTOR está asociado a mayor mortalidad y menor sobrevida del injerto, por lo que sólo se recomiendan en casos muy especiales.⁷

Respecto al manejo de inmunosupresión de mantenimiento durante la infección por SARS-CoV-2 ha sido muy heterogéneo, se realiza principalmente basado en opinión de expertos y traslapando la conducta que se toma frente a infecciones sistémicas graves.^{1,8-11} Al inicio y ante la incertidumbre de cómo se comportaría en inmunosuprimidos, se llegó a suspender tanto el inhibidor de calcineurina como el antiproliferativo, pero pronto surgieron propuestas basadas en la gravedad de la enfermedad como el esquema que utilizamos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», que se muestra en la *Figura 1*.^{10,12}

El manejo de infecciones como virus BK, CMV, SARS-CoV, MERS, entre otros, nos han mostrado el beneficio de tener como primer paso la suspensión del antiproliferativo en casos moderados a graves, manteniendo el inhibidor de calcineurina, logrando reducir el número de rechazos comparado a la interrupción del inhibidor de calcineurina manteniendo el antiproliferativo.¹ Pereira et al.¹³ reportaron a 90 pacientes con trasplante de órgano sólido con COVID-19 en dos centros en Nueva York. El abordaje general fue disminuir o suspender los antiproliferativos mientras que la disminución de los otros agentes fue menos uniforme. El 76% se hospitalizaron, y de éstos, el 88% suspendieron los antiproliferativos, 18% inhibidores de calcineurina y 7% esteroides. La mortalidad global fue del 18% pero de los pacientes en terapia intensiva fue del 54%.

Por otro lado, ciclosporina y tacrolimus inhiben la replicación *in vitro* del virus de hepatitis C (no *in vivo*) y del SARS-CoV, además de que ciclosporina es útil en el tratamiento de la linfohistiocitosis hemofagocítica cuya producción de citocinas es similar al síndrome de liberación de citocinas por COVID-19, de tal manera que la ciclosporina y el tacrolimus en dosis terapéuticas podrían inhibir la liberación de citocinas por COVID-19.¹⁴ Claro que en casos graves, con ventilación mecánica donde la presencia o el riesgo de coinfección bacteriana o micótica es alto, se deben suspender ambos, manteniendo sólo con esteroides hasta que se estabilice el paciente o se controle el foco infeccioso secundario.

El belatacept, en un primer reporte de caso, se pensó que su uso podría tener un efecto mitigador de la respuesta inflamatoria de COVID-19 por su comportamiento benigno,¹⁵ sin embargo, poco después otro caso tuvo un comportamiento agresivo que descarta cualquier efecto protector.¹⁶

Dentro de los efectos adversos a nivel pulmonar de los inhibidores mTor (sirolimus y everolimus), están: neumonitis inducida por la droga y también neumopatía intersticial, por lo que se ha sugerido cambiarlos por inhibidor de calcineurina.¹⁷

Los esquemas libres de esteroide tampoco han mostrado algún beneficio.¹⁸ Cabe señalar que en aquellos que toman esteroides de mantenimiento (habitualmente 5 mg de prednisona al día), se sugiere doblar la dosis de esteroide para evitar supresión adrenal en aquellos que requieren hospitalización.¹² Si bien más adelante se hablará de los efectos favorables del uso de dosis altas de dexametasona en manejo de COVID-19 en población no trasplantada, en el contexto de trasplantes no se sugiere hasta el momento dosis altas de esteroides por el temor a mayor replicación viral

y sobreinfecciones,¹² sin embargo, estas sugerencias fueron hechas previo a la nueva evidencia de la utilidad de dexametasona.

Manejo del rechazo agudo en el contexto de COVID-19

La reducción de inmunosupresión en los pacientes con COVID-19 lo pone en riesgo de desarrollar eventos de rechazo agudo o puede ser que aquellos con rechazo adquieran COVID-19, por ello, el manejo de la inmunosupresión debe valorarse caso por caso basado en su gravedad (*Figura 1*).^{10,12} El tratamiento de un rechazo en el contexto de COVID-19 también es un reto. Las dosis altas de esteroides en COVID-19 no habían mostrado utilidad y se temía su uso por el riesgo de incrementar la replicación del virus y potenciales eventos adversos como psicosis esteroidea, diabetes esteroidea, necrosis avascular de cadera, entre otros efectos adversos,¹⁹ aunque evidencia reciente señala el beneficio de dexametasona, lo cual se convierte en una buena opción, sólo cuidando el riesgo de sobreinfecciones bacterianas o

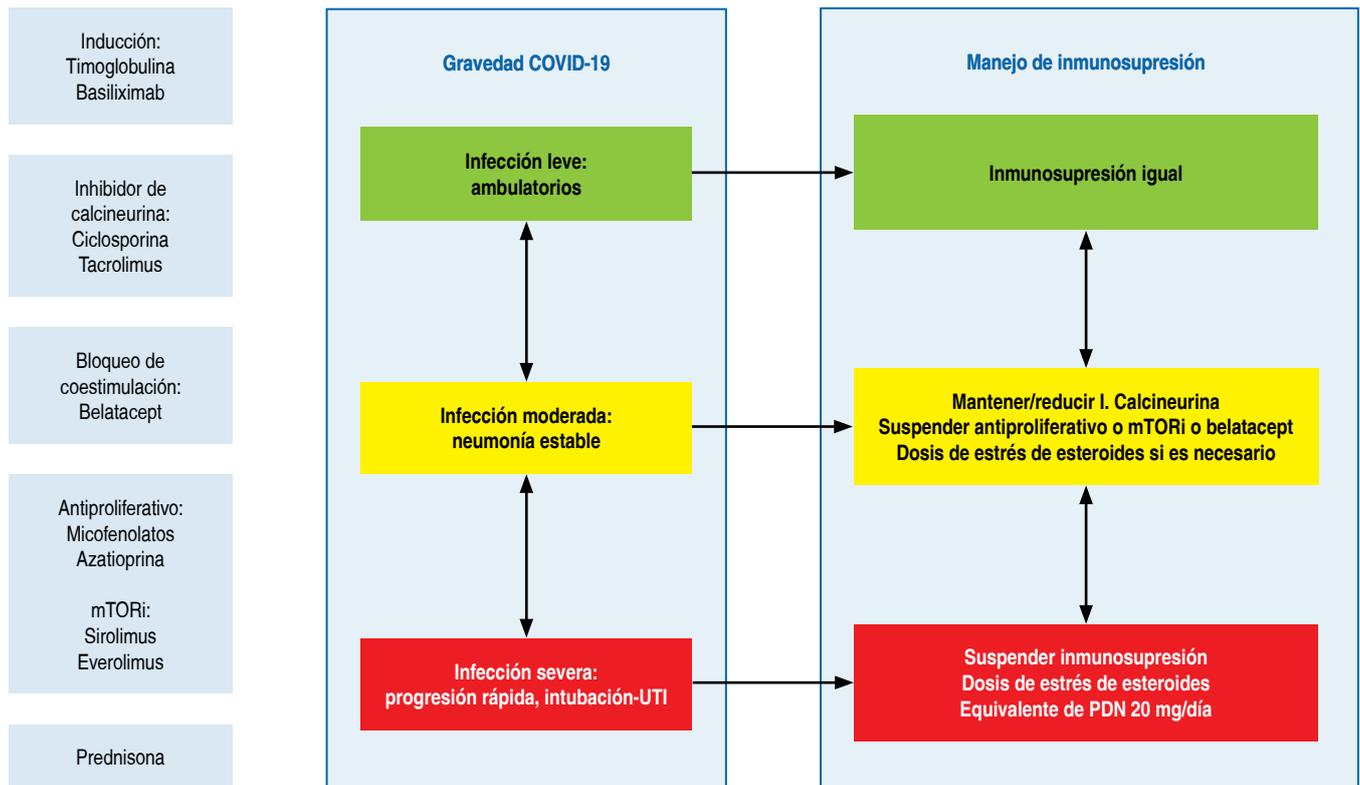


Figura 1: Manejo de inmunosupresión acorde al escenario clínico.

micóticas. Si no responde a esteroides en el caso de rechazo celular, la sugerencia sería tratar de ajustar la inmunosupresión de base si la gravedad del caso lo permite, dado que el uso de timoglobulina se debe evitar. En el caso de rechazo humoral, se puede utilizar inmunoglobulina humana, que en reporte de series de casos ha demostrado potencial utilidad en COVID-19, así como previamente lo había mostrado en caso de MERS-CoV y SARS-CoV.^{12,20,21} El uso de plasmaféresis no pareciera tener impacto deletéreo siempre que la condición del paciente lo permita e incluso removería citocinas inflamatorias. Otras herramientas terapéuticas como rituximab no se sugieren por la depleción de linfocitos B y se desconoce el impacto del uso de inhibidor de proteosomas, eculizumab e IdeS. Podría utilizarse tocilizumab cuyo uso se ha propuesto para manejo de rechazo crónico mediado por anticuerpos²² y se ha utilizado con éxito en pacientes trasplantados con COVID-19.^{23,24}

II. Tratamientos propuestos para manejo de COVID-19

Cloroquina (CLQ)/hidroxicloroquina (HCQ) con o sin azitromicina

La cloroquina y la hidroxicloroquina se han utilizado por muchos años de manera efectiva para tratamiento del paludismo (malaria) y como adyuvante en enfermedades reumáticas como lupus y artritis reumatoide. Su uso en COVID-19 se debe a que en estudios experimentales se observó que inhibe la acidificación del endosoma requerido para la fusión del virus con la célula huésped, inhibe la fusión del autofagosoma-lisosoma e inactiva enzimas que el virus requiere para su replicación. Por otro lado, la azitromicina es un antibiótico macrólido utilizado en combinación con antimaláricos para el tratamiento de COVID-19.²⁵

Los estudios clínicos son controversiales. Un estudio abierto, no aleatorizado, con 42 pacientes, aunque después de excluir 6, se analizaron sólo 36 (20 tratados con HCQ y 16 controles), mostró reducción de la carga viral en pacientes que recibieron hidroxicloroquina (600 mg/día durante 10 días), dicha reducción fue mayor en cinco de seis casos que además recibieron azitromicina, sin embargo, no se analizó el impacto clínico y el seguimiento fue muy corto.²⁶

Otro estudio de 181 pacientes con COVID-19 y neumonía (84 recibieron HCQ dentro de las 48 horas de su ingreso, ocho adicionales la recibieron después de 48 horas y 89 controles), no demostró diferencia

en ingresos a terapia intensiva o muerte dentro de los siete días de seguimiento.²⁷

En un estudio brasileño, doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, comparó dos dosis de CLQ en adición a ceftriaxona o azitromicina, pero el reclutamiento se detuvo prematuramente debido a que en el grupo de dosis altas de CLQ (650 mg c/12 horas por 10 días) el 18.9% de los casos desarrolló prolongación del QT y el 2.7% presentó taquicardia ventricular, con tendencia a mayor mortalidad que el grupo de dosis bajas (450 mg c/12 horas por 10 días).²⁸

Múltiples estudios se están llevando a cabo en diferentes países en diferentes escenarios y estadios de la enfermedad. Sin embargo, debemos ser cautos con su uso ya que los antimaláricos en sobredosis (sobre todo en el contexto de enfermedad renal) pueden ocasionar alteración en las enzimas hepáticas, anemia hemolítica, hipotensión, hipocalemia, prolongación del QRS y QT, bloqueo AV, arritmias y coma, que pueden ser potencializados por la azitromicina; en niños tienen una brecha terapéutica estrecha y la ingesta accidental de una sola dosis de adulto puede tener toxicidad importante.²⁵

Remdesivir

El remdesivir es un antiviral de amplio espectro, desarrollado en 2017 por *Gilead Sciences* para el tratamiento de la infección por el virus Ébola. Es una prodroga, análogo de adenosina, que afecta la correcta replicación del ARN viral y a su vez inhibe la ARN polimerasa-ARN dependiente del virus, cuya función sería identificar y corregir estos errores en la replicación de la cadena de ARN, errores que al no corregirse, causan una disminución en la producción de ARN viral. El remdesivir demostró eficacia *in vitro* para inhibir el crecimiento del virus del Ébola y otros coronavirus como SARS-CoV y el MERS-CoV; posteriormente, en estudios en ratones fue útil para tratar la infección por MERS-CoV y en modelos de monos Rhesus con enfermedad por virus del Ébola y SARS-CoV-2, así como para prevenir la infección por MERS-CoV en monos Rhesus. Sin embargo, no pudo demostrar utilidad en un ensayo clínico controlado para enfermedad de Ébola.²⁹ Por otro lado, el *Wuhan Virus Research Institute* realizó experimentos *in vitro* de remdesivir en COVID-19 con células humanas de epitelio respiratorio y encontró que el remdesivir fue el agente antiviral con acción más potente y rápida, con un efecto inhibitorio del virus dosis dependiente, ubicándolo como el mejor candidato para su uso clínico.^{30,31}

Por lo anterior y ante la ausencia de un tratamiento específico, el remdesivir se comenzó a utilizar de ma-

Tabla 1: Concentrado de los estudios del uso de tocilizumab para tratamiento de COVID-19.

Autor	Estudio/lugar	Población	COVID gravedad	Intervención	Resultados
CORIMUNO-TOCI trial Press release. NCT04331808 Sciascia et al. ⁵⁷	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado; Francia Prospectivo, Italia	n = 65 (tocilizumab) vs 64 control; 7 centros n = 63, edad promedio 62.6 años	Moderado-severo Severo	Tocilizumab 8 mg/kg día 1, segunda dosis variable Tocilizumab 8 mg/kg IV o 324 mg SC día 1, segunda dosis sólo en 52	Datos preliminares muestran menor mortalidad con tocilizumab Mortalidad 11%, resolución fiebre, disminución PCR, ferritina, dímero D, PaO ₂ /FIO ₂ ; sin efectos adversos
Xu et al. ⁵⁸	Retrospectivo, China	n = 21, edad promedio 57 años	19% severo, IL6 promedio: 132 pg/mL	Tocilizumab 400 mg, dosis única	Mortalidad 0%, hospitalizados 10%, alta 90%
Luo et al. ⁵⁹	Retrospectivo, China	n = 15, edad promedio 73 años	47% severo, IL6 promedio: 111 pg/mL	Tocilizumab 80-600 mg; dosis promedio 1.47 mg/kg	Mortalidad 20%, hospitalizados 80%
Toniati et al. ⁶⁰	Prospectivo, Italia	n = 100, edad promedio 62 años	100% severo, con ventilación mecánica	Tocilizumab 8 mg/kg dos dosis separadas por 12 horas	Mejoría a 10 días 77%, mortalidad 20%, complicaciones: choque séptico/muerte: 2 pacientes, perforación gastrointestinal: un caso

nera compasiva para el tratamiento de COVID-19.³² Algunas series de casos mostraron aparente beneficio con su uso.^{32,33} Sin embargo, un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en China con 239 pacientes (con una relación 2:1, 158 con remdesivir y 79 con placebo) con COVID-19 en estado grave, mostró reducción en los días para alcanzar mejoría pero sin alcanzar diferencia estadística, al igual que no hubo diferencia en mortalidad.³⁴ Recientemente, se dio a conocer los resultados de un ensayo clínico, multicéntrico, que incluyó 1,063 pacientes con COVID-19 considerado grave, que mostró un menor tiempo para la recuperación comparado con el grupo placebo (11 vs 15 días), con una ligera reducción en mortalidad (8 vs 11.6%), aunque esta no alcanzó significancia estadística ($p = 0.059$). Los efectos secundarios más frecuentes son rash, diarrea, hipotensión e incremento de enzimas hepáticas. Queda claro la desesperación por tener una herramienta terapéutica, ya que con estos resultados tan limitados, la FDA emitió una autorización de emergencia el 01 de mayo de 2020, para su uso en pacientes con COVID-19 grave.

Favipiravir

Favipiravir es un análogo nucleósido, inhibidor potente y selectivo de la ARN polimerasa viral.³⁵ Si bien favipiravir fue aprobado para el tratamiento de influenza en Japón

desde 2014, también inhibe la replicación de otros virus ARN por lo que fue utilizado para el tratamiento del Ébola.³⁶ En marzo de 2020 fue aprobado como el primer antiviral anti-COVID-19 en China, siendo la dosis recomendada en China de 1200 mg BID el día 1 y 400 mg BID los días 2-5 vía oral. El efecto secundario serio del favipiravir es la teratogenicidad, por otro lado se han reportado anomalías en enzimas hepáticas, síntomas psiquiátricos, gastrointestinales y elevación de ácido úrico.³⁷

Actualmente existen varios estudios controlados en curso, principalmente combinado con otros agentes; algunos resultados iniciales demuestran que podría ser un antiviral prometedor. Cai et al.³⁷ compararon favipiravir (1,600 mg BID/día 1 y 600 mg BID días 2-14) vs lopinavir/ritonavir (400/100 mg bid) en adición a interferón- α 1b (60 mg BID/día), encontrando que favipiravir se asoció a un menor tiempo de aclaramiento del virus (4 vs 11 días, $p < 0.001$) y una mejoría significativa de la imagen de tórax (91.43 vs 62.22%, $p = 0.004$). Por otro lado, Chen et al.³⁸ compararon favipiravir (1,600 mg BID día 1 y 600 mg BID días 2-14) vs arbidol (200 mg TID/día) no encontrando diferencias en la tasa de recuperación clínica al día 7 con 71/116 pacientes vs 62/120 pacientes, $p=0.1396$; pero Favipiravir se asoció a menor tiempo para aliviar fiebre y tos. En ambos estudios se excluyeron a pacientes con COVID-19 severo.

Un área todavía incierta es el uso de este antiviral en pacientes críticamente enfermos, Irie et al.³⁹ repor-

taron datos farmacocinéticos en siete pacientes críticamente enfermos que recibieron el medicamento (1,600 mg BID día 1, 600 mg BID días 2-5) encontrando que la mayoría de las mediciones tenían concentraciones con niveles por debajo del límite de la cuantificación lo que genera preocupación y ahonda en la necesidad de estudios en este grupo de pacientes.

Lopinavir/ritonavir (Kaletra)

Lopinavir es un inhibidor de proteasa para VIH, tiene pobre biodisponibilidad y vida media corta. Por otro lado, ritonavir es un inhibidor de citocromo CYP3A4, el cual inhibe el metabolismo de lopinavir. La combinación lopinavir/ritonavir incrementa significativamente la biodisponibilidad del lopinavir e incrementa su efecto antiviral *in vivo*.⁴⁰

Previamente, Kaletra fue aprobada por la FDA para el tratamiento del VIH desde el año 2000 y fue utilizado en el brote de SARS-CoV en 2003.⁴¹ Chan et al.⁴² demostraron una disminución en la mortalidad en el grupo que recibió lopinavir/ritonavir en comparación a un grupo control 2.3 vs 15.6%, así mismo demostraron que la eficacia del medicamento se logra mejor cuando se administra en la fase temprana de la infección por coronavirus. Por los antecedentes con brotes de coronavirus previos, lopinavir/ritonavir se utilizó en la infección por SARS-CoV-2 en China a dosis de 400 mg/100 mg BID por 10 días.⁴³

Cao et al.⁴⁴ desarrollaron un estudio aleatorizado con 199 pacientes con COVID-19 severo en Wuhan/China, se evidenció que el grupo de lopinavir/ritonavir falló para demostrar beneficio clínico en el tiempo de recuperación y en la mortalidad. Interesantemente hay reportes que indican que la farmacodinamia de lopinavir/ritonavir no permitiría alcanzar concentraciones séricas capaces de inhibir el SARS-CoV-2.⁴⁵ Por otra parte, Hung et al.⁴⁶ realizaron un estudio multicéntrico, con 127 pacientes con COVID-19 leve a moderado y mostraron que el tratamiento de triple combinación de Interferón beta 1b, lopinavir/ritonavir y ribavirina es superior al tratamiento con lopinavir/ritonavir solo, en aliviar síntomas y disminuir la duración de la carga viral y estancia hospitalaria. Por todo lo anterior todavía faltan estudios que demuestren efectividad de este medicamento para el tratamiento de COVID-19.

Ribavirina

Ribavirina es un análogo nucleósido (de guanósina), aprobado por la FDA para tratar varias infecciones virales como el virus de hepatitis C, virus sincitial res-

piratorio y algunas fiebres hemorrágicas virales. Si bien existe evidencia controversial de su efecto contra MERS,⁴⁷ en China se inició su uso como tratamiento para COVID-19, combinado con interferón o lopinavir/ritonavir a dosis de 500 mg IV 2-3 veces/día por 10 días.⁴⁸ El riesgo de toxicidad *in vivo* (principalmente anemia hemolítica y leucopenia) originó que algunos equipos médicos detuvieran su uso. Contrario a esto, y como ya se comentó, Hung et al.⁴⁶ realizaron un estudio en 127 pacientes con COVID-19 leve a moderado, comparando: lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID + ribavirina 400 mg BID + interferon beta1b 8 millones UI cada 48 horas vs lopinavir/ritonavir. El grupo con tratamiento combinado fue superior en aliviar síntomas y acortar la duración de viremia y estancia hospitalaria. Sólo se reportaron náuseas y diarrea como efectos secundarios en ambos grupos; lo cual demuestra que todavía faltan estudios controlados que demuestren la utilidad de este medicamento.

Umifenovir (Arbidol)

Arbidol es una droga antiviral no nucleósido que inhibe la fusión de la membrana viral con el endosoma. Puede inhibir una variedad de virus como virus influenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus, virus de hepatitis C y SARS-CoV.⁴⁹ Se ha utilizado sólo o en combinación para tratamiento de COVID-19 con resultados no satisfactorios.^{38,50}

Interferón

Interferones α/β tipo I, son una familia de citocinas con propiedades antivirales de amplio espectro; inhiben la replicación de virus ADN y ARN a diferentes estadios de su ciclo replicativo y activan poblaciones del sistema inmune para limpiar la infección viral.⁵¹ Fueron utilizados en otras infecciones por coronavirus con enfermedad severa y no demostraron beneficio y la presencia de efectos secundarios tóxicos hacen revalorar su uso en pacientes graves.⁴⁷ Zhou et al.⁵² estudiaron a 77 pacientes con COVID-19 moderado a los cuales se les trató con interferón alfa-2b vs interferón alfa-2b + umifenovir vs umifenovir. Encontraron que los grupos tratados con interferón que la carga viral se negativizó más rápido y la inflamación sistémica se redujo más rápido que el grupo con umifenovir solo. Sin embargo estos grupo fueron más jóvenes y con menos comorbilidades por lo que sus resultados deben ser tomados con precaución. Adicionalmente, en trasplantes incrementa el riesgo de rechazo.

Inhibidores IL-6 e IL-1

La infección por SARS-CoV-2 en sus formas severas, desarrolla síndrome de liberación de citocinas (tormenta de citocinas) que se caracteriza por niveles elevados de citocinas inflamatorias, entre estas importantemente IL-6 e IL-1, así como IL-10 y TFN- α .⁵³ Al igual que para los inhibidores de IL-1, la evidencia no es contundente para estar a favor o en contra del uso de inhibidores de IL-6,⁵⁴ los cuales actúan uniéndose

dose al receptor de IL-6 como tocilizumab y sarilumab, o uniéndose directamente a la IL-6 como siltuximab.⁵⁵

Tocilizumab. Es un anticuerpo monoclonal humanizado (subtipo IgG1) contra el receptor de IL-6, utilizado para el tratamiento de artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes, así como utilizado para tratar síndrome de liberación de citocinas causado por inmunoterapia. Actualmente emergió como alternativa terapéutica para la tormenta de citocinas en pacientes con COVID-19.⁵⁶

Tabla 2: Resumen de los estudios del uso de plasma de convalecientes para tratamiento de COVID-19.

Autor	Estudio/lugar	Población	Severidad COVID-19	Intervención	Resultados
Li et al. ⁷⁹	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado, multicéntrico. Wuham, China	n = 52 (plasma) vs 51 (control) 7 centros Edad promedio 70 años	- Severo (distrés respiratorio, hipoxemia) - Riesgo de muerte (ventilación mecánica, choque)	Plasma convaleciente vs tratamiento estándar Plasma convaleciente vs tratamiento estándar Plasma: ABO compatible Títulos de IgG > 1:640 de Anticuerpos anti-spike Cantidad: 200 mL	Desenlace primario (mejoría clínica dentro de 28 días): 51.9%(plasma) vs 43.1% (control), HR 1.4 (IC95% 0.79-2.49), p = 0.26 Secundario: mortalidad a 28 días: 15.7 vs 24%; OR 0.65 (IC95% 0.29-1.46), p = 0.30 PCR negativa a 72 horas: 87.2 vs 37.5% p < 0.01 Estudio que terminó de forma temprana porque la pandemia se controló en la región
Liu et al. ⁸⁰	Casos y controles. Retrospectivo Mount Sinai Hospital, USA	n = 39 (plasma) vs 156 (control), pareo 1:4 Edad promedio 55 años	87% con oxígeno suplementario, 10% con ventilación mecánica	Plasma: ABO compatible Títulos de IgG>1:320 de anticuerpos anti-spike Cantidad: 2 unidades	Agravamiento al día 14: 18% vs 24% (p = 0.17) Mortalidad al mes: 13 vs 24% (p = 0.04) Mejoría en sobrevida en no intubados HR 0.19; p = 0.015 Mejoría en sobrevida en intubados HR 1.24; p = 0.752 Alta al mes: 72 vs 67%
Salazar et al. ⁸¹	Serie de casos Houston Methodist Hospital, USA	n = 25	- Severo - Riesgo de muerte	Plasma convaleciente	Desenlace primario: seguridad: sin efectos adversos Secundario: estatus clínico al día 14: 76% con mejoría, 11/25 alta médica
Olivares-Gazca et al. ⁸²	Serie de casos México	n = 10	- Severo	Plasma convaleciente	Mejoría clínica 6/6 Extubación 3/5 Alta hospitalaria 6/10 Mortalidad 2/10 Sin efectos secundarios a 24 días 10/10
Ye et al. ⁸³	Serie de casos China	n = 6	- Severo	Plasma ABO compatible	Resolución de patología pulmonar 5/6 px Incremento en títulos de anticuerpos 2/6 px PCR negativa a 72 horas 3/6 Mortalidad 5/6
Zeng et al. ⁸⁴	Serie de casos China	n = 6	- Severo	Plasma ABO compatible	

La dosis recomendada de tocilizumab es 8 mg/kg dosis única, sin exceder 800 mg, esta dosis se puede repetir 12 horas posterior si no hay mejoría clínica. Los efectos secundarios son: reacciones asociadas a la infusión, perforación gastrointestinal, hepatotoxicidad, reacción por hipersensibilidad. Su uso puede incrementar el metabolismo de drogas que son sustratos CYP 450 y este efecto persistir por semanas después de la terapia.⁵⁴

Como se describe en la *Tabla 1*, no existen estudios aleatorizados concluidos que demuestren el efecto positivo del tocilizumab, los resultados preliminares (aun no publicados) de un estudio aleatorizado en Francia (*ClinicalTrials.gov* NCT04331808) muestran que la mortalidad en el grupo de tocilizumab fue menor que el grupo control. El resto de estudios sugieren que tocilizumab podría ser un tratamiento efectivo en pacientes con COVID-19 severo, puesto que se evidencia una mejoría clínica posterior a su administración aunque queda duda si los pacientes habrían mejorado por el soporte incluso sin recibir el medicamento.⁵⁷⁻⁶⁰

Sarilumab. Es otro anticuerpo monoclonal IgG1 que bloquea el receptor de IL-6. Está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide mas no para el síndrome de liberación de citocinas. Un reporte inicial de ocho casos, reportó mejoría y egreso más temprano en siete de ocho pacientes con COVID-19.⁶¹ Un estudio abierto comparó 28 pacientes tratados con sarilumab 400 mg contra 28 pacientes con el estándar de cuidado, sin encontrar diferencias en recuperación (61 vs 64%, $p = ns$) y mortalidad (7 vs 18%, $p = ns$).⁶²

Actualmente se lleva a cabo un estudio Fase2 (*ClinicalTrials.gov* NCT04315298) donde se aleatorizó a recibir 400 mg, 200 mg o placebo. El reporte preliminar muestra una mortalidad de 28% vs 46% vs 55%, pero debemos esperar los resultados finales. Los efectos secundarios del medicamento reportados son neutropenia, trombocitopenia, reacción a la transfusión y procesos infecciosos. Debe recordarse que al realizar el bloqueo de receptores IL-6 también se bloquea la respuesta ante un proceso infeccioso y se pueden evidenciar reactivaciones de infecciones crónicas como tuberculosis por ejemplo.

Siltuximab. Es un anticuerpo monoclonal quimérico que se une directamente a IL-6 y evita su unión a su receptor ya sea soluble o de membrana, evitando la activación de la vía de las quinasas Janus. Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Castleman. Es el de vida media más larga, de 16.3 ± 4.2 días, por lo que una sola dosis podría ser suficien-

te en COVID-19. Los eventos adversos más comunes son hipertensión (13%), fatiga (8%), náusea (7%), neutropenia (7%) y vómito (5%). También disminuye la actividad del citocromo P450.^{55,63}

Anakinra. Es un antagonista recombinante del receptor de interleucina-1 humano, aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal. En un estudio retrospectivo de 29 pacientes con COVID-19, aquellos con anakinra en combinación con el tratamiento estándar tuvieron una mejoría respiratoria más rápida en comparación con 16 pacientes que recibieron sólo terapia estándar (72 y 50%, respectivamente).⁶⁴

Esteroides

Actualmente, las guías de tratamiento recomiendan el uso de dexametasona en pacientes con COVID-19 que se encuentran bajo ventilación mecánica o con oxígeno suplementario a dosis de 6 mg/kg hasta por 10 días.⁵⁴

Si bien los esteroides han sido ampliamente utilizado a enfermedades como SARS, MERS e influenza severa, la evidencia que respalda su uso es débil y contradictoria. En SARS y MERS puede retrasar el aclaramiento viral, además de las complicaciones asociadas a su uso, sin diferencia en mortalidad,^{65,66} y en neumonía por influenza se asoció con mayor mortalidad.⁶⁷

Desde el inicio de la pandemia, el uso de esteroides fue hasta en el 45% de los pacientes.⁶⁸ Pequeñas cohortes retrospectivas demostraron una reducción rápida de la hipoxia, reducción de los requerimientos de la ventilación mecánica y reducción en la transferencia a una unidad de terapia intensiva.⁶⁹ Otros estudios en cambio, reportaron un incremento en el riesgo de disfunción multiorgánica y por ende sin beneficio en mortalidad.⁷⁰

El estudio RECOVERY,⁷¹ multicéntrico, aleatorizado, donde 2,104 pacientes recibieron dexametasona y 4,321 recibieron cuidado estándar, la mortalidad global a 28 días fue del 21.6% (dexametasona) vs 24.6% (control), $p \leq 0.01$; la mortalidad fue menor en los pacientes que requerían ventilación mecánica (29 vs 40.7%) y en los pacientes con oxígeno suplementario (21.5 vs 25%) y no encontró beneficio en los pacientes que no requerían oxígeno suplementario. Es de resaltar que remdesivir no fue parte del tratamiento por lo que no se sabe el efecto de administrar ambas terapias.

Tabla 3: Guías de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) para el tratamiento de COVID-19*.⁵⁴

Medicamentos	
Antivirales	
Remdesivir	<ul style="list-style-type: none"> COVID-19 severo: en lugares donde remdesivir está limitado, debe ser priorizado para pacientes que requieren oxígeno suplementario pero que no están bajo ventilación mecánica. Tiempo: cinco días (B) COVID-19 leve a moderado: evidencia insuficiente para dar recomendación a favor o en contra de su uso
Cloroquina o hidroxiclороquina	<ul style="list-style-type: none"> No se recomienda su uso, excepto en ensayos clínicos (AIII) No se recomienda el uso de altas dosis de cloroquina (A)
Otros antivirales	<p>No se recomienda el uso de los siguientes antivirales, excepto en ensayos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hidroxiclороquina/azitromicina (AIII) por riesgo potencial de toxicidad Lopinavir/ritonavir u otros inhibidores de proteasa de uso para VIH (AIII), por farmacodinamia desfavorable y porque los estudios no han mostrado beneficio clínico
Inmunomoduladores	
Productos derivados de la sangre	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia insuficiente para recomendar a favor o en contra del uso de: <ul style="list-style-type: none"> Plasma convaleciente Inmunoglobulinas SARS-CoV-2 No se recomienda el uso de lo siguiente, excepto en ensayos clínicos: <ul style="list-style-type: none"> Células madre mesenquimatosas (AIII) Inmunoglobulina (IVIG) no específica para SARS-CoV-2 (AIII)
Dexametasona	<ul style="list-style-type: none"> Se recomienda el uso de dexametasona (6mg/día hasta por 10 días) en pacientes con ventilación mecánica (A) y en pacientes con oxígeno suplementario (B) No se recomienda el uso de dexametasona en pacientes sin oxígeno suplementario (A)
Otros inmunomoduladores	<ul style="list-style-type: none"> Evidencia insuficiente para recomendar a favor o en contra del uso de: <ul style="list-style-type: none"> Inhibidor IL-1 Inhibidor IL-6 Interferon-beta No se recomienda el uso de lo siguiente, excepto en ensayos clínicos: <ul style="list-style-type: none"> Interferones (alfa o beta) para COVID-19 severo o críticamente enfermos (AIII) Inhibidores de Bruton tirosincinasa, Inhibidores Janus cinasa (AIII)

Recomendaciones: A = fuerte, B = Moderada, C = Opcional.

I: Uno o más estudios controlados aleatorizados, II: Uno o más estudios bien diseñados, no aleatorizados o cohortes observacionales, III: Opinión de expertos

*Actualización 17 julio 2020.

Inmunoglobulinas SARS-CoV-2 no específicas

IVIG se utiliza para tratar una variedad de enfermedades inflamatorias, autoinmunes, infecciosas y virales. Modula la respuesta inmune vía múltiples mecanismos incluyendo el bloqueo de varias citocinas proinflamatorias.⁷² Los efectos secundarios son cefalea, mialgias, artralgias, fiebre, fatiga, rash, náusea, vómitos, eritema, hipo/hipertensión, taquicardia y sobrecarga de volumen.

Sakoulas G et al,⁷³ desarrollaron un pequeño estudio aleatorizado en pacientes con COVID-19 grave; 16 pacientes recibieron IVIG (0.5 g/kg/día *3 con metilprednisolona 40 mg) vs 17 con cuidado estándar. Encontraron que IVIG mejoró la hipoxia y redujo la estancia hospitalaria (11 vs 19 días) y progresión a ventilación mecánica (2/14 vs 7/12).

Por otro lado, Shao et al,⁷⁴ reportaron que la aplicación de IVIG (n = 174) no repercutió en la mortalidad a 28 y 60 días en pacientes con COVID-19 vs sólo manejo estándar (n = 151), pero al realizar un subanálisis de los pacientes con COVID-19 severo encontraron que podría existir un beneficio en mortalidad a 28 días, y disminución de la respuesta inflamatoria, así mismo que la aplicación temprana (< 7 días) tendría mayor efecto que la aplicación tardía.

Plasma convaleciente

El plasma convaleciente ha sido utilizado en el tratamiento de neumonías virales desde inicios del siglo XX. Por ejemplo, existen reportes de su uso durante la influenza española,⁷⁵ así como para SARS-CoV en

2003 con evidencia de beneficio si se aplicaba dentro de los 14 días del inicio de los síntomas.⁷⁶

El plasma convaleciente se refiere a plasma obtenido de pacientes recientemente recuperados de la infección viral, el cual se espera que contenga niveles elevados de anticuerpos policlonales contra el virus. El mecanismo de acción principal es reducción de la viremia (inmunidad pasiva)⁷⁷ y modificación de la respuesta inflamatoria (inmunidad activa). Habrá mayor nivel de anticuerpos neutralizantes a menor tiempo desde el inicio de los síntomas, menor edad y mayor severidad de la enfermedad.⁷⁸ Los estándares y métodos para la medición de los anticuerpos neutralizantes no han sido establecidos. La variabilidad en el nivel de anticuerpos del plasma convaleciente puede tener un impacto en la eficacia del tratamiento.

Actualmente, las guías de tratamiento para COVID-19 indican que la evidencia existente no es contundente para tomar una postura a favor o en contra del uso de plasma convaleciente.⁵⁴ Li et al,⁷⁹ en un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, la aplicación de plasma convaleciente a un grupo de pacientes con SARS-CoV-2 severo, logró un mayor porcentaje de pacientes con mejoría clínica, disminuyó la mortalidad y mejoró el porcentaje de negativización de PCR a las 72 horas, pero sin lograr significancia estadística. El estudio terminó anticipadamente porque la situación de la pandemia mejoró en la región, esto condicionó que no reclutaran la población deseada. Resultados similares fueron reportados por Liu et al,⁸⁰ en el Hospital Mount Sinai de Nueva York. En la *Tabla 2* se muestran otras series de casos que demuestran que el efecto benéfico del plasma convaleciente no es contundente como para su recomendación.⁸¹⁻⁸⁴

Los riesgos de la aplicación del plasma convaleciente son muy poco comunes; el análisis de seguridad de los primeros 5,000 pacientes del Programa Nacional de Acceso Expandido a plasma convaleciente de Estados Unidos reporta eventos adversos serios en < 1%, dentro de los cuales se reportaron sobrecarga asociada a la transfusión, lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión y reacciones alérgicas severas.⁸⁵

Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor AT1

Al inicio de la epidemia los estudios descriptivos, sin uso de controles, mostraron un mayor uso de medicamentos que afectan el eje renina-angiotensina-aldosterona en el grupo de pacientes que requerían hospitalización por COVID-19 o en los que tenían cuadros

más graves. Se adjudicó a que el virus usa la ACE2 como receptor para su ingreso a las células humanas. Sin embargo, recientemente se publicaron 3 estudios observacionales, en uno realizado en Italia, Giuseppe Mancia y colaboradores⁸⁶ incluyeron 6,732 casos de COVID-19 y 30,759 controles sin COVID-19 de las mismas comunidades; en el segundo de Nueva York, Harmony R. Reynolds y colaboradores⁸⁷ evaluaron 12,594 casos de COVID-19; y en el tercero, multicéntrico, con hospitales de 3 continentes, Mandeep R Mehta⁸⁸ y colaboradores analizaron 8,910 pacientes con COVID-19; en los tres estudios se tuvo el mismo resultado, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los bloqueadores del receptor AT1 no tienen asociación con el desarrollar COVID-19 o con su evolución. Es la enfermedad cardiovascular la que en todo caso se asocia con mal pronóstico. Estos mismos resultados se corroboran en tres metaanálisis recientes.⁸⁹⁻⁹¹

ACE2 como blanco terapéutico

Como se menciona en un capítulo previo, el SARS-CoV y el SARS-CoV-2 invaden la célula del huésped por la unión de la proteína glucosilada S (S de spike) del virus con la enzima convertidora de angiotensina humana tipo 2 (ACE2), paso crucial en el desarrollo de la infección viral. Esta unión causa regulación a la baja de la expresión de ACE2, así, su deficiencia y regulación alterada, son mecanismos patogénicos propuestos de la progresión del daño pulmonar.⁹² El interferir en esta unión de la ACE2 con la proteína S viral es atractiva desde el punto de vista terapéutico y para ello se ha desarrollado el APN01 (ACE2 humano recombinante; NCT00886353), que se encuentra en evaluación en estudios fase III por Apeiron Biologics, para el tratamiento de COVID-19.⁹³

Otro enfoque es utilizar ligandos de ACE2 para que induzcan cambios conformacionales y así reducir la capacidad de unión del virus a este receptor de membrana. Así nació la molécula pequeña XNT, un activador de ACE2 que se encuentra en estudios preclínicos en la esfera cardiovascular. Esta molécula fue capaz de inhibir la interacción proteína-proteína entre ACE2 y un anticuerpo IgG dirigido contra ACE2 presente en enfermedades autoinmunes, lo que demuestra que cambios conformacionales inducidos por estas moléculas pequeñas (XNT) pueden bloquear la unión de ACE2 con otras proteínas ligando.⁹³ Así como el XNT, existen múltiples fármacos aprobados por la FDA para otros fines y que tienen

el mismo efecto sobre ACE2, como el labetalol (alfa y betabloqueador mixto), aprindina (antiarrítmico clase 1b), fominoben (antitusígeno no opiáceo), hicantona (tratamiento de esquistosomiasis), clorprotixeno (antipsicótico), hidroxizina (antihistamínico), entre otros, que podrían tener un uso potencial en el manejo de COVID-19 desde el punto de vista teórico.^{93,94}

Otras terapias

Múltiples fármacos adyuvantes se han utilizado o se están probando para el manejo de pacientes hospitalizados con COVID-19. Dentro de ellos están:^{95,96}

- El mesilato de Camostat, un inhibidor de la enzima transmembrana proteasa de serina 2 (TMPRSS2), que reduce la infección de células pulmonares in vitro por SARS-CoV-2.
- La ulinastatina, un inhibidor de la proteasa de serina con efectos antiinflamatorios aproba-

dos en China y Japón para el tratamiento de la pancreatitis aguda y la sepsis, en estudio para uso en COVID-19.

- Los inhibidores de JAK-STAT, como baricitinib, fedratinib y ruxolitinib, son antiinflamatorios potentes que están aprobados para la artritis reumatoide y la mielofibrosis. Los pacientes infectados con SARS-CoV-2 con niveles elevados de citocinas pueden beneficiarse del uso de estos medicamentos.
- Terapia con células madre.
- Terapia anti-TNF α , como adalimumab o infliximab, utilizados en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes como la AR, enfermedad inflamatoria intestinal y espondilitis anquilosante. Con potencial utilidad en la inflamación asociada a COVID-19.
- Estatinas, por su potencial efecto inmunomodulador.

Tabla 4: Interacciones farmacológicas de los inmunosupresores utilizados en trasplantes y medicamentos utilizados para el tratamiento de COVID-19.

		Lopinavir/ ritonavir	Remdesivir	Favipiravir	Cloroquina	Hidroxicloroquina	Nitazoxanida	Ribavirina
ISU inducción	Timoglobulina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Alemtuzumab	↔	↔	↔				
ISU mantenimiento	Prednisona	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Azatioprina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑
	Mofetil micofenolato	↕	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mTORi	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔
	Ciclosporina	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔
	Tacrolimus	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔
	Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Rituximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Ciclofosfamida	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Adalimumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

↔ Sin efecto significativo, ↑: potencial exposición aumentada, ↓: potencial exposición disminuida

↔ Sin interacción clínica significativa, ↕ Potenciales interacciones que pueden requerir ajuste de dosis o monitorización de la misma, ↑ No deben administrarse de forma conjunta

- Colchicina, por su conocido efecto antiinflamatorio.

Con todo lo anterior, queda claro que las estrategias terapéuticas para COVID-19 van evolucionando continuamente, en la [Tabla 3](#) se muestra un resumen de las recomendaciones actuales de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, mismas que se actualizan periódicamente en base a la nueva evidencia de los ensayos clínicos.⁵⁴

III. Interacciones farmacológicas con los inmunosupresores

Por otra parte y en vista de la continua evolución de recomendaciones sobre medicamentos dirigidos contra el SARS-CoV-2 y la polifarmacia habitual de pacientes trasplantados es importante, antes de iniciar cualquier terapia, revisar las posibles interacciones y efectos secundarios de los medicamentos a utilizar, algunas de las cuales se resumen en la [Tabla 4](#).⁹⁷

CONCLUSIÓN

El manejo de la inmunosupresión en pacientes trasplantados con COVID-19 no está definido. Con base a opinión de expertos y extrapolando lo que se haría ante infecciones sistémicas similares a COVID-19 se recomienda disminuir inmunosupresión de acuerdo a la gravedad del cuadro del paciente, iniciando con la suspensión de antiproliferativos y continuando con inhibidores de calcineurina, sin suspender esteroides. El uso de cualquier terapia para COVID-19 deberá ser con cautela, siempre basados en la evidencia disponible al menos para población general y tomando en cuenta las particularidades del paciente trasplantado y las interacciones farmacológicas.

REFERENCIAS

- Cravedi P, Suraj SM, Azzi Y, Haverly M, Farouk S, Perez-Saez MJ et al. COVID-19 and kidney transplantation: results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020.
- Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2020; 382: 2475-2477.
- Zaza G, Benedetti C, Fribourg M, Maggiore U, Azzi J, Riella LV et al. SARS-CoV-2 pandemic and the need for transplant-oriented trials. *Transpl Int.* 2020; 33: 966-968.
- Morales-Buenrostro LE. Terapia de inducción con anticuerpos monoclonales y policlonales: basiliximab, timoglobulina y alemtuzumab. In: Alberú JL. *Trasplantomecum renal.* 2ª ed. Barcelona, España: Publicaciones Permanyer; 2011. pp. 69-75.
- Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, Vitko S, Hugo C, Demirbas A et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9: 1876-1885.
- Florman S, Becker T, Bresnahan B, Chevaile-Ramos A, Carvalho D, Grannas G et al. Efficacy and safety outcomes of extended criteria donor kidneys by subtype: subgroup analysis of BENEFIT-EXT at 7 years after transplant. *Am J Transplant.* 2017; 17: 180-190.
- Zaltzman JS. Is there a role for mTOR inhibitors in renal transplantation? *Transplantation.* 2017; 101: 228-229.
- Hu Q, Zhong Z, Xiong Y, Ye S, Wang Y, Ye Q. Management of immunosuppression in kidney transplant recipients with COVID-19 pneumonia: a summary of 41 confirmed cases reported worldwide. *Transpl Infect Dis.* 2020: e13425.
- Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli Antoni A et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020; 20: 1941-1943.
- Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, Mariat C, Mjoen G, Peruzzi L et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant.* 2020; 35: 899-904.
- Vistoli F, Furian L, Maggiore U, Caldara R, Cantaluppi V, Ferrareso M et al. COVID-19 and kidney transplantation: an Italian Survey and Consensus. *J Nephrol.* 2020; 33: 667-680.
- Mirjalili M, Shafiekhani M, Vazin A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and transplantation: pharmacotherapeutic management of immunosuppression regimen. *Ther Clin Risk Manag.* 2020; 16: 617-629.
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020; 20: 1800-1808.
- Willicombe M, Thomas D, McAdoo S. COVID-19 and calcineurin inhibitors: should they get left out in the storm? *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31: 1145-1146.
- Marx D, Moulin B, Fafi-Kremer S, Benotmane I, Gautier G, Perrin P et al. First case of COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with belatacept. *Am J Transplant.* 2020; 20: 1944-1946.
- Ahmad SH, Smith R, Camilleri B. Belatacept, kidney transplantation and COVID-19: Successful management of the first reported case within the United Kingdom. *Clin Transplant.* 2020: e14026.
- Nguyen LS, Vautier M, Allenbach Y, Zahr N, Benveniste O, Funck-Brentano C et al. Sirolimus and mTOR inhibitors: a review of side effects and specific management in solid organ transplantation. *Drug Saf.* 2019; 42: 813-825.
- Johnson KM, Belfer JJ, Peterson GR, Boelkins MR, Dumkow LE. Managing COVID-19 in renal transplant recipients: a review of recent literature and case supporting corticosteroid-sparing immunosuppression. *Pharmacotherapy.* 2020; 40: 517-524.
- Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020; 395: 473-475.
- Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H et al. High-dose intravenous immunoglobulin as a therapeutic option for deteriorating patients with coronavirus disease 2019. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7: ofaa102.
- Xie Y, Cao S, Dong H, Li Q, Chen E, Zhang W et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020; 81 (2): 318-356.

22. Choi J, Aubert O, Vo A, Loupy A, Haas M, Puliya D et al. Assessment of tocilizumab (anti-interleukin-6 receptor monoclonal) as a potential treatment for chronic antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy in hla-sensitized renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2017; 17: 2381-2389.
23. Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Tei L, Ballestri M et al. COVID-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with tocilizumab and hydroxychloroquine. *Am J Transplant.* 2020; 20: 1902-1906.
24. Hammami MB, Garibaldi B, Shah P, Liu G, Jain T, Chen PH et al. Clinical course of COVID-19 in a liver transplant recipient on hemodialysis and response to tocilizumab therapy: a case report. *Am J Transplant.* 2020; 20 (8): 2254-2259.
25. Wong A. COVID-19 and toxicity from potential treatments: panacea or poison. *Emerg Med Australas.* 2020; 32 (4): 697-699.
26. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 56 (1): 105949.
27. Mahevas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ.* 2020; 369: m1844.
28. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open.* 2020; 3: e208857.
29. Al-Tawfiq JAA-H, A.H. Memish, Z.A. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34: 101615.
30. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res.* 2020; 30: 269-271.
31. Cao YC, Deng QX, Dai SX. Remdesivir for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 causing COVID-19: an evaluation of the evidence. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 35: 101647.
32. 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.
33. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *N Engl J Med.* 2020; 382 (21): 2012-2022.
34. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020; 395 (10236): 1569-1578.
35. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93: 449-463.
36. Sissoko D, Laouenan C, Folkesson E, M'Lebing AB, Beavogui AH, Baize S et al. Experimental treatment with favipiravir for Ebola virus disease (the JIKI trial): a historically controlled, single-arm proof-of-concept trial in Guinea. *PLoS Med.* 2016; 13: e1001967.
37. Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering (Beijing).* 2020.
38. Chen C, Huang J, Cheng Z, Wu J, Chen S, Zhang Y et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. *medRxiv.* 2020.
39. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H et al. Pharmacokinetics of favipiravir in critically ill patients with COVID-19. *Clin Transl Sci.* 2020; 10.1111/cts.12827.
40. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs* 2003; 63: 769-802.
41. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004, 59: 252-256.
42. Chan KS, Lai ST, Chu CM, Tsui E, Tam CY, Wong MM et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 399-406.
43. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). [Accessed March 22 2020] Available in: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>.
44. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1787-1799.
45. Schoergenhofer C, Jilma B, Stimpfl T, Karolyi M, Zoufaly A. Pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Intern Med.* 2020; M20-1550.
46. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395: 1695-1704.
47. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, Al-Hameed F, Al-Omari A, Al Qasim E et al. Ribavirin and interferon therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome: a multicenter observational study. *Clin Infect Dis.* 2020; 70: 1837-1844.
48. Song Y, Zhang M, Yin L, Wang K, Zhou Y, Zhou M et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 106080.
49. Zhang J, Zhou L, Yang Y, Peng W, Wang W, Chen X. Therapeutic and triage strategies for 2019 novel coronavirus disease in fever clinics. *Lancet Respir Med.* 2020, 8: e11-e12.
50. Lian N, Xie H, Lin S, Huang J, Zhao J, Lin Q. Umifenovir treatment is not associated with improved outcomes in patients with coronavirus disease 2019: a retrospective study. *Clin Microbiol Infect.* 2020; 26: 917-921.
51. Wang BX, Fish EN. Global virus outbreaks: Interferons as 1st responders. *Semin Immunol.* 2019; 43: 101300.
52. Zhou Q, Chen V, Shannon CP, Wei XS, Xiang X, Wang X et al. Interferon-alpha2b treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 1061.
53. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020, 130: 2620-2629.
54. Panel. C-TG. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health. [Accessed July 17th, 2020] Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
55. Crisafulli S, Isgro V, La Corte L, Atzeni F, Trifiro G. Potential role of anti-interleukin (IL)-6 drugs in the treatment of COVID-19: rationale, clinical evidence and risks. *BioDrugs.* 2020;
56. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55: 105954.
57. Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label

- use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38: 529-532.
58. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020; 117: 10970-10975.
 59. Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020; 92: 814-818.
 60. Toniati P, Piva S, Cattalini M, Garrafa E, Regola F, Castelli F et al. Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: a single center study of 100 patients in Brescia, Italy. *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102568.
 61. Benucci M, Giannasi G, Cecchini P, Gobbi FL, Damiani A, Grossi V et al. COVID-19 pneumonia treated with sarilumab: a clinical series of eight patients. *J Med Virol.* 2020; 10.1002/jmv.26062.
 62. Della-Torre E, Campochiaro C, Cavalli G, De Luca G, Napolitano A, La Marca S et al. Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2020; annrheumdis-2020-218122.
 63. Palanques-Pastor T, Lopez-Briz E, Poveda Andres JL. Involvement of interleukin 6 in SARS-CoV-2 infection: siltuximab as a therapeutic option against COVID-19. *Eur J Hosp Pharm.* 2020; ejhpharm-2020-002322.
 64. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e325-e331.
 65. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006; 3: e343.
 66. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197: 757-767.
 67. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 3: CD010406.
 68. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395: 507-513.
 69. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020; 180 (7): 1-11.
 70. Yang Z, Liu J, Zhou Y, Zhao X, Zhao Q, Liu J. The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81: e13-e20.
 71. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. *N Engl J Med.* 2020.
 72. Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139: S1-S46.
 73. Sakoulas G, Geriak M, Kullar R, Greenwood K, Habib M, Vyas A et al. Intravenous immunoglobulin (IVIg) significantly reduces respiratory morbidity in COVID-19 pneumonia: a prospective randomized trial. *medRxiv* 2020.07.20.20157891; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.20.20157891> 2020.
 74. Shao Z, Feng Y, Zhong L, Xie Q, Lei M, Liu Z et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulin therapy in critical patients with COVID-19: A multicenter retrospective cohort study. *medRxiv.* 2020; Preprint. Available at: <https://http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.11.20061739v2>. 2020.
 75. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med.* 2006; 145: 599-609.
 76. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015; 211: 80-90.
 77. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24: 44-46.
 78. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa721.
 79. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020; e2010044.
 80. Liu ST, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a matched control study. *medRxiv.* 2020; Preprint. Available at: <https://http://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.20.20102236v1>. 2020.
 81. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, Chen J, Castillo B, Christensen PA et al. Treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with convalescent plasma. *Am J Pathol.* 2020; 190: 1680-1690.
 82. Olivares-Gazca JC, Priesca-Marin JM, Ojeda-Laguna M, Garces-Eisele J, Soto-Olvera S, Palacios-Alonso A et al. Infusion of convalescent plasma is associated with clinical improvement in critically ill patients with COVID-19: a pilot study. *Rev Invest Clin.* 2020; 72: 159-164.
 83. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol. J Med Virol.* 2020; 10.1002/jmv.25882.
 84. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis.* 2020; 222: 38-43.
 85. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, Senefeld JW, Bruno KA, Klassen SA et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest.* 2020;
 86. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; .
 87. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (25): 2441-2448.
 88. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (25): e102.
 89. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, Parruti G, Cappadona R, Mascitelli A et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart.* 2020;
 90. Grover A, Oberoi M. A systematic review and meta-analysis to evaluate the clinical outcomes in COVID-19 patients on angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin

- receptor blockers. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020; pvaa064.
91. Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS)-inhibitor effect on COVID-19 outcome: a meta-analysis. *J Infect.* 2020; 81 (2): 276-281.
92. Verdecchia PC, Spanevello C, Angeli A, F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARSCoV-2 infection. *Eur J Intern Med.* 2020; 76: 14-20.
93. Brogi SC, V. Off-target ACE2 ligands: possible therapeutic option for CoVid-19? *Br J Clin Pharmacol.* 2020; ; 86 (6): 1178-1179.
94. Kulemina LV, Ostrov DA. Prediction of off-target effects on angiotensin-converting enzyme 2. *J Biomol Screen.* 2011; 16: 878-885.
95. Benedetti CWM, Zaza G, Riella LV, Cravedi P. COVID-19 and the kidneys: an update. *Front Med.* 020-06-30. | <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00423>.
96. Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, Lavie CJ, Rizk Y, Forthal DN. Pharmaco-immunomodulatory therapy in COVID-19. *Drugs.* 2020.
97. <https://http://www.covid19-druginteractions.org/> Last Update:9/04/2020.

Correspondencia:

Dr. Luis E. Morales Buenrostro

Área de Nefrología del Trasplante. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, CDMX, CP 14080

E-mail: luis_buenrostro@yahoo.com



COVID-19: el reto de la prevención y vacunación efectiva

COVID-19: the challenge of prevention and effective vaccination



Mónica Sánchez-Cárdenas,* Vanessa Lerma-Sánchez,*
Camilo Trimiño-Monroy,* David A Valdés-Lagunes*

* Área de Nefrología del Trasplante. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

RESUMEN

La llegada de la pandemia por SARS-CoV-2 ha venido a transformar cada uno de los aspectos de la dinámica mundial, debido a su gran impacto social, económico, y en la morbilidad y mortalidad de la población. Ante la falta de un tratamiento efectivo, el contar con medidas de prevención adecuadas resulta crucial. Por un lado, la higiene de manos con agua y jabón o con desinfectante de manos a base de alcohol es la medida preventiva más simple, de bajo costo y la más usada alrededor del mundo para evitar la transmisión de COVID-19. Por otro lado, el uso de mascarillas por trabajadores de la salud y no trabajadores de la salud puede reducir el riesgo de infección por virus respiratorios entre 80 y 47%, respectivamente. En el contexto de una nueva epidemia o pandemia, el contar de manera universal con vacunación altamente eficaz y segura se vuelve una prioridad. Lamentablemente, suele llevar de 12 a 18 meses el contar con vacunación disponible y comercializable a gran escala, por lo que tomar en cuenta las enseñanzas de epidemias previas, se vuelve crucial. Actualmente, al menos 10 diferentes vacunas se encuentran ya bajo estudio en humanos, en espera de probar eficacia y seguridad.

Palabras clave: Prevención, vacunación, SARS-CoV-2, mascarilla, pandemia.

INTRODUCCIÓN

La llegada de la pandemia por SARS-CoV-2 ha venido a transformar cada uno de los aspectos de la dinámica mundial debido a su gran impacto social, económico,

ABSTRACT

The arrival of the SARS-CoV-2 pandemic has transformed every aspect of the global dynamics due to its great social, economic, morbidity and mortality impact. In the absence of effective treatment, having adequate preventive measures is crucial. Hand hygiene with soap and water, or with alcohol-based hand sanitizer is the simplest, low-cost and most widely used preventive measure worldwide to prevent transmission of COVID-19. On the other hand, the use of masks by health workers and non-health workers can reduce the risk of respiratory virus infection by 80 and 47% respectively. In the context of a new epidemic or pandemic, having universal access to highly effective and safe vaccination is a priority. Unfortunately, it usually takes 12 to 18 months to have vaccination available and marketable on a large scale, so taking into account learning from previous epidemics is crucial. Currently at least 10 different vaccines are already under study in humans, waiting to prove efficacy and safety.

Keywords: Prevention, vaccination, SARS-CoV-2, mask, pandemic.

and in the morbidity and mortality of the population. In the absence of an effective treatment, having adequate prevention measures is crucial. Revisaremos, a continuación, el impacto potencial de cada una de las medidas preventivas hasta ahora estudiadas,



desde la forma más simple y eficaz al momento: el lavado de manos, hasta la forma más prometedora de prevención universal: la vacunación.

HIGIENE DE MANOS

La higiene de manos con agua y jabón o con desinfectante de manos a base de alcohol es la medida preventiva más simple, de bajo costo y la más usada alrededor del mundo para evitar la transmisión de COVID-19.¹

La epidemia de COVID-19 ha venido a enfatizar la importancia de una óptima higiene de manos, pues ésta reduce la contaminación y el esparcimiento del virus SARS-CoV-2, que es el causante de la enfermedad. Dentro de los cuidados de la salud, una higiene de manos efectiva para prevenir infecciones asociadas e infecciones cruzadas y para reducir la propagación de microorganismos resistentes ha sido una de las prácticas que llevan muchos años llevándose a cabo.² Por ejemplo, Nightingale, ya desde 1860, hacía un llamado a las enfermeras a tener una higiene de cara y manos frecuentes a lo largo del día.¹

Adherencia en el lavado de manos

A pesar de ser una medida simple y de muy bajo costo, la adherencia del personal de salud a una correcta higiene de manos está muy por debajo de lo deseado. En lo que respecta a los cuidados de la salud, los llamados «deslices» o «lapsos» están vinculados con errores que se basan en habilidades, y es más frecuente que ocurran éstos cuando una tarea se vuelve muy familiar y va requiriendo cada vez menos conciencia en su ejecución. La manera de mejorar el apego es mediante la educación sobre cuáles son los momentos en que la higiene de manos debe realizarse, la disponibilidad de equipo en el punto de atención, como agua corriente, jabón, desinfectante de manos a base de alcohol, así como la facilidad para el personal de salud para tener un espacio donde guardar sus pertenencias.¹

¿Cuándo es necesaria la higiene de manos?

- Antes de tocar a un paciente.
- Antes de realizar procedimientos que requieran de asepsia.
- Después de exponerse a fluidos corporales (o haber estado en riesgo de exposición).
- Después de tocar a un paciente.
- Después de tocar los alrededores del paciente.

Además de esto, en situaciones de pandemia como la actual, se ha estipulado que la higiene de manos debe ocurrir después de removerse los guantes de látex, y que el usar guantes jamás debe reemplazar una adecuada higiene de manos. Los guantes deben reservarse para actividades específicas, como procedimientos invasivos, contacto con superficies estériles o piel no intacta y membranas mucosas, manipulación de dispositivos contaminados, y para actividades que se consideren de riesgo, como el exponerse a fluidos corporales.³

Higiene de manos en la práctica clínica

Al estar en contacto con pacientes, el personal de salud debe asegurarse que su ropa no se extienda por debajo del pliegue del codo. Además, muchas guías de práctica locales sugieren que el uso de joyas debe limitarse a un anillo simple de matrimonio (evitarlo si es posible). Cualquier corte o solución de continuidad en la piel debe cubrirse con vendaje resistente al agua. Las uñas deben ir cortas y limpias, sin pinturas artificiales. Estas medidas han sido recomendadas, puesto que algunos estudios observacionales a pequeña escala demuestran que llevar anillos o uñas postizas se asocia con aumento en la portación de microorganismos y, en algunos casos, se ha asociado con el surgimiento de brotes por distintas cepas.³

El jabón debe obtenerse de un dispensador; no debe ser jabón en barra, ya que puede portar gérmenes, o en todo caso, puede usarse gel a base de alcohol. En caso de lavarse las manos con jabón, debe haber disponibilidad de hidratante y toallas desechables de papel.

¿Agua y jabón o gel a base de alcohol?

Ambos métodos, tanto el uso de agua con jabón como el gel a base de alcohol, son efectivos para la higiene de manos, aunque cada uno tiene sus propias limitaciones. Es importante que el personal de salud conozca las políticas locales de cada hospital para saber en qué momentos está recomendado cada uno de estos métodos.

Cuando las manos están visiblemente manchadas o potencialmente contaminadas con fluidos corporales y cuando se está dando atención a pacientes con vómito o diarrea, es preferible siempre realizar lavarse las manos con agua y jabón, independientemente de si se usaron guantes de látex. A lo largo de la pandemia de COVID-19, la información acerca del uso de alcohol en gel ha ido generándose con rapidez; las

guías recomiendan una concentración de, por lo menos, 60% de etanol.⁴

Técnica de higiene de manos con agua y jabón

Cuando las manos se lavan con agua y jabón, no es sólo el jabón o el agua lo que elimina los microorganismos. También es importante que el personal de atención médica entienda que el proceso mecánico del lavado de manos ayuda a eliminar los contaminantes. Este efecto, combinado con el del agua tibia, promueve la apertura de los poros en la piel de las manos y la parte inferior de los brazos, ayudando a la eliminación de microorganismos.⁵

Antes de comenzar con la técnica, las manos y las muñecas deben estar completamente expuestas y deben estar libres de joyas y ropa de manga larga.³ El procedimiento para lavarse las manos con agua y jabón es el siguiente:

1. Abra los grifos del fregadero con los codos o los pedales si están provistos.
2. Verifique que el agua esté a una temperatura cálida y cómoda, y remoje las manos completamente desde la punta de los dedos hasta los antebrazos inferiores.
3. Dispense una o dos aplicaciones de jabón líquido en la palma de la mano.
4. Frote las manos para crear una espuma, esto debería tomar aproximadamente 10 segundos.
5. Siga las etapas de lavado de manos 2-7 de la guía de la OMS, tal como se describe en la *Figura 1*.⁶
6. Enjuague bien las manos usando sólo agua, asegúrese de que se elimine todo el jabón de las manos y los brazos.
7. Cierre los grifos con los codos o los pedales si se incluyen, o también puede usar una toalla de papel limpia para cerrar los grifos. No use las manos.
8. Seque las manos y los brazos con una toalla de papel limpia y deseche la toalla usada de acuerdo con la política local.

Si la piel de las manos está notablemente seca, se puede aplicar con moderación una crema hidratante para manos de un dispensador montado en la pared hasta que se absorba.

Todo el procedimiento debería tardar entre 40 y 60 segundos. Después de lavar las manos con agua y jabón, se deberán secarlas completamente. Esto es

porque la transmisión de microorganismos es más probable cuando las manos están tibias y húmedas, lo que crea las condiciones ideales para el crecimiento microbiano.⁷

Técnica de la higiene de manos con alcohol en gel

El gel para manos a base de alcohol funciona mediante la lisis y desnaturalización de las células de los microorganismos, reduciendo a niveles bajos la contaminación microbiana en las manos.

De igual manera que con el lavado con agua y jabón, antes de comenzar con la higiene de manos con gel a base de alcohol, las manos y las muñecas deben estar completamente expuestas y, por lo tanto, deben estar libres de joyas y ropa de manga larga.³ El procedimiento para la limpieza con gel para manos a base de alcohol es el siguiente:

1. Aplique una palma de gel a base de alcohol en las manos.
2. Frote las manos juntas, asegurándose de que el gel se extienda por todas las manos, dedos y brazos.
3. Siga las etapas de limpieza de manos 2-7 de la guía de la OMS, tal como se describe en la *Figura 1*.⁶
4. Asegúrese de que las manos estén secas y de que no queden residuos de gel en las manos o los brazos inferiores. Si hay residuos, repita las etapas que se muestran en la *Figura 1* hasta que las manos y los brazos estén secos.

No se debe requerir humectante después de usar gel de manos a base de alcohol, porque estas preparaciones a menudo contienen emolientes para prevenir la piel seca. Sin embargo, el personal de atención médica puede verificar los ingredientes del gel para verificar la presencia de uno.¹

USO DE MASCARILLAS A NIVEL COMUNITARIO

Aquellas gotas respiratorias (de saliva o de moco, ya sea de la boca o de la nariz) implicadas en la transmisión de las infecciones son denominadas como gotas de *flush* o de Flügge, en honor al bacteriólogo e higienista alemán Carl Georg Friedrich Wilhelm Flügge (1847-1923), quien demostró que, en minutos y en un discurso tranquilo, se rocían gotitas en el aire. Las gotas de Flügge son partículas diminutas expelidas al

Duración de todo el procedimiento: 40-60 segundos



Mójese las manos con agua



Deposite en la palma de la mano jabón suficiente para cubrir toda la superficie de las manos.



Frótese las palmas de las manos entre sí



Frótese la palma de la mano derecha contra el dorso de la mano izquierda, entrelazando dedos y viceversa



Frótese la palma de la mano entre sí, con los dedos entrelazados



Frótese en dorso de los dedos de una mano con la palma de la mano opuesta, agarrándose los dedos



Frótese con un movimiento de rotación el pulgar izquierdo, atrapándolo con la palma de la mano derecha y viceversa



Frótese la punta de los dedos de la mano derecha contra la palma de la mano izquierda, haciendo un movimiento de rotación y viceversa



Enjuáguese las manos con agua



Séquese con una toalla desechable



Sírvase de la toalla para cerrar el grifo

Figura 1:

Técnica de lavado de manos.
Adaptado de: World Health Organization (2009b)
WHO Guidelines on Hand Hygiene in Health Care
[último acceso el 5 de mayo 2020]. Disponible en:
www.who.int/gpsc/5may/tools/9789241597906/en

hablar, toser, estornudar y respirar, las cuales pueden traer gérmenes infecciosos de un individuo a otro.⁸

Las gotas pequeñas miden 10 μm de diámetro, se producen durante el habla y al momento de toser; estas gotas contienen partículas virales, las cuales pueden mantenerse viables e infecciosas hasta por tres horas en el ambiente; éstas, asimismo, pueden transmitirse directamente a la vía aérea a través de aerosoles o indirectamente por contacto de lugares contaminados. La velocidad de movimiento de estas gotas es de 2-7 m/segundo al inicio de la tos y se tardan en caer en una superficie alrededor de nueve segundos. Las gotas grandes y visibles, por lo general, miden 500 μm de diámetro, pero éstas no se mueven lejos por su peso, y rápidamente caen a las superficies por la fuerza de gravedad (en promedio 1 segundo).⁹

Las mascarillas faciales son un tipo de equipo de protección personal (EPP) que se usa para prevenir la diseminación de infecciones respiratorias. Estas mascarillas cubren la boca y nariz de quien las utiliza y, cuando se usan correctamente, pueden ser efectivas en ayudar a prevenir la transmisión de virus respiratorios y bacterias.

Existen dos tipos principales de mascarillas que se emplean para prevenir las infecciones respiratorias: mascarillas quirúrgicas (mascarillas faciales) y respiradores. Estas mascarillas se diferencian entre sí por el tipo y tamaño de partícula que son capaces de filtrar.

Las mascarillas quirúrgicas se usan más comúnmente para virus respiratorios que se propagan por gotas, las cuales viajan pequeñas distancias y son transmitidas por tos o estornudos. Éstas se adhieren suavemente a la cara, previenen que el usuario rocíe grandes gotas y que entren en contacto con la mano y la cara.

Los respiradores N95 bloquean 95% de partículas aéreas. Éstos se adhieren de manera firme para prevenir la inhalación de partículas infecciosas pequeñas que se diseminan a través del aire en largas distancias después de que la persona infectada tose o estornude. Las enfermedades que requieren este tipo de respirador incluyen: tuberculosis, varicela, sarampión, entre otras. Éstos no se pueden sujetar con la barba o el bigote, o portarlas los niños, ya que no se obtiene la adherencia necesaria; más bien se vuelven candidatos para usar otro tipo de respiradores llamados «respiradores de aire asistido».

Si bien, tanto los respiradores N95 como las mascarillas faciales protegen de la transmisión de partículas virales, no hay diferencia entre usar mascarilla facial o respirador N95 en la comunidad (es decir, no trabajadores de la salud) para la prevención de in-

fecciones causadas por virus, tales como influenza o SARS-CoV-2. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que **personas que no sean trabajadoras de la salud, no usen respirador N95**, ya que en pandemias suele haber desabasto de este material, el cual sí es requerido por trabajadores de la salud.¹⁰⁻¹²

Si se indica el uso de cualquier mascarilla o respirador, es importante el aseo de las manos como ya se mencionó. Después, se debe colocar la mascarilla sobre la nariz y la boca y se debe asegurar de que no haya espacios entre la máscara y su cara, verificando que esté bien sellada. Es muy importante evitar que se toque la mascarilla cuando se use. Si se llegase a tocar la mascarilla, es necesario lavarse las manos o utilizar un desinfectante (sanitización) para éstas. Cuando ya no se use la máscara facial o respirador, se debe retirar sin tocar la parte delantera de la misma y se debe desechar en un recipiente cerrado. Posteriormente, se debe lavar las manos nuevamente inmediatamente después de desechar la máscara facial.

McIntyre y colaboradores demostraron que las personas que usaron mascarillas faciales tuvieron una reducción significativa del riesgo de infección clínica. A pesar de ello, piensan que es poco probable que el uso de las mascarillas en la comunidad sea una política de control eficaz para las enfermedades respiratorias estacionales.

Durante la epidemia de SARS (síndrome respiratorio agudo grave, por sus siglas en inglés) entre abril y mayo de 2003, en Hong Kong, la adherencia a los controles de infección fue alta: 76% de la población usó mascarilla facial, 65% lavó sus manos después de un contacto y 78% cubrió su boca cuando tosía o estornudaba.¹³

La adherencia al uso de mascarillas faciales pareciera tener un contexto cultural, por ejemplo, en países asiáticos se tiene mucha más adherencia al uso de mascarillas faciales.¹⁴ También se logra inferir que la adherencia al uso de la mascarilla depende de la comodidad de ésta. Jefferson y su equipo sugieren diseñar nuevas mascarillas faciales que mejoren su confort.¹⁵ Burgess y otros opinan que no sólo deben ser cómodas las máscaras, sino más fáciles de usar, pues mascarillas que sean fáciles de usar, cómodas y atractivas en apariencia, pueden hacer que las personas tengan más adherencia al uso de éstas.¹⁶

Se estima que el uso de las mascarillas faciales disminuye el riesgo relativo diario de adquirir una infección respiratoria en 60 a 80%; cabe resaltar que esta reducción es dependiente del contexto, de la tem-

porada y del virus en cuestión. El mecanismo exacto de la efectividad clínica del uso de mascarilla facial puede deberse a la prevención de inhalación de patógenos respiratorios, pero también tiene relación con el hecho de evitar el contacto mano-cara. Los resultados observados en estudios de cumplimiento y adherencia tienen relevancia global en la planeación del control de enfermedades respiratorias, especialmente enfocándose en el cuidado en el hogar.¹⁷ Cuando se presentan infecciones por nuevos virus emergentes, no hay opciones farmacéuticas disponibles, por lo tanto, las mascarillas juegan un rol importante para reducir la transmisión.

Liang y colaboradores, en su metaanálisis de 21 estudios, encontraron que el uso de mascarilla facial da un efecto protector (OR = 0.35 y 95% IC = 0.24-0.51). Ellos reportaron que el uso de mascarillas por trabajadores de la salud y no trabajadores de la salud puede reducir el riesgo de infección por virus respiratorios en 80% (OR = 0.20, 95% IC = 0.11-0.37) y 47% (OR = 0.53, 95% IC = 0.36-0.79), respectivamente; el efecto protector de usar mascarillas faciales en Asia (OR = 0.31) parece ser mayor que en países de Occidente (OR = 0.45), y que las mascarillas tienen un efecto protector contra el virus de influenza (OR = 0.55), SARS (OR = 0.26), y SARS-CoV-2 (OR = 0.04).¹⁸

Las características físicas de las máscaras pueden prevenir el contagio del tracto respiratorio por virus. Leung y su equipo encontraron que las mascarillas quirúrgicas reducían significativamente la detección del ARN del virus de la influenza en gotas respiratorias y ARN de coronavirus en aerosoles.¹⁹ Liang y colaboradores demostraron que el uso de mascarillas por personas no infectadas puede prevenir efectivamente la diseminación de virus respiratorios, además de reducir el riesgo global de infecciones por virus respiratorios en 65%.¹⁸ Este mismo beneficio se encontró no sólo en países asiáticos, sino en países occidentales.

Somsen y su equipo de investigación demostraron en su estudio que lugares con mejor ventilación reducen el tiempo en el aire de las gotas respiratorias. Por el contrario, lugares mal ventilados, por ejemplo, espacios poblados, como el transporte público u hogares geriátricos, son lugares de transmisión viral a pesar de la distancia social. La persistencia de pequeñas gotas respiratorias en estos espacios mal ventilados podría contribuir al esparcimiento de virus, especialmente al SARS-CoV-2. Este estudio sugiere que mejorando la ventilación de espacios públicos se diluye y se aclaran aerosoles potencialmente infecciosos. Por tanto, para disminuir la propagación del virus como SARS-CoV-2,

se recomienda evitar espacios públicos mal ventilados tanto como sea posible.⁹

EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL EN EL SECTOR SALUD

El personal de salud requiere de precauciones adicionales para protegerse y prevenir la transmisión de SARS-CoV-2 en el entorno sanitario. Las precauciones que deben implementarse a los que atienden a este tipo de pacientes incluyen el uso de EPP de manera adecuada. Esto implica seleccionar el EPP correcto, como batas, guantes, cubrebocas, gafas y careta, así como también para aquellos procedimientos y respiradores, como el estándar N95 o FFP2, o equivalentes. Se debe educar a los profesionales de la salud sobre cuándo usar el EPP, así como los cuidados al ponerse, quitarse y cambiarlo para evitar la contaminación y cómo desechar y desinfectar adecuadamente este equipo.

En términos generales, el EPP es sólo una medida efectiva dentro de un ambiente con infraestructura adecuada, donde las instituciones de salud deben tener protocolos y políticas que describan el orden correcto sobre cómo ponerse y quitarse estos EPP de manera segura,²⁰ espacios adecuados que mantenga la distancia social entre pacientes y trabajadores de salud, salas bien ventiladas para pacientes con COVID-19 confirmados o sospechosos, entre otras. Estas medidas han sido descritas en la prevención de infecciones de la OMS y el control de infecciones respiratorias agudas propensas a epidemias y pandemias en la atención médica. Es importante mencionar que la ineficacia del EPP puede contribuir a la transmisión nosocomial de COVID-19.²¹

El orden para ponerse el EPP después de realizar la higiene de manos es: bata, máscara, gafas, careta y guantes. El orden para quitarse el EPP es: guantes, careta, gafas, bata y máscara, con aseo de manos entre cada paso.²² La OMS ha definido que el EPP debe usarse por el personal de salud según los procedimientos.²³ Las recomendaciones sobre el uso de EPP se muestran en la *Tabla 1*.²⁴

Batas

Se debe usar una bata de aislamiento limpia y ésta debe cambiarse cuando se contamine. Antes de abandonar estas áreas, el personal de salud debe quitarse la bata y desecharla en el contenedor de desechos rojos. Si utilizan batas reutilizables, éstas deben lavarse después de cada uso.²⁵

Tipos de mascarillas faciales para el EPP

El término respirador o mascarilla de filtrado FFP2, FFP3 y N95 se utiliza para referirse a las máscaras de filtrado de alto rendimiento. La filtración se logra mediante una combinación de una red de microfibras de polipropileno y carga electrostática. Estas mascarillas deben ser resistentes a los líquidos cuando se usan con fines médicos.

Las máscaras FFP2, FFP3 y N95 no funcionan a menos que se ajusten bien a la cara y creen un sello; para ello, puede requerirse uso adicional de cinta adhesiva. La eficacia general del filtro de las máscaras FFP1, FFP2 y FFP3 es del 80, 94 y 99%, respectivamente.²⁶ Como tal, es probable que el FFP3 sea dos veces más efectivo que la máscara FFP2 y, en general, ambos son equivalentes o superiores a una máscara N95.

La mascarilla N95 significa que cumple con el estándar N95 del Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional y del Centro de Control de Enfer-

medades (CDC, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos. Para avalar este criterio, la mascarilla debe bloquear, al menos, 95% de las partículas de prueba de aerosol sólido y líquido. Las máscaras N, R y P describen su resistencia creciente a los aceites, pero el número (95, 99 o 100) se refiere al porcentaje mínimo de partículas filtradas en condiciones de prueba.²⁷ La mascarilla N95 proporciona una protección contra partículas, pero no contra gases o vapores. En teoría, es un dispositivo diseñado para un solo uso y de duración de ocho horas continuas, pero debido a su demanda en algunos centros se ha generado un desabasto, por lo cual se han cuestionado y evaluado diversas estrategias para su reutilización. Existen cinco formas rápidas de matar un virus: irradiarlo, fumigarlo, calentarlo, vaporizarlo u hornearlo. Un boletín técnico de 3M (el mayor fabricante de N95 en Estados Unidos) estableció cuatro criterios que un buen método de descontaminación debe cumplir: 1) ser eficaz contra el organismo objetivo, 2) no dañar la filtración, 3) ser

Tabla 1: Tipo de equipo de protección personal (EPP) recomendado para prevenir el contagio de la enfermedad por SARS-CoV-2.

	Personal objetivo	Actividades	Tipo de equipo de protección personal
Pacientes con COVID-19 en cuartos de hospitales	Personal de salud	Atención directa	Batas Máscara quirúrgica Gafas/caretas guantes
		Procedimientos de generación de aerosol realizados en pacientes con COVID-19	Bata de manga larga Máscara FFP2 Gafas o caretas Dobles guantes no estériles
	Trabajadoras de limpieza	Entrar a la habitación de pacientes con COVID-19	Bata Máscara FFP2 Gafas o caretas Guantes
Ambulancia o transporte de pacientes con COVID-19	Trabajadores de salud	Transporte de pacientes con COVID-19	Bata de manga larga Máscara FFP2 Gafas o caretas Dobles guantes no estériles
Instalaciones para pacientes ambulatorios	Trabajadores de Salud	Pacientes con síntomas respiratorios	Bata Máscara FFP2 Gafas o caretas Guantes
Sala de espera	Pacientes		Pacientes con síntomas respiratorios deben usar cubrebocas. Si es posible aislarlos y mantener una distancia de 1 m cada uno
Laboratorio	Personal de laboratorio	Trabajando con muestras de secreciones respiratorias	Bata de manga larga Máscara FFP2 Gafas o caretas Dobles guantes no estériles

Adaptado de: A alar C, Öztürk Engin D. Protective measures for COVID-19 for healthcare providers and laboratory personnel. *Turk J Med Sci.* 2020; 50 (SI-1): 578-584.

seguro para la persona que lo usa y 4) que no afecte el ajuste de la mascarilla.²⁰ Sin embargo, a partir del 27 de marzo, 3M continuó insistiendo en que ningún método de desinfección ha cumplido con los cuatro criterios mencionados anteriormente cuando se repite de cinco a 10 veces. En una actualización de principios de abril, el fabricante afirma que, si bien el peróxido de hidrógeno y otros métodos de descontaminación aún se están evaluando, no recomienda hornear, vaporizar o esterilizar en autoclave debido a una degradación significativa del filtro.²⁰

La base de evidencia para el uso de un tipo de máscara (por ejemplo, FFP3/FFP2/N95) sobre otra no es tan sólida como podría considerarse. Aún falta de evidencia contundente sobre el beneficio de las máscaras de alta filtración.²⁶

Protección de ojos

La transmisión a través de los ojos no es segura para COVID-19, pero se ha demostrado en experimentos con animales que la transmisión de esta manera es posible.²⁸ Por lo tanto, la protección ocular no debe descuidarse y debe considerarse como parte del EPP.²³

Guantes

Una vez dentro de las habitaciones de los pacientes o áreas de atención, el personal de salud debe usar guantes limpios y no estériles. Al salir de la habitación del paciente o de las áreas de atención, se deben quitar los guantes y garantizar la higiene de las manos.²⁵ Es importante señalar que los guantes no deben lavarse ni reutilizarse.²⁹ Al estar manipulando diferentes objetos que requiera el EPP, se debe enfocar a prevenir la infección cruzada.

Prevención de infección cruzada

Es importante recordar que el EPP es sólo una parte de un sistema para prevenir la contaminación de aquéllos que trabajan cerca de pacientes con COVID-19, lo que podría representar un riesgo tanto para este personal como para otro personal que allí labora y otros pacientes. Los elementos para reducir estos riesgos incluyen: lavado de manos de forma escrupulosa, lavado e higiene personal, regímenes de limpieza al menos dos veces al día para descontaminar superficies y equipos. Es muy importante que el personal de salud no toque los protectores oculares y las

máscaras, entre otras cosas. Asimismo, es prioritario que el personal de salud conozca la variedad de factores que determinan el uso apropiado de los equipos de protección personal. Un adecuado manejo del EPP proporcionará al trabajador una posibilidad baja de contaminación con el virus.

DESARROLLO DE VACUNAS PARA SARS-COV-2

En el contexto de una nueva epidemia o pandemia, el contar de manera universal con vacunación altamente eficaz y segura, se vuelve una prioridad, por el impacto en el número de vidas perdidas y el deterioro económico vinculado con el retraso de su disponibilidad.³⁰ Lamentablemente, suele llevar de 12 a 18 meses el contar con vacunación disponible y comercializable a gran escala, por lo que tomar en cuenta las enseñanzas de epidemias previas se vuelve crucial.³¹

Aprendizaje de las experiencias previas

Quizás la mayor parte de las expectativas relacionadas con la vacunación para SARS-CoV-2 derivan de la experiencia adquirida en la influenza. Así, la vacuna mayormente estudiada en receptores de trasplante sólido es, justamente, la vacunación contra influenza.

La respuesta a la vacunación suele medirse por medio de la inhibición a la hemaglutinación, en donde títulos de, al menos, 1:40 otorgan protección específica de 50% en el caso de población no inmunocomprometida (seroprotección).³² A la fecha, se desconoce el título específico que se considera como protector en el contexto de trasplantes; de esta manera, a pesar de que se ha demostrado la presencia de células T específicas contra influenza, se incrementan postvacunación. Actualmente, se reconoce que la mayor parte de la protección adquirida deriva de la inmunidad humoral.

De esta manera, considerando el cambio en el título de anticuerpos (definiendo seroconversión como un incremento de cuatro veces en el título de anticuerpos), de 43 a 90% de los pacientes con trasplante, alcanzarían los valores protectores.^{33,34} Los pacientes que requieren más de 2 g al día de micofenolato de mofetilo, o mayores de 65 años, podrían presentar particularmente mala respuesta inmunológica tras la vacunación.

Dentro de las estrategias utilizadas, en afán de mejorar la respuesta inmunológica, se encuentran el uso de altas dosis de antígeno, uso de adyuvantes, aplicación intradérmica o el uso de dosis de refuerzo dentro

de la misma temporada. De momento, ninguna de estas intervenciones se encuentra aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso en receptores de trasplante dado lo limitado de la evidencia.³²

Búsqueda de la vacuna para SARS-CoV-2

Al enfrentarnos con un patógeno viral con tan alta transmisibilidad y mortalidad asociada, el paso lógico siguiente es el desarrollo de una vacuna altamente efectiva, segura y que permita la vacunación a gran escala. Sin embargo, contar con tal herramienta resulta costoso, requiere tiempo y planeación sustancial para garantizar su seguridad.

Alrededor del mundo, hasta el momento, más de 90 vacunas distintas contra SARS-CoV-2 están en desarrollo por diferentes grupos de estudio. De ellos, al menos seis grupos de estudio han iniciado ya la aplicación de sus fórmulas en voluntarios sanos dentro de estudios de seguridad.³⁵ Al día 3 de junio de 2020, se cuentan con 10 estudios clínicos con registro formal

en el sitio clinicaltrials.gov y en reclutamiento activo (Tabla 2).

Dentro del tipo de vacunas desarrollados al momento, una proporción importante está representada por vacunas basadas en el uso de fragmentos de proteínas derivadas de coronavirus, o bien fragmentos de proteínas que imiten la capa externa del virus. Vacunas similares han sido desarrolladas previamente contra el virus del SARS, cuya eficacia ha sido variable en monos, pero no ha sido probada en humanos. De las cuatro proteínas estructurales presentes en SARS-CoV-2, la proteína S (*spike*) se encarga de la entrada del virus a la célula, y es quizás la candidata principal a ser utilizada como base, a partir de lo aprendido durante el desarrollo de la vacuna contra el SARS. Por su naturaleza, tal tipo de vacuna suele requerir dosis de refuerzo para alcanzar eficacia.

Adicional al uso de proteínas virales, podría optarse por el uso de vectores virales (con o sin capacidad de replicación), uso de ácidos nucleicos (altamente experimentales al momento), virus inactivados (recordando las bases de la vacuna contra la influenza estacional de

Tabla 2: Estudios clínicos con reclutamiento activo y registro en <http://clinicaltrials.gov> al 3 de junio de 2020.

Vacuna candidato	Características	Productor	Reclutamiento	Estatus
Virus inactivado				
	Dos dosis	Chinese Academy of Medical Sciences (China)	15 de mayo de 2020 a septiembre de 2021	Fase 1/2 NCT04412538
	Dos dosis	Sinovac (China)	16 de abril 2020 a 13 de diciembre 2020	Fase 1/2 NCT04352608
RNA				
mRNA-1273	Una dosis	ModernaTX, Inc. (EUA)	25 de mayo a agosto de 2021	Fase 2 NCT04405076
mRNA-1273	Dos dosis	Moderna/NIAID (EUA)	16 de marzo de 2020 a 22 de noviembre de 2021	Fase 1 NCT04283461
BNT162a1/BNT162b1	Dos dosis	Biontech RNA Pharmaceuticals GmbH (Alemania)	23 de abril a agosto de 2020	Fase 1/2 NCT04380701
BNT162b2/BNT162c2	Dos dosis	Biontech SE/Pfizer (EUA)	29 de abril de 2020 a 8 de marzo de 2023	Fase 1/2 NCT04368728
Subunidad proteica				
Nanopartícula SARS-CoV-2 rS	Dos dosis	Biontech SE/Pfizer (Australia)	25 de mayo a 31 de julio de 2021	Fase 1 NCT04368988
DNA				
INO-4800	Dos dosis	Inovio Pharmaceuticals (EUA)	3 de abril de 2020 a abril de 2021	Fase 1 NCT04336410
Célula presentadora de antígeno específica				
Célula presentadora de antígeno específica	Tres dosis	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute (China)	15 de febrero de 2020 a 31 de diciembre de 2024	Fase 1 NCT04299724
Vector no replicante				
LV-SMENP-DC	1 dosis	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	24 de marzo de 2020 a 31 de diciembre de 2024	Fase 1/2 NCT04276896

mayor uso a nivel mundial y la única recomendada para los receptores de trasplante) y virus vivos atenuados.

Con base en lo aprendido con la influenza, el desarrollo de vacunas de virus inactivados y atenuados es una de las opciones más factibles en el caso de SARS-CoV-2, teniendo como objetivo el desarrollo de patogénesis atenuada con daño pulmonar mínimo, limitado flujo de neutrófilos y una mayor proporción de citocinas antiinflamatorias. De esta manera, se buscaría disminuir el número de casos graves y la mortalidad asociada.³⁶

Vacuna para SARS-CoV-2 y dificultades a enfrentar

Dos de las mayores dificultades que se enfrentan durante el desarrollo de una nueva vacuna son la enorme inversión económica que representa para la industria y el factor tiempo. Conjugadas, la inversión suele ser cercana al billón de dólares sin garantía alguna de éxito en ningún momento (posibilidad de falla de hasta 94%).³⁷

Previo a la llegada de SARS-CoV-2, gran parte de la información sobre la patogénesis de los coronavirus era proveniente de la medicina veterinaria. En tal campo, han existido múltiples intentos de vacunación, tanto vía entérica como parenteral. A pesar de esto, no se ha podido frenar del todo la pérdida de animales por coronavirus, lo cual tiene un impacto económico importante.³⁸ Por otro lado, la transmisión entre especies retrasa aún más la posibilidad de una vacuna universalmente eficaz.

Es reconocido que los coronavirus suelen causar inmunidad de corta duración y bajo nivel.³⁹ Particularmente, en el caso de COVID-19 por medio de la medición directa de anticuerpos IgG e IgM a través de ELISA. En pacientes convalecientes tras la infección, se reportaron niveles detectables de IgG a partir del décimo día de la aparición de los síntomas; sin embargo, para la octava semana, el título de anticuerpos alcanzado empezó a descender.⁴⁰ De manera relevante, en seis de 40 pacientes no se registraron anticuerpos detectables, aunque un punto relevante a considerar es la sensibilidad de las pruebas disponibles al momento y el nivel de respuesta inmunológica tras la exposición al virus.

Dentro de las dificultades halladas, deben considerarse la eficacia estimada de la vacunación y la transmisibilidad del virus. En el caso de la influenza, desde 2012 se recomienda que se vacune anualmente cuatrivalentemente; sin embargo, un metaanálisis de tal

año estimó una eficacia de 59% en personas sanas de 19 a 65 años.⁴¹ Tales datos son escasos en la población receptora de trasplante de órgano sólido, en donde se ha registrado seroconversión en, al menos, un antígeno de la vacuna en el 55.8% de los casos.⁴² La transmisibilidad suele expresarse por medio del ritmo o número reproductivo básico (R0), el cual representa el número de personas que pueden contagiarse a partir de un caso aislado; éste nos habla de la velocidad de propagación del virus. El grupo italiano, una de las poblaciones mayormente afectadas por SARS-CoV-2, ha estimado un R0 de 2.43 a 3.10⁴³ comparado con el pico de influenza por H1N1 en 2009 (R0 estimado de 1.5).⁴⁴ De esta manera, si lográramos la vacunación del 100% de la población, con una efectividad estimada de la vacuna de 50%, SARS-CoV-2 aún mantendría un R0 superior a 1, comprometiendo el control adecuado de la expansión de la infección.

Si consideramos adicionalmente que la tasa de vacunación, descrita en los receptores de trasplante, puede ser tan baja como 52%, estamos lejos de alcanzar el control absoluto de la infección a pesar de la disponibilidad de la vacuna.⁴¹

La premura de desarrollar una vacuna y sus riesgos

La morbilidad, mortalidad, impacto social y devastación financiera que ha traído consigo el SARS-CoV-2 ha trastornado la vida del mundo entero. En tal contexto, la presión sobre la comunidad científica para la pronta disposición de una vacuna efectiva, nunca había sido tan intensa. De esta manera, resulta tentador disponer de una vacuna en meses, a pesar de que sabemos que el tiempo usual de fabricación y validación de una nueva vacuna se suele medir en años. El método científico exige disciplina y rigor, lo cual lleva tiempo.

La premura por tener métodos preventivos eficaces de manera global puede poner en riesgo la calidad del producto final. Por el contrario, hay mucho que perder. Por un lado, la historia nos ha enseñado las consecuencias de la falta de cuidado de la calidad en los productos que se ponen a disposición de todo el mundo; en sus orígenes, la distribución de una marca contaminada de vacuna de virus vivo atenuado frente a la polio provocó debilidad muscular en 70 mil niños, 164 quedaron permanentemente paralizados y se registraron 10 fallecimientos.⁴⁵ Adicional a los eventos adversos, como comunidad médica, tenemos sólo una oportunidad para ganarnos la confianza de la pobla-

ción en la vacunación contra COVID-19. Si falláramos al ofrecer una vacunación poco eficaz o con efectos adversos serios (quizás consecuencia de la falta de regulación por la premura), comprometeríamos aún más la ya frágil confianza global en la vacunación. De manera indirecta, las tasas de vacunación en otras patologías, como la influenza, podría disminuir masivamente, con incrementos inaceptables en muertes prevenibles.⁴⁶

De esta manera, hay mucho que perder al apresurarnos y poner a disposición masiva una vacuna que no sea meticulosamente evaluada y que pase por los protocolos de seguridad habituales, los cuales suelen durar años.

Puntos positivos de una vacunación universal

Aunque no se lograría controlar de manera absoluta la transmisibilidad del virus, podríamos incrementar la proporción de casos leves o asintomáticos que no requieran hospitalización y se reduciría la mortalidad, de la misma manera como se demostró con influenza.⁴⁷

Contrario a lo registrado al momento en cuanto a la duración de los anticuerpos IgG protectores frente a SARS-CoV-2 (ocho semanas), se ha reportado que pacientes afectados durante el pico de SARS-CoV en la temporada 2002-2003 mantienen títulos de IgG a 12 años de seguimiento.⁴⁸ Dada la alta similitud entre el virus, y a pesar de no contar con una vacuna universal y eficiente contra tal cepa, abre la posibilidad del desarrollo de una vacuna con efecto protector a largo plazo; adicionalmente, la menor variabilidad genética de esta cepa en relación con el comportamiento conocido de la influenza estacional abre la posibilidad de contar con una vacuna útil por varios años.

CONCLUSIONES

La llegada de SARS-CoV-2 ha trastornado el mundo por su impacto financiero, social, económico y por su gran morbilidad y mortalidad. Dada la ausencia de un tratamiento efectivo al momento, no deben subestimarse los esfuerzos enfocados a aplicar medidas preventivas de manera eficiente. El lavado de manos ha pasado la prueba del tiempo como la medida preventiva más costo-efectiva, tanto para SARS-CoV-2 como para muchas otras enfermedades. Adicionalmente, cada vez es más fuerte la evidencia que apoya el uso universal de mascarillas como medida poblacional.

Con base en nuestro aprendizaje previo, pareciera que sólo el disponer de vacunación universal cambiará

la historia natural de la enfermedad. De esta manera, la comunidad científica se enfrenta actualmente al enorme reto de crear lo más rápido una vacuna eficiente, segura y accesible para el mundo. A pesar de la urgencia, no puede olvidarse la importancia del rigor científico para garantizar un producto de gran calidad que fortalezca la ya debilitada confianza global en la vacunación.

REFERENCIAS

- Dexter HM. Using effective hand hygiene practice to prevent and control infection. *Nursing Standard*. 2020; 35 (5): 45-50.
- Pires D, Pittet D. Hand hygiene mantra: teach, monitor, improve and celebrate. *J Hosp Infect*. 2017; 95 (4): 335-337.
- Loveday HP, Wilson JA, Pratt RJ, Golsorkhi M, Tingle A, Bak A et al. Epic3: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect*. 2014; 86: S1-S70.
- Centers for Disease Control and Prevention. CDC Statement for Healthcare Personnel on Hand Hygiene during the Response to the International Emergence of COVID-19. 2020. Disponible en: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/hand-hygiene.html2020
- Treas LS, Wilkinson JM, Barnett KL, Smith MH. *Basic nursing: thinking, doing, and caring*. 2a. ed. Philadelphia: F. A. Davis; 2010.
- World Health Organization. WHO guidelines on hand hygiene in health care. 2009.
- Huang C, Ma W, Stack S. The hygienic efficacy of different hand-drying methods: a review of the evidence. *Mayo Clin Proc*. 2012; 87 (8): 791-798.
- Murillo-Godínez G. The Flügge's drops. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2009; 47 (3): 290.
- Somsen GA, van Rijn C, Kooij S, Bem RA, Bonn D. Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Respir Med*. 2020.
- Radonovich LJ, Simberkoff MS, Bessesen MT, Brown AC, Cummings DAT, Gaydos CA et al. N95 respirators vs medical masks for preventing influenza among health care personnel: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322 (9): 824-833.
- Eikenberry SE, Mancuso M, Iboi E, Phan T, Eikenberry K, Kuang Y et al. To mask or not to mask: Modeling the potential for face mask use by the general public to curtail the COVID-19 pandemic. *Infect Dis Model*. 2020; 5: 293-308.
- World Health Organization. Advice on the use of masks in the context of COVID-19: interim guidance. 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331693>
- Lo JY, Tsang TH, Leung YH, Yeung EY, Wu T, Lim WW. Respiratory infections during SARS outbreak, Hong Kong, 2003. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11 (11): 1738-1741.
- Syed Q, Sopwith W, Regan M, Bellis MA. Behind the mask. Journey through an epidemic: some observations of contrasting public health responses to SARS. *J Epidemiol Community Health*. 2003; 57 (11): 855-856.
- Jefferson T, Foxlee R, Del Mar C, Dooley L, Ferroni E, Hewak B et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ*. 2008; 336 (7635): 77-80.
- Burgess A, Horii M. Risk, ritual and health responsabilisation: Japan's 'safety blanket' of surgical face mask-wearing. *Sociol Health Illn*. 2012; 34 (8): 1184-1198.

17. MacIntyre CR, Cauchemez S, Dwyer DE, Seale H, Cheung P, Browne G et al. Face mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15 (2): 233-241.
18. Liang M, Gao L, Cheng C, Zhou Q, Uy JP, Heiner K et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 101751.
19. Leung NHL, Chu DKW, Shiu EYC, Chan KH, McDevitt JJ, Hau BJP et al. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med.* 2020; 26 (5): 676-680.
20. 3M. Decontamination methods for 3M N95 respirators. *Technical Bulletin*; 2020 [citado el 4 de abril de 2020]. Disponible en: <https://multimedia.3m.com/mws/media/1824869O/decontamination-methods-for-3m-n95-respirators-technical-bulletin.pdf>
21. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One.* 2012; 7 (4): e35797.
22. Cook TM. Personal protective equipment during the coronavirus disease (COVID) 2019 pandemic - a narrative review. *Anaesthesia.* 2020; 75 (7): 920-927.
23. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations [Accesado el 31 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
24. Ağalar C, Öztürk Engin D. Protective measures for COVID-19 for healthcare providers and laboratory personnel. *Turk J Med Sci.* 2020; 50 (SI-1): 578-584.
25. Centers for Diseases Control and Prevention. Interim Infection Prevention and Control Recommendations for Patients with Suspected or Confirmed Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Healthcare Settings. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>
26. BSI group. Respiratory protective devices. Filtering half masks to protect against particles. Requirements, testing, marking. 2020 [Accesado el 28 de marzo de 2020]. Available in: <https://www.bsigroup.com/en-GB/topics/novel-coronavirus-covid-19/medical-devices-ppe/>
27. NIOSH Guide to the Selection and Use of Particulate Respirators. 2020 [Access 26/3/2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/96-101/default.html>
28. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? a review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28 (3): 391-395.
29. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 2020; 382 (16): 1564-1567.
30. Cohen J. Vaccine designers take first shots at COVID-19. *Science.* 2020; 368 (6486): 14-16.
31. Billington J, Deschamps I, Erck SC et al. Developing vaccines for SARS-CoV-2 and future epidemics and pandemics: applying lessons from past outbreaks. *Health Secur.* 2020.
32. Hirzel C, Kumar D. Influenza vaccine strategies for solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; 31 (4): 309-315.
33. Kumar D, Campbell P, Hoschler K, Hidalgo L, Al-Dabbagh M, Wilson L et al. Randomized controlled trial of adjuvanted versus nonadjuvanted influenza vaccine in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2016; 100 (3): 662-669.
34. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A et al. Two doses of inactivated influenza vaccine improve immune response in solid organ transplant recipients: results of TRANSGRIPE 1-2, a randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2017; 64 (7): 829-838.
35. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature.* 2020; 580 (7805): 576-577.
36. Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *NPJ Vaccines.* 2020; 5: 18.
37. Pronker ES, Weenen TC, Commandeur H, Claassen EH, Osterhaus AD. Risk in vaccine research and development quantified. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e57755.
38. Decaro N, Martella V, Saif LJ, Buonavoglia C. COVID-19 from veterinary medicine and one health perspectives: What animal coronaviruses have taught us. *Res Vet Sci.* 2020; 131: 21-23.
39. Fung TS, Liu DX. Human Coronavirus: Host-Pathogen Interaction. *Annu Rev Microbiol.* 2019; 73: 529-557.
40. Adams ER, Anand R, Andersson MI, Auckland K, Baillie JK, Barnes E et al. Evaluation of antibody testing for SARS-Cov-2 using ELISA and lateral flow immunoassays. *medRxiv.* 2020.
41. Harris K, Baggs J, Davis RL, Black S, Jackson LA, Mullooly JP et al. Influenza vaccination coverage among adult solid organ transplant recipients at three health maintenance organizations, 1995-2005. *Vaccine.* 2009; 27 (17): 2335-2341.
42. Natori Y, Shiotsuka M, Slomovic J et al. A Double-blind, randomized trial of high-dose vs standard-dose influenza vaccine in adult solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2018; 66 (11): 1698-1704.
43. D'Arienzo M, Coniglio A. Assessment of the SARS-CoV-2 basic reproduction number, R0, based on the early phase of COVID-19 outbreak in Italy. *Biosaf Health.* 2020.
44. Ridenhour B, Kowalik JM, Shay DK. Unraveling R0: considerations for public health applications. *Rev Panam Salud Publica.* 2015; 38 (2): 167-176.
45. Treanor J. The cutter incident: how America's first polio vaccine led to the growing vaccine crisis. *Environ Health Perspect.* 2006; 114 (9): A556.
46. Trogen B, Oshinsky D, Caplan A. Adverse consequences of rushing a SARS-CoV-2 vaccine: implications for public trust. *JAMA.* 2020.
47. Thompson MG, Pierse N, Sue Huang Q et al. Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012-2015. *Vaccine.* 2018; 36 (39): 5916-5925.
48. Guo X, Guo Z, Duan C, Chen Z, Wang G, Lu Y et al. Long-term persistence of igt antibodies in SARS-CoV infected healthcare workers. *medRxiv.* 2020.

Correspondencia:

Dra. Mónica Sánchez-Cárdenas

Área de Nefrología del Trasplante.

Departamento de Nefrología y Metabolismo

Mineral.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

«Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga Núm. 15,

Belisario Domínguez, Sección XVI,

Tlalpan, 14080, Ciudad de México.

Teléfono: +52 (55) 5513-5827

E-mail: dra_monicasanchez@hotmail.com



Infección por SARS-CoV-2 en pediatría y sus implicaciones en el trasplante renal

SARS-CoV-2 infection and pediatric transplantation



José Alfredo Martínez Hernández,* Mara Medeiros†

* Instituto Mexicano de Trasplantes S.C. Hospital General de Cuernavaca, Servicios de Salud de Morelos. Cuernavaca, Morelos.

† Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo. Hospital Infantil de México

«Federico Gómez». Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UNAM. Ciudad de México, México.

RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2 también afecta a la población pediátrica, quienes en su mayoría adquieren la enfermedad en el núcleo familiar. Si bien la enfermedad suele tener un curso más benigno en niños que en adultos, en México se ha reportado una mortalidad en edad pediátrica mayor que en USA y Europa, lo cual pudiera estar relacionado con la alta prevalencia de sobrepeso/obesidad y enfermedades crónicas relacionadas como diabetes mellitus e hipertensión que se gestan desde edad temprana. Recientemente se describió la asociación del síndrome de inflamación multisistémica y COVID-19 en niños, con curso grave. La pandemia afecta de manera particular a los pacientes con enfermedad renal crónica, ya que además de tener mayor riesgo de mala evolución, la actividad de trasplantes ha sido temporalmente suspendida en nuestro país, lo que incrementa el tiempo en lista de espera. Los pacientes que ya tienen un trasplante renal, al recibir medicamentos inmunosupresores a largo plazo, pueden no presentar manifestaciones floridas de la enfermedad y aun así tener malos desenlaces.

Palabras clave: SARS-CoV-2, pediatría, trasplante, enfermedad inflamatoria multisistémica, COVID-19.

ABSTRACT

SARS-CoV-2 infection also affects children, most of them acquire the virus by household contact. The COVID-19 disease in general has a benign course in children, with a higher proportion of mild symptoms than adults, nevertheless preliminary reports in Mexico show higher mortality rate in pediatric population than USA and Europe. This finding could be related to the high prevalence of overweight and obesity in Mexican children, and the chronic diseases driven by them such as diabetes and hypertension. The association between COVID-19 and multisystemic inflammatory syndrome was recently described in children with a severe presentation. The SARS-CoV-2 pandemic has special effects in children with kidney chronic diseases, because they have higher risk of bad outcomes and also because of the impact on transplant activity, that in Mexico has been withheld since March 2020, increasing the waitlist time. Transplant recipients are at risk of bad outcomes with COVID-19, since they receive chronic immunosuppression.

Keywords: SARS-CoV-2, pediatrics, transplantation, multi-inflammatory disease syndrome, COVID-19.

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019 se inició una epidemia con un nuevo coronavirus en la ciudad de Wuhan, China, que fue llamado SARS-CoV-2, produce un síndrome de dificultad respiratoria llamado enfermedad por coronavirus (por sus siglas en inglés, COVID-19) y se ha convertido rápidamente en pandemia, con 177 países

afectados y al 29 de julio más de 666 mil muertes en el mundo, y en nuestro país más de 408,449 casos con más de 45 mil fallecimientos.¹

La prevalencia de infección en niños varía mucho de un país a otro, poniendo en evidencia las grandes diferencias en el acceso a la salud, también puede deberse a que la prueba se realiza únicamente en aquéllos que tienen más síntomas, o bien, a



que realmente tienen menor susceptibilidad a la infección.²

En un estudio realizado en Chicago en donde evaluaron las cargas virales en hisopados nasofaríngeos de 145 pacientes con síntomas leves a moderados de diferentes grupos etarios de un mes a 65 años, encontraron que los menores de cinco años tenían mayor carga viral que los demás grupos de edad, situación que se ha observado también con el virus sincicial respiratorio y que puede tener implicaciones para la reapertura de guarderías y escuelas.³

Fisiopatología y cronología de la infección por SARS-CoV-2 en México

El SARS-CoV-2 es un virus ARN encapsulado de simple cadena que pertenece a la familia de los *Coronaviridae*, de los cuales hay cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. Siete coronavirus pertenecientes a los géneros alfa y beta afectan a humanos, cuatro de ellos son de amplia circulación y producen infecciones gastrointestinales y respiratorias leves que se autolimitan (229E, NL63, HKU1 y OC43).⁴

Algunos coronavirus afectan sólo a animales, incluyendo ganado, roedores, animales domésticos y aves; sin embargo, algunos han sido capaces de mutar y pasar del reservorio animal a los humanos y ocasionar brotes de infección con manifestaciones diversas, como sucedió en 2002 en Guangdong, China, donde uno ocasionó el síndrome de falla respiratoria aguda y por ello se le llamó SARS-CoV-1, por las siglas en inglés de «*Severe Acute Respiratory Syndrome*», y en 2009 apareció en Medio Oriente el MERS por las siglas de «*Middle East Respiratory Syndrome*» que al parecer se transmitió de camellos a humanos. Estos dos coronavirus tuvieron poca repercusión en pediatría, del SARS-CoV-1 no hay reportes de muertes en niños, sólo 5% ameritó internamiento y < 1% ventilación mecánica;⁵ del MERS hay pocos reportes, en una serie de 14 casos, nueve fueron asintomáticos, tres tuvieron síntomas leves y dos fallecieron, uno de ellos con síndrome nefrótico y el otro con fibrosis quística.⁶

La transmisión es directa por gotas respiratorias generadas por enfermos al estornudar o toser, indirecta por fómites y al tocarse los ojos y la cara, si bien, se puede encontrar en diversos fluidos no respiratorios como lágrimas. También se ha encontrado en heces e hisopados anales,^{7,8} así como en líquido peritoneal, lo cual tiene muchas implicaciones para los procedimientos quirúrgicos abdominales.⁹ Existen reportes de detección de SARS-CoV-2 en placenta, cordón umbilical

y leche materna, pero estos neonatos han sido negativos en el hisopado nasofaríngeo, o sea, de transmisión materno-fetal,¹⁰ pero a la fecha no encontramos reportes de transmisión por donación de sangre o trasplante de órganos. En China se reportó que 82% de los casos pediátricos habían adquirido la infección en el núcleo familiar por contacto con un adulto enfermo.¹¹

En nuestro país se detectó el primer caso de COVID-19 el 28 de febrero de 2020, el 30 de marzo se declaró estado de emergencia, todos los esfuerzos del sector salud han sido destinados a contender con la pandemia, lo que llevó a la reconversión de muchos hospitales. El Centro Nacional de Trasplantes emitió las primeras recomendaciones el 17 de marzo, que incluyeron la suspensión de la actividad de trasplantes hasta nuevo aviso según el semáforo que se actualiza periódicamente.

Cuadro clínico

La infección tiene diferentes fases: incubación –duración promedio cinco días–, prodrómica que dura de uno a siete días en los que los pacientes pueden o no ser sintomáticos, pero no hay evidencia de neumonía, pudiendo presentar fiebre, fatiga, dolores musculares, manifestaciones respiratorias leves (estornudos, rino-rrea, dolor faríngeo), diarrea, dolor abdominal, anosmia, disgeusia, dermatitis; la mayor parte de los casos se quedan en estas fases, pero algunos pacientes evolucionan a neumonía y puede haber tos y dificultad respiratoria, fiebre persistente, ataque al estado general; un porcentaje menor de pacientes evoluciona a la fase inmunológica, en la que hay choque, síndrome de dificultad respiratoria aguda y falla multiorgánica.¹²

Si bien la principal manifestación es respiratoria, 80% se recupera sin complicaciones, 14% presenta una forma grave de la enfermedad y 6% requiere cuidados intensivos. Alrededor de 2% de los casos son en menores de 19 años.² La mortalidad general varía de un país a otro, de 0.3 a 10%, existiendo grupos de riesgo para desarrollar cuadros graves con mayor mortalidad, como son edad avanzada, hipertensión arterial, cardiopatías, asma y diabetes mellitus.

No sabemos aún cuál será el impacto de estos padecimientos en el balance total de la pandemia en México y su relación con la mortalidad, preocupa la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños mexicanos, 33% según la encuesta ENSANUT 2016, y también han aumentado las enfermedades crónicas como la diabetes tipo 2 y la hipertensión en población pediátrica.¹³

Ramírez-Ramírez y colegas reportaron las características epidemiológicas de 108 niños mexicanos con COVID-19 del 28 de febrero a abril de 2020, los grupos de edad más afectados fueron los menores de un año y los adolescentes, 84% fueron casos leves, 16% fueron hospitalizados, teniendo como factores de riesgo diabetes, asma, inmunosupresión y enfermedad cardíaca, la mortalidad en este reporte temprano era menor de 1%.¹⁴

Con base en los datos publicados el 29 de julio de 2020 por la Dirección General de Epidemiología (<https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>), había 408,449 casos confirmados, de los cuales 10,268 eran en menores de 18 años en México, lo que representa 2.5% del total de casos a nivel nacional (Tabla 1), de estos pacientes pediátricos 8,700 fueron tratados en forma ambulatoria (84.7%), 170 requirieron intubación (1.65%) y 160 fallecieron, la mortalidad de 1.55% es mayor a la reportada en Estados Unidos, en donde varía de 0 a 0.8% según el estado¹⁵ y en Europa, quienes en forma multicéntrica reportan 0.69%.¹⁶ La mediana de edad fue menor en los pacientes fallecidos (3 vs 11 años, Mann Whitney $p < 0.0001$). Esto también contrasta con el estudio europeo, en donde los decesos fueron en mayores de 10 años. Cabe resaltar que, en el reporte proporcionado

por la Academia Americana de Pediatría, sólo 44 estados y la ciudad de Nueva York proporcionaron datos para mortalidad, pero la definición de paciente pediátrico varió de un estado a otro, algunos incluyeron de 0-14, también hubo de 0-17, 0-18, 0-19, 0-20 y 0-24 años,¹⁶ y el reporte de UNICEF incluye a menores de 20 años.²

Al estudiar las comorbilidades reportadas en los niños mexicanos con COVID-19 al 29 de julio de 2020, los pacientes finados tuvieron una proporción significativamente mayor de diabetes, uso de inmunosupresión, hipertensión, enfermedad cardiovascular y enfermedad renal crónica (Tabla 1). Los pacientes en hemodiálisis tienen mayor riesgo de adquirir la infección y no siempre presentan un cuadro clínico florido y aun así ponerse graves.¹⁷ En cuanto a la obesidad, los pacientes fallecidos tuvieron 7.5% mientras que los vivos 4.4%, lo cual aún no es estadísticamente significativo ($p = 0.06$), habrá que ver la evolución de esta variable conforme avanza la pandemia.

El SARS-CoV-2 entra al organismo a través de la enzima convertidora de angiotensina ligada a membrana ECA2, que se localiza en boca, lengua, pulmones, sistema cardiovascular, riñón, intestino y sistema nervioso. Uno de los órganos que es frecuentemente afectado en los casos graves es el riñón, Cheng y colaboradores re-

Tabla 1: Análisis de los datos pediátricos reportados por la Secretaría de Salud al 29 de julio de 2020, casos pediátricos confirmados en la República Mexicana.

	Vivos n = 10,108 (98.4%)	Defunciones n = 160 (1.56%)	Todos n = 10,268 (100%)	p*
Edad en años (mediana, percentil 25 y 75)	11 (5-15)	3 (0.25-11)	11 (5-15)	< 0.0001
Grupos etarios, n (%)				
< 1	805 (8)	40 (15.4)	845 (8.2)	
1-4	1,563 (15.5)	48 (30)	1,611 (15.7)	
5-9	1,803 (17.8)	20 (12.5)	1,823 (17.8)	
10-14	2,911 (28.8)	28 (17.5)	2,939 (28.6)	
15-17	3,026 (29.9)	24 (15)	3,050 (29.7)	
Sexo, n (%)				0.97
Masculino	5,073 (50.2)	81 (50.6)	5,154 (50.1)	
Femenino	5,035 (49.8)	79 (49.3)	5,114 (49.8)	
Comorbilidades, n (%)				
Diabetes	64 (0.63)	5 (3.1)	69 (0.67)	< 0.0001
Asma	358 (3.54)	2 (1.25)	360 (3.5)	0.13
Inmunosupresor	237 (2.34)	16 (10)	253 (2.5)	< 0.0001
Hipertensión	77 (0.76)	7 (4.3)	84 (0.81)	< 0.0001
Cardiovascular	113 (1.1)	6 (3.7)	119 (1.15)	< 0.0001
Obesidad	452 (4.4)	12 (7.5)	464 (4.5)	0.06
Enfermedad renal crónica	60 (0.59)	5 (3.1)	65 (0.63)	0.0002

* Valor de p obtenido por Mann Whitney o χ^2 .

portaron a 701 pacientes que fueron hospitalizados en Wuhan, de los cuales 43.9% presentaban proteinuria al ingreso y 26.5% hematuria, 5.1% desarrollaron LRA y 16.1% fallecieron.¹⁸ En los hallazgos de autopsia de 26 pacientes que murieron por un síndrome respiratorio, se encontró en todos los casos daño tubular agudo proximal con pérdida del borde en cepillo y vacuolización no isométrica. En la microscopia electrónica se encontró SARS-CoV-2 en el epitelio tubular y en los podocitos. Otro hallazgo frecuente fue la obstrucción de eritrocitos en el glomérulo y capilares peritubulares, sin plaquetas, trombos de fibrina o necrosis fibrinoide. Se observaron cilindros pigmentados en algunos pacientes con rhabdomiólisis aparente y CPK elevada.¹⁹

En la fisiopatología del daño renal se menciona el daño citopático directo del coronavirus, en los podocitos y en las células del túbulo proximal que expresan ECA2.²⁰

La ECA es parte fundamental del sistema renina-angiotensina aldosterona, que regula la presión sanguínea y el balance de electrolitos. La ECA1 y su homólogo, ECA2,²¹ constituyen dos ramas que se contraponen en la regulación de la presión arterial. Ambas enzimas son carboxipeptidasas de membrana y tienen varias funciones además de angiotensinasas. El papel más relevante de ECA es la conversión de angiotensina I (Ang-I) a angiotensina II (Ang-II), un péptido vasoactivo potente que aumenta la presión. En contraste, ECA2 tiene el efecto opuesto de ECA a través de dos mecanismos: conversión de Ang-I en angiotensina 1-9, que se convierte por ECA en el péptido vasodilatador Angiotensin 1-7 (Ang 1-7), y la conversión de Ang-II en Ang 1-7.

En abril de 2020 se describió en Reino Unido la asociación de un síndrome inflamatorio multisistémico con la infección por COVID-19, parecido al síndrome de Kawasaki por presentar fiebre, exantema, enanitema, signos y síntomas cardíacos y elevación de marcadores inflamatorios, con choque tóxico.²²

Aspectos inmunológicos de la infección por SARS-CoV-2 en niños

Existen varias hipótesis del porqué los niños infectados con SARS-CoV-2 tienen síntomas menos graves. Una posible explicación son las diferencias en el sistema inmunitario entre niños y adultos. Los modelos de ratones con infecciones por SARS-CoV muestran que las células T CD4 y CD8, así como los anticuerpos, juegan un papel importante en la eliminación del virus. Los niños tienen una respuesta inmune innata más

fuerte, una mayor proporción de linfocitos totales y un mayor número absoluto de células T y B, así como células asesinas naturales, lo que podría ayudar a combatir el virus. Sin embargo, a menudo se describe que los niños tienen un sistema inmune inmaduro, y para infecciones por otros virus del tracto respiratorio, por ejemplo, virus sincicial respiratorio o gripe, los bebés y los niños tienen un riesgo más alto de enfermedad grave y hospitalización. Esto sugiere que la inmunidad protectora contra el SARS-CoV-2 difiere de la de otros virus respiratorios comunes. Además, los niños tienen una respuesta a las citocinas menos proinflamatoria y son menos propensos a desarrollar el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Por lo tanto, es posible que la tormenta de citocinas que juega un papel importante en la patogénesis del COVID-19 severo en adultos, se atenúe en este grupo de edad. El segundo factor que puede contribuir a la reducción de la gravedad del COVID-19 es la menor prevalencia en los niños de las comorbilidades que se han asociado con enfermedades graves, como diabetes, problemas crónicos de pulmón, corazón, riñón o hipertensión arterial. Se menciona que la tercera explicación potencial para los síntomas más leves de infecciones por SARS-CoV-2 en los niños se debe a que los coronavirus circulantes comunes son frecuentes en este grupo de edad, responsables de aproximadamente 8% de las infecciones agudas del tracto respiratorio. La inmunidad preexistente y los anticuerpos de reacción cruzada contra el SARS-CoV-2 pueden desempeñar un papel protector.

A pesar de que la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos contra los coronavirus de circulación común durante la infancia, se producen reinfecciones más adelante en la vida, lo que sugiere una inmunidad vacilante contra los coronavirus y una mayor susceptibilidad en los adultos. La cuarta explicación potencial es la mucosa más gruesa de los niños, lo que podría limitar la colonización por virus y bacterias, y la colonización y el crecimiento del SARS-CoV-2 a través de interacciones microbianas y la competencia. Una quinta hipótesis es que los niños generalmente son infectados por un adulto, lo que significa que están infectados por una segunda o tercera generación del virus. Para el SARS y el MERS-CoV, se ha descrito que estas generaciones siguientes tienen una patogenicidad disminuida. La sexta explicación potencial está relacionada con su receptor, la ECA2, que es uno de los principales receptores para la entrada de SARS y SARS-CoV-2 en células humanas. Se ha postulado que los niños tienen menos receptores ECA2 con menor afinidad en comparación con los adultos y, por

lo tanto, podrían verse menos afectados por el SARS-CoV-2. ECA2 es importante para regular la respuesta inmune, especialmente en los pulmones. En estudios con animales, se ha demostrado que protege contra el SARS-CoV y la lesión pulmonar asociada con la influenza. La interacción entre la concentración de ECA2 y el número y la afinidad del receptor de ECA2 es probablemente compleja y también puede estar influenciada por la genética.²³

Tratamiento

No existe tratamiento específico para el SARS-CoV-2. Los niños con manifestaciones leves son tratados con medicamentos sintomáticos (paracetamol, electrolitos orales, etcétera). En el estudio multicéntrico europeo que reporta la evolución en 582 niños con PCR positiva para SARS-CoV-2, 48 requirieron ingreso en terapia intensiva, 40 recibieron hidroxiclороquina (7%), 17 remdesivir (3%), seis lopinavir-ritonavir (1%), en tres oseltamivir (0.5%), y con relación al tratamiento inmunomodulador 22 (4%) recibieron esteroides sistémicos, siete inmunoglobulina intravenosa (1.4%), cuatro tocilizumab, un inhibidor de IL-6 (0.68%), tres anakinra-antagonista del receptor de interleucina 1- (0.5%) y uno siltuximab (anti-IL6) (< 0.5%).¹⁶

Específicamente en pacientes con trasplante renal se ha recomendado, al igual que con otras infecciones virales, el reducir o suspender el antiproliferativo (mifofenolato de mofetil o azatioprina) y si el paciente está muy grave, retirar tanto el antiproliferativo como el inhibidor de calcineurina y proporcionar una dosis mayor de esteroides.²⁴

Al igual que la recomendación hecha para adultos de continuar el tratamiento hipotensor, los niños que reciben inhibidores del receptor de angiotensina no deben suspender el tratamiento a menos que presenten choque.²⁵

REFERENCIAS

1. Secretaría de Salud. Conferencia de prensa informe diario sobre coronavirus. Gobierno de México. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/2020/07/29/conferencia-29-de-julio/2020>.
2. Idele PA, Anthony D, Mofenson LM, Requejo J, You D, Luo C et al. The evolving epidemiologic and clinical picture of SARS-CoV-2 and COVID-19 disease in children and young people. UNICEF Office of Research; July 2020. Available in: <https://www.unicef-irc.org/publications/pdf/Evolving-Epidemiologic-Clinical-Picture-SARS-CoV2-COVID-19-Children-Young-People.pdf>; 2020.
3. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X, Rippe J, Patel AB, Kociolek LK. Age-related differences in nasopharyngeal severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) levels in patients with mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr.* 2020.
4. Rajapakse N, Dixit D. Human and novel coronavirus infections in children: a review. *Paediatr Int Child Health.* 2020; 1-20.
5. Hon KL, Leung CW, Cheng WT, Chan PK, Chu WC, Kwan YW et al. Clinical presentations and outcome of severe acute respiratory syndrome in children. *Lancet.* 2003; 361 (9370): 1701-1703.
6. Thabet F, Chehab M, Bafaqih H, Al Mohaimeed S. Middle East respiratory syndrome coronavirus in children. *Saudi Med J.* 2015; 36 (4): 484-486.
7. Parasa S, Desai M, Thoguluva Chandrasekar V, Patel HK, Kennedy KF, Roesch T et al. Prevalence of gastrointestinal symptoms and fecal viral shedding in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (6): e2011335.
8. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020.
9. Cocolini F, Tartaglia D, Puglisi A, Lodato M, Chiarugi M. SARS-CoV-2 is present in peritoneal fluid in COVID-19 patient. *Ann Surg.* 2020; 1-4.
10. Eglöf C, Vauloup-Fellous C, Picone O, Mandelbrot L, Roques P. Evidence and possible mechanisms of rare maternal-fetal transmission of SARS-CoV-2. *J Clin Virol.* 2020; 128: 104447.
11. Zimmermann P, Curtis N. COVID-19 in children, pregnancy and neonates: a review of epidemiologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39 (6): 355-368.
12. Sifuentes-Rodríguez E, Palacios-Reyes D. COVID-19: the outbreak caused by a new coronavirus. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2020; 77 (2): 47-53.
13. Perez-Herrera A, Cruz-Lopez M. Childhood obesity: current situation in Mexico. *Nutr Hosp.* 2019; 36 (2): 463-469.
14. Ramírez-Ramírez FJ, Angulo-Castellanos E, Gutiérrez-Padilla JA, Luévanos-Velásquez A. Epidemiology of pediatric COVID-19 in Mexico: a first sight. *Revista Médica MD.* 2020; 11 (3): 131-135.
15. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State level data report. 2020. Available in: <https://services.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
16. Gotzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancella L, Calo Carducci FI et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020.
17. Vega-Vega O, Arvizu-Hernandez M, Dominguez-Cherit JG, Sierra-Madero J, Correa-Rotter R. Prevention and control of SARS-CoV-2 (Covid-19) coronavirus infection in hemodialysis units. *Salud Publica Mex.* 2020; 62 (3): 341-347.
18. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97 (5): 829-838.
19. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, Cambien F, Corvol P, Soubrier F. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990; 86 (4): 1343-1346.
20. Martínez-Rojas MA, Vega-Vega O, Bobadilla NA. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020; 318 (6): F1454-F1462.
21. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting: our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis.* 2020.

22. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, Rosenthal EM, Muse A, Rowlands J et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med.* 2020; 383 (4): 347-358.
23. Zhao J, Zuo J, Wang X, Lin J, Yang Y, Zhou J et al. GeoChip-based analysis of microbial community of a combined nitrification-anammox reactor treating anaerobic digestion supernatant. *Water Res.* 2014; 67: 345-354.
24. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020; 382 (25): 2475-2477.
25. South AM, Brady TM, Flynn JT. ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2), COVID-19, and ACE inhibitor and Ang II (angiotensin II) receptor blocker use during the pandemic: the pediatric perspective. *Hypertension.* 2020; 76 (1): 16-22.

Financiamiento: Protocolo HIM/2020/022.

Correspondencia:

Mara Medeiros

Hospital Infantil de México «Federico Gómez».
Calle Dr. Márquez Núm. 162,
Col. Doctores, 06720,
Alcaldía de Cuauhtémoc,
Ciudad de México, México.
Teléfono: 52 55 52-28-99-17, ext. 4410
E-mail: medeiro.mara@gmail.com



Enfermedad hepática y trasplante durante la pandemia COVID-19/SARS-CoV-2

Liver disease and transplantation during the COVID-19/SARS-CoV-2 pandemic



Pilar Leal-Leyte,* Daniel Zamora-Valdés,* Nahum Méndez-Sánchez†

* Grupo de Estudio de Trasplante Hepático en México, Hospital Ángeles Acoxa. Ciudad de México, México.

† Unidad de Hígado, Fundación Clínica Médica Sur. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: La pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 ha afectado todas las áreas de la atención médica, particularmente la atención de enfermedades crónicas. La enfermedad hepática crónica es altamente prevalente en nuestro país y representa una de las principales causas de mortalidad general. **Objetivo:** En esta revisión, analizamos la literatura disponible hasta el 5 de junio de 2020 sobre el impacto de SARS-CoV-2/COVID-19 en enfermedades hepáticas y en la actividad de trasplante hepático. **Material y métodos:** Realizamos una búsqueda en PubMed con los términos «liver» (hígado), «hepatic» (hepático), o «transplant» (trasplante) y «COVID-19» o «SARS-CoV-2» contenidos en el título o el resumen de la categoría «Journal Articles» durante el último año. Los artículos fueron analizados por dos revisores de forma independiente. **Resultados:** Encontramos 276 resultados, de los cuales 54 artículos cumplieron con los criterios de inclusión. La mayor parte de la información disponible proviene de recomendaciones de expertos o consensos. Los organismos reguladores de donación y trasplante han desarrollado algoritmos específicos para su región con el objetivo de guiar la actividad de trasplantes durante la pandemia. Los programas, en general, han reportado disminución en sus actividades. Los resultados de infección por SARS-CoV-2 en receptores de trasplante hepático no son concluyentes y la evaluación del donante para la infección es ampliamente recomendada. **Conclusión:** La pandemia por SARS-CoV-2/COVID-19 ha modificado las prácticas de todos los programas de trasplante alrededor del mundo. La comunidad de trasplantes se encuentra frente a un escenario difícil con evidencia científica escasa que guíe la toma de decisiones sobre el futuro y la atención óptima de pacientes con enfermedad hepática terminal en necesidad de trasplante, durante y después de la pandemia.

Palabras clave: Hígado, enfermedades hepáticas, trasplante, COVID-19, SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic has affected all healthcare areas, particularly chronic diseases. Chronic liver diseases are highly prevalent in our country and represent a major cause of overall mortality. **Objective:** In this invited review, we analyze the literature available at June 5, 2020 on the impact of the pandemic on liver disease and transplantation. **Material and methods:** We performed a PubMed search using the terms «liver», «hepatic» or «transplant» and «COVID-19» or «SARS-CoV-2» included in the title and/or abstract in the category of «Journal Articles» during the last year up to June 5, 2020. The articles were analyzed by two reviewers independently. **Results:** We found 276 results (abstracts), from which, 54 full manuscripts fulfilled the selection criteria. Most of the available data comes from expert recommendations or consensus. Organ donation and transplantation regulatory bodies have created algorithms to guide transplant activity during the pandemic. Donor testing for SARS-CoV-2 is highly recommended but has several weaknesses. Programs have reported diminished activity during this period. Outcomes on liver transplant recipients with COVID-19 infection are heterogenous. **Conclusion:** SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic has forced transplant programs to modify their practices. The transplant community faces a difficult scenario with scant scientific evidence to guide its way and decision making in the treatment of patients with liver failure in need of a lifesaving transplant during and after the pandemic.

Keywords: Liver, liver disease, transplant, COVID-19, SARS-CoV-2.



INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2, denominada COVID-19, una emergencia de salud pública internacional el 30 de enero, y como pandemia, el 11 de marzo de 2020. Desde entonces, cada país ha visto afectado su sistema de salud en forma distinta, lo cual ha tenido un gran impacto en el cuidado y atención de pacientes con patologías no urgentes. Sin embargo, ésta no es la primera vez que la comunidad de trasplantes se enfrenta a virus emergentes, pues ya se han tenido experiencias previas con el virus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el virus respiratorio del Medio Oriente (MERS, por sus siglas en inglés).

Alrededor del mundo, la mayoría de los centros y organismos reguladores en materia de donación y trasplantes ha creado protocolos y medidas para mitigar el impacto que la pandemia tendrá en su área. Dicho esto, ha resultado importante un balance cauteloso frente a la situación incierta ante la cual se encuentra toda la comunidad médica, así como el riesgo de no emplear procedimientos que salvan vidas, tal como lo es el trasplante hepático. En esta revisión sistemática, evaluamos y sintetizamos la literatura relacionada al día 5 de junio de 2020 sobre las manifestaciones hepáticas de la infección por el virus SARS-CoV-2 en pacientes sanos, su impacto en pacientes cirróticos y postrasplante hepático y el impacto de la pandemia en la actividad de trasplante hepático.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura científica dirigida a evaluar el impacto de la pandemia por COVID-19. Los estudios fueron identificados mediante estrategias sensibles de búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed. Los términos utilizados para la captura fueron: «*liver*», «*hepatic*» o «*transplant*» y «COVID-19» o «SARS-CoV-2». La base de datos Medline fue cribada desde el 5 de junio de 2019 al 5 de junio de 2020. No hubo restricciones de idioma para la revisión de *abstracts*, pero sólo los manuscritos en inglés, castellano, francés o italiano fueron revisados en extenso. Todas las referencias recuperadas fueron manejadas en EndNote (Thomson Reuters). Finalmente, se realizó una búsqueda manual mediante la revisión de las referencias de los estudios incluidos.

Los estudios recuperados mediante la estrategia anterior de búsqueda fueron incorporados si cumplían

con los siguientes criterios de inclusión: que el estudio reportara información relevante original de, al menos, un caso clínico, o bien la experiencia de un centro de trasplante durante la pandemia. Se incluyeron todo tipo de artículos. Se excluyeron estudios en animales y de ciencia básica. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis fueron seleccionadas para la revisión en los temas en los que estuvieron disponibles. Dos revisores examinaron los títulos y los resúmenes de los artículos recuperados según los criterios de selección de forma independiente. En caso de no tener resumen, los mismos revisores estudiaron el manuscrito en extenso. Ambos revisores recolectaron los datos de los artículos incluidos, utilizando para ello formularios normalizados *ad hoc*.

Toda la recolección de artículos fue doble e independiente. Si al hacer esto el revisor encontraba alguna discrepancia entre su información y la del otro revisor, entonces se llegaba a un consenso revisando el artículo original. Los artículos que no contenían información relevante para los objetivos de la revisión o que tenían datos insuficientes fueron excluidos. No hubo metaanálisis planeado entre los estudios incluidos. Identificamos 276 resúmenes en PubMed, de los cuales se seleccionaron 54, siguiendo los criterios de selección que formaron la base de esta revisión. Para dar contexto a la información y debido a la relevancia de su contenido, 24 referencias más fueron analizadas, incluyendo dos no indizadas en PubMed, las cuales se publicaron en una plataforma de publicación temprana: bioRxiv.

ALTERACIONES HEPÁTICAS EN PACIENTES INFECTADOS POR COVID-19/SARS-COV-2

La infección por SARS-CoV-2 ataca principalmente el aparato respiratorio. Sin embargo, se ha demostrado que los pacientes con COVID-19 presentan alteraciones a otros niveles. Por ejemplo, la infección puede causar alteraciones en las pruebas de función hepática de forma primaria o secundaria. El SARS-CoV-2 utiliza a la enzima convertidora de angiotensina-2 como sitio de anclaje para su entrada en las células.¹ El receptor ACE2 está presente en las células del epitelio biliar.² Además, la expresión de ACE2 en colangiocitos humanos es preservada en organoides hepáticos humanos, modelo experimental en el que se ha demostrado la replicación del virus SARS-CoV-2.³

La afección hepática primaria se manifiesta con la elevación de enzimas hepáticas al ingreso. La afección que se genera de forma secundaria a la enferme-

dad COVID-19 es más común y es consecuencia del estado de inflamación sistémica y choque circulatorio, lo cual genera hipoxia e isquemia hepática. A esto hay que sumar el daño hepático asociado con otros fármacos, que se puede presentar por la polifarmacia en el tratamiento de estos pacientes.

Siete revisiones sistemáticas con metaanálisis publicadas entre el 9 y el 28 de mayo de 2020 analizaron las manifestaciones hepáticas de COVID-19 al ingreso de los pacientes.⁴⁻¹⁰ Kukla y colaboradores analizaron el impacto de tres *Coronaviridae* en 43 estudios (con presencia de SARS-CoV-1 en 23 estudios y 1,894 pacientes; MERS en nueve estudios y 156 pacientes, y SARS-CoV-2 en estudios y 2,541 pacientes), encontrando alteraciones hepáticas en las tres enfermedades virales con hallazgos histopatológicos inespecíficos.⁵ A diferencia de SARS-CoV-1 y 2, el MERS requiere de la enzima dipeptidil peptidasa-4 como receptor funcional, y hasta el momento no hay evidencia de que la infección cause daño hepático directo. El hallazgo común de los autores en las tres entidades fue la posibilidad de sesgo en la interpretación de los resultados por la presencia de comorbilidades en los pacientes y el impacto de la respuesta inflamatoria y/o estado de choque durante su estancia en el hospital. El resto de las revisiones sistemáticas se centraron en la infección por SARS-CoV-2.

Sultan y su equipo de investigación revisaron 47 estudios en los que incluyeron a 10,890 pacientes; la incidencia de aspartato aminotransferasa (AST) y del alanino aminotransferasa (ALT) anormales al ingreso fue de 15%.¹⁰ Por su parte, Wang y otros revisaron 21 estudios (3,024 pacientes), donde de 2.6 a 53% tuvo enzimas hepáticas (AST e ALT) anormales.⁷ Tanto Parohan y colaboradores como Youssef y su equipo de investigación realizaron sendos metaanálisis independientes con la información de 20 estudios retrospectivos (3,248 pacientes). Ambos metaanálisis demostraron que los pacientes con hipoalbuminemia, elevación de AST, ALT y bilirrubina total cursaron con enfermedad grave en mayor frecuencia.^{4,8} Mao y su equipo analizaron 35 estudios, incluyendo 6,686 pacientes, donde la prevalencia acumulada de alteraciones hepáticas en pacientes infectados por SARS-CoV-2 fue de 19%. Su metaanálisis demostró que la incidencia de alteraciones hepáticas es más común en pacientes graves, particularmente entre los pacientes en Wuhan, China.⁶ El metaanálisis de Kunutsor y colaboradores (16 estudios y 10,540 pacientes, todos de China) demostró que el nivel de AST y ALT al ingreso predijo enfermedad grave (nueve estudios), mientras

que AST se asoció con una mayor mortalidad en un metaanálisis de sólo tres estudios.⁹ En un solo estudio, los niveles de fosfatasa alcalina y GGT al ingreso predijeron la mortalidad.¹¹

Hay varios problemas con la interpretación de la información disponible a la fecha. Por ejemplo, el nivel de elevación de enzimas, considerado en varios artículos como «disfunción hepática», no corresponde con la definición recomendada para la lesión hepática aguda (ALT \geq 200 UI/L y/o AST \geq 300 UI/L).¹² La diferencia entre los niveles de AST y ALT en pacientes graves y no graves no es clínicamente relevante (AST 8.84 UI/L y ALT 7.35 UI/L) y la incidencia de niveles anormales es altamente variable.⁴ Pocos estudios reportan la prevalencia de enfermedades hepáticas previamente existentes en los pacientes.¹⁰ La mayoría de los estudios no reporta los valores de la razón normalizada internacional (INR), que en estos pacientes representarían el mejor indicador de lesión hepática aguda grave (INR \geq 2.0).¹³ Un estudio dedicado a evaluar alteraciones en la coagulación reportó que los pacientes graves con COVID-19 tuvieron un INR promedio de 1.04, y no se encontraron diferencias significativas en comparación con enfermos no graves (INR 1.01).¹⁴

Los hallazgos histológicos no son específicos, ya que pueden ser explicados por la respuesta inflamatoria sistémica y el estado de choque.¹⁵ La información disponible que asocia estas alteraciones con gravedad o mortalidad tiene resultados heterogéneos y pacientes/estudios duplicados. De momento, no hay evidencia de que los pacientes con alteraciones hepáticas requieran intervenciones dirigidas específicamente a tratarlas. Si bien, las enzimas AST y ALT pueden ser un marcador estadístico predictor de gravedad en pacientes con COVID-19, y es biológicamente posible que el SARS-CoV-2 utilice al ACE2 como medio de entrada para la infección primaria a nivel hepático, no hay evidencia definitiva que demuestre la presencia del virus como causal directa de estas alteraciones. Por lo tanto, no hay evidencia suficiente que demuestre que la presencia de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático observada presente alguna infección hepática primaria ni una forma específica de disfunción hepatocelular.

INFECCIÓN POR COVID-19/ SARS-COV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Los pacientes con enfermedades hepáticas, por definición, son la población en riesgo para presentar com-

plicaciones mayores ante infecciones. Los pacientes con enfermedad hepática terminal con infecciones graves tienen opciones de tratamiento limitadas, independientemente de la pandemia de COVID-19. Al respecto, Wang y colaboradores reportó que de 0.8 a 11% de 3,024 pacientes infectados padecía enfermedad hepática crónica.⁷

Qi y su equipo reportaron esto mismo en tres casos en Hubei, China (cuya etiología era hepatitis B, esquistosomiasis y consumo de alcohol); dos pacientes fallecieron y un paciente egresó.¹⁶ Estos pacientes también fueron incluidos en un estudio multicéntrico (16 hospitales) que reportó el resultado de 21 pacientes cirróticos (escala de Child-Pugh A, 16 pacientes; escala de Child-Pugh B, tres pacientes, y escala de Child-Pugh C, dos pacientes), donde la hepatitis B fue la etiología más común (57.1%) y dos terceras partes de los pacientes (66.7%) padecían otra comorbilidad. Cinco pacientes fallecieron y no hubo diferencias significativas entre la edad o sexo de acuerdo con el estadio de Child-Pugh o puntaje del modelo para enfermedades hepáticas terminales (MELD) de los supervivientes.¹⁷

Al incluir a pacientes de Occidente, una revisión sistemática con metaanálisis (22 estudios y 5,595 pacientes) reportó una prevalencia de enfermedad hepática en 2 a 3% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, entre los que 57.33% de éstos cursó con enfermedad grave y 17.65% falleció.¹⁸ Aunque este estudio sugiere que la mortalidad observada en pacientes con enfermedades hepáticas supera a la observada en la población general, no se realizó un análisis estadístico univariado ni multivariado.

Moon y colaboradores analizaron la evolución de 152 pacientes con enfermedades hepáticas crónicas (103 cirróticos y 42 no cirróticos) de 21 países (22.4% con esteatohepatitis no alcohólica [NASH], 19.7% con alcoholismo, 11.8% con hepatitis B, 10.5% con hepatitis C y 35.8% con otros o su combinación), entre los cuales 23.3% ingresó a Cuidados Intensivos, 17.5% recibió ventilación mecánica, 4.9% se sometió a terapia de reemplazo de función renal y 39.8% falleció (de este último porcentaje, 78.7% debido a problemas respiratorios y 12.2% relacionado con problemas del hígado).¹⁹ Treinta y seis punto nueve por ciento de los pacientes presentó un nuevo episodio de descompensación, lo cual se asoció con su estadio Child-Pugh basal, además de que se relacionó con mayor riesgo de mortalidad (63.2% descompensados en comparación con 26.2% no descompensados). También, 24.3% de los pacientes que presentó descompensación no tenía síntomas respiratorios al momento de diagnosticarles

COVID-19.¹⁹ La mortalidad se asoció con el estadio basal de Child-Pugh en pacientes cirróticos (estadio Child-Pugh A en 23.9%, estadio Child-Pugh B en 43.3% y estadio Child-Pugh C en 63%). Los estadios B y C de Child-Pugh fueron predictores de mortalidad después de ajustar por comorbilidades;¹⁹ no se encontró asociación con el puntaje MELD basal.

Singh y colaboradores realizaron una búsqueda de pacientes con COVID-19 en la plataforma TriNETX en Estados Unidos, identificando a 2,780 pacientes, entre los cuales 250 padecían enfermedades hepáticas (50 cirróticos).²⁰ La prevalencia de comorbilidades fue alta (68% con hipertensión y 48% con diabetes mellitus), siendo NASH la etiología más frecuente (con 42%). Los autores realizaron un pareamiento por la propensión 1:1, ajustado al índice de masa corporal, hipertensión, diabetes mellitus, edad, grupo étnico y uso de nicotina. Después del pareamiento, no hubo diferencias en la incidencia de ALT anormal al ingreso entre los pacientes con enfermedades hepáticas (46.1%) y aquéllos sin enfermedades hepáticas (50.6%).²⁰ La probabilidad de requerir hospitalización fue mayor entre pacientes con enfermedades hepáticas (48 contra 36%, RR 1.3 [1.1, 1.6], RD 12.0% [3.4%, 20.6%]; $p = 0.006$) y el riesgo de mortalidad fue mayor (RR 3.0 [1.5, 6.0], RD 8.0% [3.3%, 12.7%]; $p = 0.001$), particularmente en los pacientes cirróticos (RR 4.6, IC95% 2.6-8.3; $p < 0.001$).²⁰

Wang y otros realizaron un metaanálisis con 34 estudios (6,263 pacientes) con el objetivo de analizar el impacto de las comorbilidades crónicas en los pacientes con COVID-19.²¹ Los resultados de este metaanálisis al analizar la asociación entre las enfermedades hepáticas crónicas y la gravedad de la infección (nueve estudios y 3,196 pacientes) demostraron que no existe asociación entre ambas, a diferencia de lo observado con las enfermedades cardíacas y renales agudas y crónicas.²¹ Este hallazgo obtuvo un bajo grado de heterogeneidad entre los estudios analizados.

Algunos autores han alertado en torno al problema que representa la contingencia para los pacientes con enfermedad hepática crónica y los posibles efectos que ésta pudiera tener en su pronóstico a largo plazo, debido a las posibles limitaciones en su acceso al tratamiento y por el potencial incremento o recaída en el consumo de alcohol y otras drogas.^{22,23}

Los registros SECURE-Cirrhosis (Vigilancia Epidemiológica del Coronavirus bajo Exclusión de Investigación en Cirrosis, por sus siglas en inglés) y COVID-HEP podrán proveer de información valiosa una vez que recluten un número mayor de pacientes con se-

guimiento a mayor plazo.²⁴ Sin embargo, por el momento, la información es limitada y no hay evidencia definitiva de que las enfermedades hepáticas crónicas sean un factor de riesgo independiente para la infección por SARS-CoV-2. El riesgo de cursar con enfermedad grave, el ingreso a terapia intensiva y el índice de mortalidad podrían ser mayores que la población general y, aunque este hallazgo es inconsistente en la literatura, ya que la asociación no está detectada en el metaanálisis con la mayor cantidad de pacientes, el riesgo podría ser progresivamente mayor de acuerdo con la gravedad de la enfermedad hepática según la clasificación de Child-Pugh, lo cual podría no ser identificado en los estudios disponibles debido al bajo número de pacientes y el bajo nivel de evidencia.

INFECCIÓN POR COVID-19/SARS-COV-2 EN DONADORES DE ÓRGANOS

El riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 a través del trasplante de órganos sólidos se desconoce. A la fecha, no existen reportes que documenten la transmisión del virus por vía hematogena o por trasplante de órgano sólido, aunque sí se ha detectado la presencia del virus en tejido pulmonar y pleural.^{25,26} Además, se ha documentado la presencia de viremia en 1% (3 de 307) de pacientes sintomáticos,²⁷ los cuales pueden tener prueba por reacción en cadena de polimerasa (PCR) por hisopado nasal negativo.²⁸

A nivel intestinal, las células epiteliales de la mucosa gástrica, duodenal y colónica, expresan ACE2 en mayores niveles que lo observado en el pulmón.^{29,30} Asimismo, la presencia del virus en biopsias de mucosa gástrica, duodenal y colónica ha sido demostrada, así como en hisopados anales, los cuales pueden persistir positivos después de la resolución de los síntomas y la negativización del PCR en hisopado nasofaríngeo.³⁰ Lo anterior ha tenido un gran impacto en las salas de endoscopia y ha llevado a varias sociedades a emitir recomendaciones para la protección del personal de salud durante procedimientos endoscópicos.^{31,32} Por lo tanto, aunque no existen casos reportados, la transmisión de SARS-CoV-2 mediante trasplante de órgano sólido (pulmón e intestino) parece ser biológicamente posible. Si bien ha sido sugerido que SARS-CoV-2 infecte directamente al riñón y al hígado, la evidencia de infección renal proviene de hallazgos por microscopía electrónica,³³ y se ha demostrado que estos hallazgos podrían ser explicados por factores diferentes al virus.³⁴ La evidencia de afectación hepática ya ha sido discutida y es poco concluyente.

Existen diferentes pruebas para la identificación de SARS-CoV-2, cada una con capacidad diagnóstica diferente.³⁵ Vale la pena comenzar con una serie de consideraciones sobre la prueba PCR en hisopado nasal. **Primero**, es necesario reconocer que hay un porcentaje considerable de pacientes infectados asintomáticos, por lo que en ausencia de síntomas y con una prueba negativa, es imposible determinar la sensibilidad de las pruebas en pacientes asintomáticos.³⁶ **Segundo**, algunos pacientes asintomáticos tienen un PCR en hisopado negativo, pero el virus es detectable mediante PCR en otros tejidos, por lo que la técnica podría no ser la determinante en la capacidad de detección de la infección, sino en el patrón de la enfermedad en ese paciente en específico.²⁷ Además, la sensibilidad reportada de la prueba PCR es diferente dependiendo del sitio de toma, las muestras nasofaríngeas tienen mayor sensibilidad (63%) que las muestras orofaríngeas (32%), mientras que las muestras de lavado broncoalveolar son las más sensibles (93%).²⁷ Sin embargo, en el contexto de donación cadavérica y en medio de una pandemia, hay que evaluar el riesgo y recursos humanos necesarios para la obtención de muestras del tracto respiratorio inferior. **Tercero**, algunos pacientes con enfermedad pulmonar característica por tomografía tienen PCR en hisopado nasal negativo, el cual se vuelve positivo durante el seguimiento.³⁷ **Cuarto**, el tiempo necesario para realizar un estudio PCR cualitativo puede ser menor a 15 minutos, pero el tiempo desde la toma de la muestra hasta que se obtiene el resultado no depende solamente del tiempo que demora la prueba, sino de la prioridad con la que sea procesada de acuerdo con la alta demanda, particularmente en áreas con alta incidencia de casos, como en este momento lo es nuestro país.

Los estudios de detección de anticuerpos en suero (serología) pueden realizarse mediante cuatro métodos: ensayos de flujo lateral (LFA, por sus siglas en inglés), ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés), ensayos de neutralización e inmunoensayos por quimioluminiscencia.³⁸ La característica común de todos ellos es que demuestran exposición previa a SARS-CoV-2, pero no infección activa, ya que los anticuerpos IgM e IgG son detectables de tres a seis días después de la exposición y los anticuerpos dirigidos contra otros coronavirus persisten en la circulación durante años.³⁹

Durante la epidemia de SARS en 2002 se desarrolló una herramienta de tamizaje para donantes cadavéricos.⁴⁰ Dicha herramienta ha sido modificada y,

en la actualidad, se utiliza por varios programas para el tamizaje del donante cadavérico. Esto ha permitido continuar la actividad de donación, pues ayuda a la identificación o descarte oportuno de potenciales donantes. Varios organismos reguladores de diferentes naciones han realizado algoritmos y protocolos de manejo para los donantes, de acuerdo con su riesgo epidemiológico y prueba de tamizaje.^{41,42} La actividad de donación cadavérica ha disminuido en todos los países que han reportado sus estadísticas debido al consumo de recursos dirigidos a la atención de la pandemia,^{42,43} pero esta reducción parece ser variable en los diferentes centros.^{44,45} Los problemas logísticos de las diferentes pruebas deben ser resueltos en cada centro antes de considerar establecer una política de donación cadavérica basada en resultados, aunque como describimos anteriormente, los argumentos para apoyar este abordaje tienen poca evidencia científica. El riesgo de realizar el procedimiento de trasplante debe de ser balanceado con el riesgo de mortalidad del receptor en lista de espera y discutido ampliamente con el paciente y/o su familia.

La actividad en los programas de hígado de donante vivo se ha reducido,⁴⁶ aunque es importante mencionar que esta actividad varía significativamente de acuerdo con la región geográfica en donde se lleve a cabo. La mayoría de los países occidentales han detenido sus programas de donante vivo de hígado durante la pandemia. En algunos países asiáticos, donde la actividad ha continuado,^{47,48} se recomienda realizar la prueba de PCR para SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo en todos los casos de donante vivo de hígado. Si la prueba es positiva, se difiere el procedimiento por un periodo variable, que va desde los siete días hasta un mes, y posteriormente, hay que repetir la prueba. En caso de que la prueba sea negativa, el donante se mantiene en aislamiento siete días después de la prueba y antes del procedimiento. El grupo del Centro Médico Asan reportó un caso de trasplante de hígado de donador vivo infectado (no identificado antes de la donación) que no ha generado enfermedad (ni virus detectable) en el receptor.⁴⁹ El donador no mostraba viremia ni virus detectable en la biopsia hepática, pero tuvo un PCR en hisopado nasofaríngeo positivo que se realizó después de la donación cuando se le notificó contacto previo con una paciente con COVID-19. Después de una revisión de las guías nacionales en la India, se retomó la actividad de trasplante hepático de donante vivo. Verma y colaboradores reportaron nueve casos sin infección en donadores ni en receptores por SARS-CoV-2 y sin mortalidad.⁴⁸

IMPACTO DEL COVID-19/SARS-COV-2 EN LOS PROGRAMAS DE TRASPLANTE HEPÁTICO

En muchos países alrededor del mundo, las cirugías electivas fueron suspendidas durante la pandemia,⁵⁰ debido al riesgo de infección de los pacientes durante el periodo perioperatorio dentro del hospital⁵¹ y el riesgo incrementado de mortalidad descrito durante el periodo de incubación (en Wuhan) en pacientes postquirúrgicos que ingresaron a terapia intensiva.⁵²

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para pacientes con enfermedad hepática crónica terminal, insuficiencia hepática aguda, algunas enfermedades metabólicas y tumores hepáticos seleccionados. A diferencia de la falla de otros órganos (por ejemplo, riñón), las opciones de tratamiento de la función hepática a largo plazo, en ausencia de trasplante, son nulas. Los pacientes que se encuentran en lista de espera tienen una ventana de oportunidad para trasplante finita, aún fuera de una situación extrema, como lo es una pandemia. La realización de este procedimiento se ha considerado prioritaria durante la pandemia en Estados Unidos y otros países (<https://www.cms.gov/files/document/covid-elective-surgery-recommendations.pdf>), para lo cual se han desarrollado protocolos que permitan continuar con la actividad de trasplante en forma segura y así poder mitigar el impacto de la pandemia en el tiempo y mortalidad en lista de espera.

Cada centro debe valorar la situación epidemiológica, los recursos con los que cuenta (materiales y humanos) y el riesgo, tanto del donante como del receptor, así como del personal de salud, cuando se decida proceder o no con la realización del trasplante.⁵³

Si bien los modelos de manejo alrededor del mundo varían, los programas más importantes del mundo describieron y adoptaron un abordaje escalonado en la disminución de sus actividades.⁴¹ Muchos países iniciaron con una disminución progresiva y gradual que se ajustó al avance de la pandemia en su región.^{42,54,55} La recomendación de la suspensión total de la actividad de donación y trasplantes es congruente, exclusivamente cuando el sistema de salud se encuentra absolutamente colapsado.⁴¹

En Estados Unidos, Canadá y Europa, los programas de donación cadavérica, en general, continuaron con mayor libertad que los de donante vivo estableciendo restricciones, como limitar el trasplante a pacientes con determinado MELD (> 20, > 25 o > 30), falla hepática aguda, pacientes en quienes se tratara del primer trasplante y se anticipara uso bajo de productos hemáticos, aquéllos que estuvieran en riesgo de salir

de criterios para trasplante por patología oncológica, o bien pacientes críticamente graves que estuvieran hospitalizados o que ya se encontraran consumiendo recursos médicos de forma significativa.⁴⁶ Varios programas han reportado disminución global en su actividad de trasplante, el cual va de 25 a 30% al compararla con el promedio de años previos.^{54,56}

Los pacientes pediátricos representan un grupo particular durante la pandemia. Aunque la información es muy limitada, la incidencia de infección asintomática en niños parece ser más frecuente que en los adultos; y, aunque la incidencia de neumonía demostrada por estudios de imagen es alta, el requerimiento de oxígeno y la necesidad de ventilación mecánica dista mucho de lo observado en adultos.^{57,58} Eso sugiere que si el riesgo de mortalidad en la lista de espera es mayor al riesgo de las complicaciones mayores generadas por SARS-CoV-2, los programas de trasplante pediátrico deben continuar su actividad siempre y cuando puedan asegurar la seguridad de su personal de salud.⁵⁹

En nuestro país, el Centro Nacional de Trasplantes recomendó suspender temporalmente todos los programas de donación y trasplante de órganos y tejidos a nivel nacional el 17 de marzo de 2020, cuando había 93 casos de COVID-19 a nivel nacional. El primero de abril de 2020, este centro emitió dos algoritmos para continuar con la donación cadavérica para el tratamiento de urgencias nacionales de corazón e

hígado, así como la asignación prioritaria de riñones y córneas: uno para reporte de urgencia y otro para reporte de donación, los cuales no se han actualizado hasta la fecha de realización del presente estudio. Durante este periodo, se han reportado casos aislados de trasplante de córnea por asignación prioritaria.

INFECCIÓN POR COVID-19/SARS-COV-2 EN RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Los receptores de trasplante suelen tener cargas virales mayores cuando cursan con infección por virus de ARN. Esto genera que los receptores frecuentemente se consideren como «superdiseminadores» (*super-spreaders*), por lo que las precauciones de contacto con familiares y el personal de salud deben ser tomadas seriamente. Además de los factores pronósticos habituales, en los receptores de trasplante la temporalidad de la infección con respecto a la realización del trasplante es una variable importante por considerar. Los pacientes recién trasplantados suelen tener grados de inmunosupresión mayores en comparación con pacientes que se encuentran a más de tres meses después del trasplante.^{60,61} Las recomendaciones en torno a la inmunosupresión durante el periodo de la infección siguen los mismos principios que otro tipo de infecciones sistémicas graves.⁶²⁻⁶⁴ En los pacientes con manifestaciones menores, se recomienda continuar con el esquema de inmunosupresión habitual.

Tabla 1: Resultados de la infección por SARS-CoV-2 en receptores de trasplante hepático.

Autor	Pacientes	Edad* (años)	Tiempo después del trasplante* (años)	Comorbilidades (%)	COVID-19 grave (%)	Mortalidad por COVID-19 (%)
Morand et al. ⁶⁶	1	4.0	5 meses	0	0.0	0.0
Hammami et al. ⁶⁷	1	63.0	10.0	0	0.0	0.0
Zhong et al. ⁶⁸	1	37.0	9 días	0	0.0	0.0
Tschopp et al. ⁶⁹	5	56.0	47 meses	ND	0.0	0.0
Gao et al. ⁷⁰	3	48.6	4.3 días	0	33.3	33.3
Lee et al. ⁷¹	38	63.0	3.8	¿?	28.9	18
Hoek et al. ⁷²	1	47.0	19.0	83	0.0	0.0
Liu et al. ⁶¹	1	50.0	2.5	ND	100	0.0
Fung et al. ⁷³	1	80.0	14.2	ND	0.0	0.0
Müller et al. ⁷⁴	1	55.0	1.0	100	0.0	0.0
Yi et al. ⁷⁵	3	54.8	5.5	90	33.3	0.0
Modi et al. ⁷⁶	1	32.0	7.0	100	0.0	0.0
Patrono et al. ⁷⁷	10	65.6	7.0	ND	20	10
Massoumi et al. ⁴⁴	5	48.6	42.2 días	ND	0.0	0.0
Massoumi et al. ⁴⁴	9	ND	ND	ND	33.3	0.0
Belli et al. ⁷⁸	103	65.0	ND	> 56	37	16

ND = no disponible. * Promedio en series de caso.

Cuando la infección tiene una manifestación más grave o fallas orgánicas, se recomienda la disminución o suspensión de la inmunosupresión con monitoreo cercano de las pruebas de funcionamiento hepático y el reinicio de acuerdo con la clínica del paciente. Se necesita monitorizar de cerca posibles interacciones entre los medicamentos frecuentemente empleados como tratamiento para COVID-19 (azitromicina, lopinavir, ritonavir, etcétera).⁶⁵ A pesar de múltiples comunicaciones, no hay evidencia de que el manejo con dosis mayores de esteroides o tacrolimus mejore el pronóstico de los pacientes graves con COVID-19.

Los reportes de la enfermedad COVID-19 en receptores de trasplante de órgano sólido son altamente heterogéneos. Mientras que algunos reportes y series de casos describen desenlaces similares a los de la población en general, existen también aquéllos con resultados menos favorables. Los resultados de estos reportes se resumen en la *Tabla 1*. Hasta el día de corte de esta revisión, hay 184 casos de receptores de trasplante hepático infectados por COVID-19 reportados en la literatura. De éstos, 30% tuvo una forma grave de la enfermedad (definida por la necesidad de ventilación mecánica) y 14% falleció. La información disponible no permite evaluar el efecto de las comorbilidades como cofactores en el desenlace de la enfermedad, pero las series de casos que reportan la prevalencia de comorbilidades muestran un gran número de pacientes (56-92%) con estados comórbidos. Sin embargo, se necesita de más información para poder concluir si los receptores de trasplante hepático tienen un pronóstico diferente a la población general tras la infección por SARS-CoV-2.

CONCLUSIONES

La cantidad de publicaciones durante la pandemia por COVID-19 es abrumadora. No obstante, el nivel de evidencia de la mayoría de éstas es bajo (recomendación de experto, extrapolación de otras entidades, casos clínicos) y existen diferentes medios publicando manuscritos sin revisión por pares o con una revisión abreviada, por considerar a la pandemia como una urgencia de publicación y de necesidad por compartir información. Esto ha llevado a que muchas series de casos e, incluso metaanálisis, sean publicados en forma de cartas al editor. La investigación básica puede acelerarse y multiplicarse según la demanda, pero la investigación clínica no es tan maleable y la obtención de conclusiones rápidas puede llevar a cometer errores importantes con consecuencias graves.

Por ejemplo, es imposible saber en estos momentos el impacto final que tendrá la reducción de la actividad de trasplante hepático en el mundo en la mortalidad de pacientes en lista de espera, ya que además de los pacientes que pierdan la vida durante la pandemia, el rezago en la atención de aquéllos que se mantuvieron estables durante este periodo traerá como consecuencia un incremento en la mortalidad de la lista de espera incluso después de que la pandemia haya pasado, donde uno de los escenarios posibles es que la enfermedad se vuelva endémica y tengamos que adaptar nuestra práctica a esta «nueva realidad».

La pandemia por COVID-19 sin duda será uno de los obstáculos más grandes al que se enfrentará la comunidad de donación y trasplantes en nuestro tiempo, pero es importante reconocer que la forma en la que respondamos a la demanda de conocimiento científico y atención médica definirá nuestra generación.

Los pacientes con enfermedad hepática terminal y sus médicos tratantes deberán tomar decisiones difíciles frente a la evidente escasez de recursos que durará seguramente más que la pandemia, debido a las repercusiones económicas globales que se están generando durante ésta. Cada programa de donación y trasplante debe evaluar y administrar sus recursos, a la vez que promueve la cooperación entre individuos, instituciones y países con el fin de optimizar la atención de pacientes, candidatos y receptores de trasplante.

REFERENCIAS

1. Yan R, Zhang Y, Li Y et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367: 1444-1448.
2. Chai X, Hu L, Zhang Y et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv*. 2020; 2020.02.03.931766.
3. Zhao B, Ni C, Gao R et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver ductal organoids. *Protein Cell*. 2020; 1-5.
4. Parohan M, Yaghoubi S, Seraj A. Liver injury is associated with severe Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepatol Res*. 2020.
5. Kukla M, Skonieczna-Żydecka K, Kotfis K et al. COVID-19, MERS and SARS with Concomitant Liver Injury-Systematic Review of the Existing Literature. *J Clin Med*. 2020; 9 (5): E1420.
6. Mao R, Qiu Y, He JS et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020.
7. Wang H, Qiu P, Liu J, Wang F, Zhao Q. The liver injury and gastrointestinal symptoms in patients with Coronavirus Disease 19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020.

8. Youssef M, Hussein M, Attia AS et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *J Med Virol.* 2020.
9. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Markers of liver injury and clinical outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020.
10. Sultan S, Altayar O, Siddique SM et al. AGA Institute rapid review of the gastrointestinal and liver manifestations of COVID-19, meta-analysis of international data, and recommendations for the consultative management of patients with COVID-19. *Gastroenterology.* 2020.
11. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020; 368: m1091.
12. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS et al. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem.* 2000; 46: 2050-2068.
13. Koch DG, Speiser JL, Durkalski V et al. The natural history of severe acute liver injury. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112: 1389-1396.
14. Zou Y, Guo H, Zhang Y et al. Analysis of coagulation parameters in patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Biosci Trends.* 2020.
15. Philips CA, Ahamed R, Augustine P. SARS-CoV-2 related liver impairment - perception may not be the reality. *J Hepatol.* 2020.
16. Qi X, Wang J, Li X et al. Clinical course of COVID-19 in patients with pre-existing decompensated cirrhosis: initial report from China. *Hepatol Int.* 2020.
17. Qi X, Liu Y, Wang J et al. Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study. *Gut.* 2020.
18. Oyelade T, Alqahtani J, Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: an early systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis.* 2020; 5.
19. Moon AM, Webb GJ, Aloman C et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: preliminary results from an international registry. *J Hepatol.* 2020.
20. Singh S, Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with pre-existing liver disease in united states: a multi-center research network study. *Gastroenterology.* 2020.
21. Wang X, Fang X, Cai Z et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Research (Wash D C).* 2020; 2020: 2402961.
22. Da BL, Im GY, Schiano TD. COVID-19 hangover: a rising tide of alcohol use disorder and alcohol-associated liver disease. *Hepatology* 2020.
23. Reddy KR. SARS-CoV-2 and the liver: considerations in hepatitis B and hepatitis C infections. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020; 15: 191-194.
24. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol.* 2020; 26: 2323-2332.
25. Schaller T, Hirschbuhl K, Burkhardt K et al. Postmortem examination of patients with COVID-19. *JAMA.* 2020.
26. Nunes Duarte-Neto A, de Almeida Monteiro RA, da Silva LFF et al. Pulmonary and systemic involvement of COVID-19 assessed by ultrasound-guided minimally invasive autopsy. *Histopathology.* 2020.
27. Wang W, Xu Y, Gao R et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020.
28. Zhang W, Du RH, Li B et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9: 386-389.
29. Du M, Cai G, Chen F et al. Multiomics evaluation of gastrointestinal and other clinical characteristics of COVID-19. *Gastroenterology.* 2020; 158: 2298-2301.
30. Xiao F, Tang M, Zheng X et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158: 1831-1833.
31. Castro Filho EC, Castro R, Fernandes FF, Pereira G, Perazzo H. Gastrointestinal endoscopy during the COVID-19 pandemic: an updated review of guidelines and statements from international and national societies. *Gastrointest Endosc.* 2020.
32. Repici A, Pace F, Gabbiadini R et al. Endoscopy units and the COVID-19 outbreak: a multi-center experience from Italy. *Gastroenterology.* 2020.
33. Abbate M, Rottoli D, Gianatti A. COVID-19 Attacks the Kidney: ultrastructural evidence for the presence of virus in the glomerular epithelium. *Nephron.* 2020; 1-2.
34. Roufousse C, Curtis E, Moran L et al. Electron microscopic investigations in COVID-19: not all crowns are coronas. *Kidney Int.* 2020.
35. Fang FC, Naccache SN, Greninger AL. The laboratory diagnosis of COVID-19-- frequently-asked questions. *Clin Infect Dis.* 2020.
36. Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. *Clin Infect Dis.* 2020.
37. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a report of 1014 cases. *Radiology.* 2020; 200642.
38. Theel ES, Slev P, Wheeler S et al. The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one? *J Clin Microbiol.* 2020.
39. Huang AT, Garcia-Carreras B, Hitchings MDT et al. A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: antibody kinetics, correlates of protection, and association of antibody responses with severity of disease. *medRxiv.* 2020; 2020.04.14.20065771.
40. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant.* 2003; 3: 977-981.
41. Kumar D, Manuel O, Natori Y et al. COVID-19: A global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant.* 2020.
42. Dominguez-Gil B, Coll E, Fernandez-Ruiz M et al. COVID-19 in Spain: transplantation in the midst of the pandemic. *Am J Transplant.* 2020.
43. Agnes S, Andorno E, Avolio AW et al. Preliminary analysis of the impact of COVID-19 outbreak on italian liver transplant programs. *Liver Transpl.* 2020.
44. Massoumi H, Rocca J, Frager S, Kinkhabwala M. COVID-19 infection in early post-operative period after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2020.
45. Agopian V, Verna E, Goldberg D. Changes in liver transplant center practice in response to COVID-19: unmasking dramatic center-level variability. *Liver Transpl.* 2020.
46. Boyarsky BJ, Po-Yu Chiang T, Werbel WA et al. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. *Am J Transplant.* 2020.
47. Saigal S, Gupta S, Sudhindran S et al. Liver transplantation and COVID-19 (Coronavirus) infection: guidelines of the liver transplant Society of India (LTSI). *Hepatol Int.* 2020.

48. Verma S, Aleen Agarwal S, Chikkala BR et al. Living donor liver transplants for sick recipients during COVID-19 pandemic- An experience from a tertiary center in India. *Am J Transplant.* 2020.
49. Hong HL, Kim SH, Choi DL, Kwon HH. A case of coronavirus disease 2019-infected liver transplant donor. *Am J Transplant.* 2020.
50. Iacobucci G. Covid-19: all non-urgent elective surgery is suspended for at least three months in England. *BMJ.* 2020; 368: m1106.
51. 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.
52. Lei S, Jiang F, Su W et al. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine.* 2020; 100331.
53. Chew CA, Iyer SG, Chieh Kow AW et al. An international multicentre study of protocols for liver transplantation during a pandemic: a case for quadripartite equipoise. *J Hepatol.* 2020.
54. Moeckli B, Peloso A, Oldani G et al. The swiss approach to the COVID-19 outbreak. *Am J Transplant.* 2020.
55. Muller X, Tilmans G, Chenevas-Paule Q et al. Strategies for liver transplantation during the SARS CoV-2 outbreak preliminary experience from a single center in France. *Am J Transplant.* 2020.
56. Angelico R, Trapani S, Manzia TM et al. The COVID-19 outbreak in Italy: Initial implications for organ transplantation programs. *Am J Transplant.* 2020.
57. Lu X, Zhang L, Du H et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1663-1665.
58. Dong Y, Mo X, Hu Y et al. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020; 145.
59. D'Antiga L. Coronaviruses and immunosuppressed patients: the facts during the third epidemic. *Liver Transpl.* 2020; 26: 832-834.
60. Qin J, Wang H, Qin X et al. Perioperative presentation of COVID-19 disease in a liver transplant recipient. *Hepatology.* 2020.
61. Liu B, Wang Y, Zhao Y et al. Successful treatment of severe COVID-19 pneumonia in a liver transplant recipient. *Am J Transplant.* 2020.
62. Bollipo S, Kapuria D, Rabiee A et al. One world, one pandemic, many guidelines: management of liver diseases during COVID-19. *Gut.* 2020.
63. Lau G, Ward JW. Synthesis of liver associations recommendations for hepatology and liver transplant care during the COVID-19 pandemic. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020; 15: 204-209.
64. Perazzo H, Piedade J, Castro R et al. COVID-19: an overview of worldwide recommendations for management of patients with liver diseases or liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020.
65. Xia T, Wang Y. Coronavirus disease 2019 and transplantation: the combination of lopinavir/ritonavir and hydroxychloroquine is responsible for excessive tacrolimus trough level and unfavorable outcome. *Am J Transplant.* 2020.
66. Morand A, Roquelaure B, Colson P et al. Child with liver transplant recovers from COVID-19 infection. A case report. *Arch Pediatr.* 2020.
67. Hammami MB, Garibaldi B, Shah P et al. Clinical course of COVID-19 in a liver transplant recipient on hemodialysis and response to tocilizumab therapy: A case report. *Am J Transplant.* 2020.
68. Zhong Z, Zhang Q, Xia H et al. Clinical characteristics and immunosuppressant management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020.
69. Tschopp J, L'Huillier AG, Mombelli M et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the swiss transplant cohort study. *Am J Transplant.* 2020.
70. Gao F, Zheng KI, Gu JY, George J, Zheng MH. COVID-19 and liver transplantation: Lessons learned from three reported cases. *Transpl Infect Dis.* 2020; e13335.
71. Lee BT, Perumalswami PV, Im GY, Florman S, Schiano TD. COVID-19 in liver transplant recipients: an initial experience from the U.S. epicenter. *Gastroenterology.* 2020.
72. Hoek RAS, Manintveld OC, Betjes MGH et al. Covid-19 in solid organ transplant recipients: a single center experience. *Transpl Int.* 2020.
73. Fung M, Chiu CY, DeVoe C et al. Clinical outcomes and serologic response in solid organ transplant recipients with COVID-19: a case series from the united states. *Am J Transplant.* 2020.
74. Muller H, Kniepeiss D, Stauber R et al. Recovery from COVID-19 following hepatitis C, human immunodeficiency virus infection and liver transplantation. *Am J Transplant.* 2020.
75. Yi SG, Rogers AW, Saharia A et al. Early experience with COVID-19 and solid organ transplantation at a US high-volume transplant center. *Transplantation.* 2020.
76. Modi AR, Koval CE, Taeye AJ et al. Coronavirus disease 2019 in an orthotopic liver transplant recipient living with human immunodeficiency virus. *Transpl Infect Dis.* 2020; e13351.
77. Patrono D, Lupo F, Canta F et al. Outcome of COVID-19 in liver transplant recipients: a preliminary report from northwestern Italy. *Transpl Infect Dis.* 2020; e13353.
78. Belli LS, Duvoux C, Karam V et al. COVID-19 in liver transplant recipients: preliminary data from the ELITA/ELTR registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020.

Correspondencia:

Pilar Leal-Leyte

Grupo de Estudio de Trasplante Hepático México, Hospital Ángeles Acoxa.

Calzada de Acoxa 430,

Col. Coapa, Suite 245, 14308,

Ciudad de México, México.

Teléfono: +52 55 9130 4632

E-mail: pilarleal@hotmail.com

Sección 09

doi: 10.35366/94511

Consideraciones para la donación y trasplante de tejido ocular en México durante la pandemia de COVID-19



Considerations for donation and transplantation of eye tissue in Mexico during the COVID-19 pandemic

Reyna Ivonné Tello-Medina,* Karla Verdiguél-Sotelo†

* Programa de Trasplante de Córnea, Hospital General de Zona 50, IMSS. San Luis Potosí, SLP.

† Banco de Ojos del Centro Médico Nacional «La Raza», IMSS. Ciudad de México, México.

RESUMEN

COVID-19 es una enfermedad que puede cursar asintomática, o bien caracterizarse por tos, dificultad para respirar y fiebre, lo que ocasiona en algunos casos neumonía que puede conducir a la muerte. En la actualidad no hay evidencias de que los coronavirus puedan transmitirse por trasplante de tejido, células o transfusiones, por lo que las medidas en respuesta a esto son precautorias, motivando a la continua actualización regulatoria para el proceder del manejo de tejido corneal y el trasplante de córnea con base en los criterios adoptados por varias asociaciones. Ello provee la seguridad de la obtención del tejido corneal mediante criterios de elegibilidad estrictos respaldado por lineamientos emitidos y estudiados, garantizando así la protección de los pacientes receptores: se debe realizar RT-PCR tanto en el donante (antes de fallecer y hasta 24 horas de la muerte) como en el receptor. Aunque por el momento hay suspensión temporal de los programas de donación y trasplante de órganos y tejidos a nivel nacional y sólo se considere la realización de trasplantes de córnea ante situaciones urgentes, habría que evaluar las condiciones en las que se pueda retomar el inicio paulatino de la actividad normal de las donaciones-procuraciones de córnea y los respectivos trasplantes, minimizando el riesgo para los receptores y el personal de salud involucrado.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, donación, tejido ocular, trasplante.

ABSTRACT

COVID-19 is a disease that can be asymptomatic or characterized by cough, shortness of breath, and fever, causing pneumonia in some cases that can lead to death. There is currently no evidence that coronaviruses can transmit by transplanting tissue, cells, or transfusions, so measures in response to this are precautions, motivating continuous regulatory updating for the corneal tissue management procedure and corneal transplantation, based in the criteria adopted by various associations. This provides the security of obtaining corneal tissue through strict eligibility criteria supported by guidelines issued and studied, thus guaranteeing the protection of recipient patients. You must perform RT-PCR both in the donor (before death and up to 24 hours after death) as in the recipients. Although at the moment there is a temporary suspension of organ and tissue donation and transplantation programs nationwide and only corneal transplants are considered in urgent situations, the evaluation of the conditions in which the gradual start of the normal activity of corneal donations-procurement and transplant activity, minimizing the risk to recipients and health personnel involved.

Keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, donation, ocular tissue, transplant.



COVID-19 es una enfermedad que puede cursar asintomática, o bien caracterizarse por tos, dificultad para respirar y fiebre, llegando a ocasionar neumonía grave que puede conducir a la muerte. Esta infección es causada por el coronavirus conocido como SARS-CoV-2.¹⁻⁴

Actualmente no hay evidencia de que los coronavirus puedan transmitirse mediante el trasplante de tejidos, células o transfusión de sangre y, por lo tanto, las medidas en respuesta a ésta son precautorias hasta que no se disponga de más información acerca de la patogénesis de la enfermedad.⁵⁻⁷

Los planes de respuesta varían en todo el mundo y continuarán cambiando según el país y su incidencia en la propagación de la enfermedad, por lo cual se aconseja a todos los bancos de ojos y a sus directores médicos ponerse en contacto con las autoridades de salud correspondiente para determinar los criterios de exclusión y los aplazamientos actualizados.

Por este motivo, se siguen actualizando las recomendaciones de orientación y detección a medida que la pandemia COVID-19 continúa evolucionando rápidamente. La capacidad para evaluar a los donantes debería permitir la provisión continua de tejido corneal seguro a los pacientes durante este tiempo en tanto se regularicen los procedimientos de trasplante corneal electivo en México, ya que hasta el momento no se han detectado pacientes trasplantados de córnea con COVID-19.

Se ha decidido realizar una revisión en relación con las prácticas de otras asociaciones encargadas de Banco de Ojos y trasplante de córnea alrededor del mundo para poder establecer lineamientos, protocolos o actualizaciones regulatorias para el proceder del manejo de tejido corneal y trasplante de córnea. Estos lineamientos para la selección del donante con relación al COVID-19 están basados en los criterios adoptados por la Asociación Americana de Bancos de Ojos (14/04/2020), *European Association of Tissue Banks* (23/03/2020), *Global Alliance of Eye Bank Associations* (25/03/2020), *The International Agency for the Prevention of Blindness* (30/03/2020), la Organización Nacional de Trasplantes (11/05/2020), Asociación de Bancos de Ojos de Asia y las Recomendaciones del Subsistema Nacional de Donación y Trasplantes sobre la Infección asociada al SARS-CoV-2 del Centro Nacional de Trasplantes de México (17/03/2020).

La seguridad del tejido corneal puede estar respaldada por lo siguiente:

- En la actualidad no hay evidencia sobre casos de transmisión de SARS-CoV, MERS-CoV o cualquier

otro coronavirus a través del trasplante de tejido ocular² y las medidas son precautorias. Cabe destacar que hay estudios que demuestran que el virus está presente en las lágrimas y en membranas mucosas, por lo que es una amenaza potencial para quienes emprenden la recuperación del tejido ocular donado.⁸⁻¹² Es importante que, para el manejo de estos pacientes, el personal encargado de la extracción cuente con el equipo de protección adecuado.

- Los estándares médicos actuales de la *Eye Bank Association of America* (EBAA) requieren la doble exposición de iodopovidona del tejido ocular del donante, logrando reducir así la posible transmisión de COVID-19 a través del trasplante corneal. La povidona yodada ha documentado actividad viricida *in vitro* contra los coronavirus.¹³
- El aumento de las pruebas de pacientes en el hospital y en entornos ambulatorios para el SARS-CoV-2, y una mayor comprensión de los síntomas de COVID-19, mejorarán la detección de donantes y la seguridad del tejido del donante.¹⁴
- La revisión del Director Médico para la determinación final de la elegibilidad del donante en ciertos casos permite una evaluación adicional del cuadro clínico completo y/o escenarios específicos del caso.

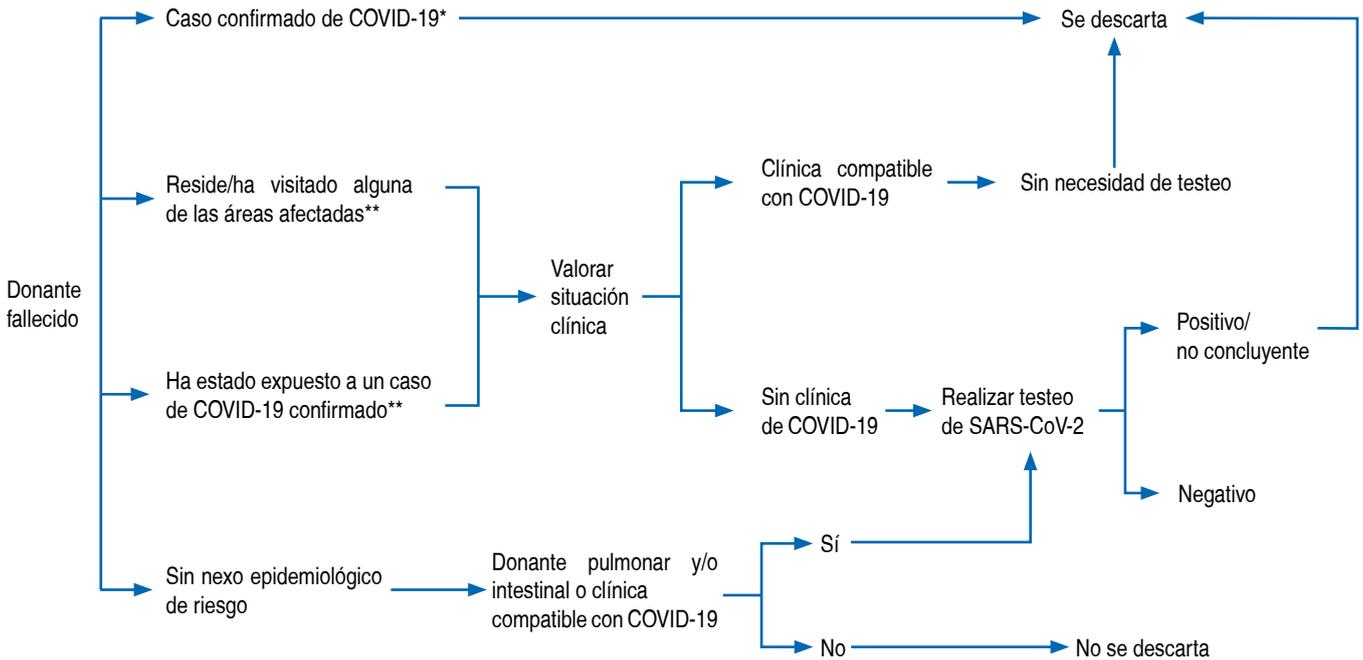
Muchos países como el nuestro han limitado o diferido las cirugías electivas durante el periodo de la pandemia, lo cual ha disminuido la demanda de donaciones elegibles para trasplantes en muchos bancos de ojos. Los bancos de ojos deben considerar la demanda actual y futura de tejido al planificar las recuperaciones mediante un plan de trabajo para la implementación de medidas eficaces que garanticen el abastecimiento de tejido corneal en toda la red nacional de donación y trasplante de tejido corneal.

Los bancos de ojos durante la pandemia, periodo que sería considerado el principal reto a enfrentar, deben considerar la obtención de tejido de urgencia, en los que el trasplante de córnea es la única opción terapéutica para su mejor pronóstico visual y conservación del globo ocular (trasplantes con finalidad terapéutica y los trasplantes con finalidad tectónica).

Los CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DEL DONANTE DE TEJIDO CORNEAL siguen siendo cambiantes y complejos. Durante la pandemia de COVID-19 se han realizado diversas guías para uso de los bancos de ojos y los directores médicos (*Figura 1 y Tabla 1*).

Se descartan los siguientes donantes de tejido corneal:

Actuación donante fallecido



* Pueden considerarse para la donación los casos recuperados.

** En los 21 días previos.

Figura 1: Algoritmo de actuación ante un donante fallecido.

- Casos confirmados COVID-19 (los casos recuperados debieron tener al menos 21 días de recuperación). En el resto de los casos, y siempre que no se disponga de un resultado negativo en las 24 horas previas a la donación, se recomienda que los bancos de ojos realicen estudios de SARS-CoV-2. Resultado positivo o no concluyente descarta la donación de córneas.
- Donante con situación epidemiológica de riesgo y con clínica compatible con COVID-19.
- Donante con situación epidemiológica de riesgo y SIN clínica compatible con COVID-19 se realizará prueba de SARS-CoV-2, si el resultado es positivo se descarta la donación.^{6,7,14}

Queda la aceptación del tejido corneal a consideración del director médico en conjunto con el comité interno de trasplante y el comité de bioética en las siguientes circunstancias:

- Donante con infección confirmada, si han pasado más de 14 días desde la resolución de los síntomas.

- Donante con insuficiencia respiratoria no relacionada con infección viral y/o bacteriana o en el que se descartó COVID-19 después de la prueba.
- Donante que tuvo contacto con un caso confirmado o sospechoso por coronavirus, si pasaron más de 14 días desde el primer día del contacto con un individuo con una infección confirmada o sospechada, y el donante permaneció sin síntomas de infección por coronavirus.
- Donante que tuvo contacto con un caso confirmado o sospechoso por coronavirus, si transcurrieron menos de 14 días y el donante permaneció bien, sin síntomas de infección por coronavirus, sujeto a evaluación de riesgo individual.
- Donantes sin síntomas respiratorios que se sospecha que no tienen y que no han sido analizados para detectar la infección por COVID-19, y que estaban en unidades de cuidados intensivos con pacientes que habían sido analizados por COVID-19 y se trasladaron a instalaciones de aislamiento después de confirmación de infección-sujeto a evaluación de riesgo individual.^{6,7,14}

Es importante hacer notar que el diagnóstico clínico de COVID-19 depende de los síntomas, historia de viajes a un país conocido que tiene la enfermedad y/o exposición de una persona infectada. La Organización Mundial de la Salud ha publicado diversas pruebas para COVID-19. La más común es la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) en tiempo real que nos ayuda no sólo a la detección del ARN viral, sino también nos proporciona información epidemiológica y de vigilancia. Para fines de evaluación del potencial donante de córneas, la RT-PCR es realizada con muestras del tracto respiratorio, y deben realizarse antes de la defunción y hasta 24 horas después de la muerte. Si se realiza, pero el resultado es indeterminado o inconcluso, entonces se declina el donante. Se debe conocer que algunas asociaciones internacionales no requieren la realización de la RT-PCR, esto basado en varias consideraciones, incluidas las variables de falsos negativos que ocurren entre 2 a 30%. Adicional a esto, la prueba RT-PCR para SARS-CoV-2 no ha sido validada para donadores cadavéricos, además que no están destinadas para la evaluación en donantes. Aun así, los bancos de ojos junto con las

autoridades correspondientes deberían establecer un protocolo para garantizar el acceso a estas pruebas, así como la obtención de los resultados de los laboratorios. Hoy en día la FDA no recomienda el uso de pruebas de laboratorio de sangre o de plasma para donantes asintomáticos.

Los bancos de ojos pueden considerar la realización de pruebas *post mortem* de donantes utilizando las pruebas RT-PCR nasofaríngeas (NP) disponibles actualmente para el SARS-CoV-2. Nuevamente, estas pruebas no han sido validadas para muestras cadavéricas. Si se realizan las pruebas, los resultados deben obtenerse antes de la liberación para el trasplante y notificar a los usuarios finales en los formularios de informe de tejidos y otros documentos de soporte. El tejido de donantes con resultados indeterminados, inválidos o no concluyentes no debe ser liberado para trasplante. Las pruebas de SARS-CoV-2 pueden reducir, pero no eliminar, el potencial de trasplante de tejido de un donante con COVID-19. Las pruebas *post mortem* deben realizarse dentro de las 24 horas posteriores a la muerte. Las consideraciones que pueden ayudar a guiar la decisión de iniciar una prueba generalizada de donantes deben incluir factores epidemio-

Tabla 1: Criterios para la elegibilidad del donador.

Estado de la prueba PCR*	Signos COVID-19†	Síntomas COVID-19‡	Etiología alternativa de signos y síntomas	Contacto cercano	Elegibilidad
Positivo (en los últimos 28 días)	Sí o no	Sí o no	Sí o no	Sí o no	No elegible
	Sí	Sí o no	Sí No	Sí o no Sí o no	Valoración médica No elegible
Negativo (<i>post-mortem</i> o <i>pre-mortem</i> reciente)	No	Sí	Sí No	Sí o no Sí o no	Valoración médica No elegible
		No	No	N/A	Sí No
No realizada	Sí	Sí o no	Sí o no	Sí o no	No elegible
	No	Sí	Sí No	Sí Sí o no	No elegible Revisión médica
		No	No	N/A	No

Modificado de: Eye Bank Association Of America.

* RT-PCR SARS-CoV-2 realizar hasta 24 horas de la muerte.

† Desarrollo de uno de los siguientes signos correspondientes a posible COVID-19 dentro de los 28 días antes de la muerte: SDRA, neumonía, tomografía computarizada que muestra opacidades en vidrio esmerilado.

‡ Desarrollo de síntomas agudos consistentes con COVID-19 dentro de los 28 días antes de la muerte: tos o dificultad para respirar. O dos de los siguientes: fiebre, escalofríos, temblores repetidos con escalofríos, dolor muscular, cefalea, dolor de garganta, pérdida del olfato o el gusto.

^{||} El contacto cercano se define como: permanecer dentro de los dos metros de un caso COVID-19 por un periodo de tiempo prolongado, mientras se cuida al paciente o se vive con él, áreas de espera o cuartos con casos COVID-19. O haber tenido contacto con secreciones de caso de COVID-19. Todo ello si tal contacto ocurre sin utilizarse el equipo de protección personal.

lógicos como la prevalencia de la enfermedad dentro del área de recuperación y la disponibilidad de suministros (por ejemplo: hisopos, medios de transporte viral, reactivos, etcétera).

Finalmente, el *Eye Bank Association of America* (EBAA) no sugiere pruebas serológicas para anticuerpos COVID-19. El ARN viral todavía se puede detectar en pacientes a pesar del desarrollo de anticuerpos contra el SARS-CoV-2.¹⁴⁻¹⁶

Para GARANTIZAR LA PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES RECEPTORES en el Registro Nacional de Trasplantes, se sugiere incluir en los estudios preoperatorios el test para SARS-CoV-19 junto con el resto de serológicos obligatorios antes de la realización del trasplante, especialmente si el paciente presentara sintomatología compatible con COVID-19 o presente alguna situación epidemiológica de riesgo (las mismas que para la donación).

Se consideran situaciones epidemiológicas de riesgo:

- 1) Contacto con caso confirmado de COVID-19 en los últimos 21 días previos. Se considera contacto si ha estado en una hospitalización, principalmente en la UCI, con un caso confirmado de COVID-19.
- 2) Residencia o visita a un área afectada en los últimos 21 días previos.

Además, se deberá constatar en el consentimiento informado del receptor las condiciones de seguridad del tejido ocular, especificando los resultados de las pruebas del tejido corneal donado y, en caso necesario, aclarar circunstancias especiales para el buen proceder.

El día 23 de marzo de 2020 el CENATRA sugirió la suspensión temporal de todos los programas de donación y trasplante de órganos y tejidos a nivel nacional hasta nuevo aviso, sólo se considerará la realización de trasplantes ante casos de urgencia nacional mediante la asignación prioritaria que deberán ser notificados al CENATRA por las vías correspondientes.¹⁷

Los casos sospechosos o confirmados de receptores postrasplantados deberán ser reportados de acuerdo con lo establecido por la autoridad sanitaria. El responsable del programa de trasplante y/o coordinador de donación deberá notificarlo al Centro Nacional de Trasplante mediante un reporte de caso epidemiológico vía correo electrónico, por lo que se sugiere mantener una vía de comunicación directa con los pacientes trasplantados de córnea para la identificación de los casos sospechosos o confirmados de COVID-19. En

caso de infección o sospecha evitar que el paciente acuda al hospital, salvo en caso de urgencia médica.

El impacto de la pandemia sobre el Subsistema de Donación y Trasplantes en México y en el mundo, no tiene precedente, habría que evaluar las condiciones en las que se va a retomar el inicio paulatino de la actividad normal de las donaciones-procuraciones de córnea y de los respectivos trasplantes, tanto en el tiempo como en las circunstancias particulares de los pacientes (urgencia del padecimiento, casos de niños o ceguera bilateral), tratar de iniciar con anestesia local para minimizar riesgo de contagio al personal de la salud, así como a las características de cada región, esto relacionado al comportamiento de la pandemia de COVID-19.

Habría que valorar la posibilidad, además del manejo del tejido corneal dentro de un banco de ojos (microscopía especular y estudios de cultivo microbiológico), de la inclusión de las pruebas de tamizaje para COVID-19 como parte de los estudios preoperatorios del trasplante de córnea y, probablemente pensar en algún aditamento especial viricida en los ya conocidos medios de preservación o la creación de uno nuevo. El tiempo de recuperación de los programas de trasplante de córnea tal vez tomará meses, e incluso años, ya que esta pandemia no sólo afecta al sistema de salud, también constituye una amenaza a la economía y a la organización social, se tendrán que retomar las campañas de donación concientizando a la población sobre el riesgo real de la transmisión de la enfermedad, entre otras acciones que al paso del tiempo se irán descubriendo y regularizando.

REFERENCIAS

1. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol.* 2020; 83: 104327.
2. Centro para el Control de Enfermedades (EE.UU). Nuevo coronavirus 2019 [consultado 16/05/2020]. Disponible en: https://www.cdc.gov/coronavirus/COVID-2019/hcp/clinical-criteria.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2FCOVID-2019%2Fclinical-criteria.html
3. Rothe C, Schunk M, Sothmann P et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med.* 2020; 382 (10): 970-971. doi: 10.1056/NEJMc2001468.
4. Organización Mundial de la Salud. Vigilancia global de la infección humana con nuevos coronavirus (COVID-2019). [Consultado 18/05/2020]. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-\(COVID-2019\)](https://www.who.int/publications-detail/global-surveillance-for-human-infection-with-novel-coronavirus-(COVID-2019))
5. U.S. Food and Drug Administration. Important Information for Human Cell, Tissue, or Cellular or Tissue-based Product

- (HCT/P) Establishments Regarding the 2019 Novel Coronavirus Outbreak. 2020. [Consultado 18/05/2020] Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/important-information-human-cell-tissue-or-cellular-or-tissue-based-product-hctp-establishments>
6. Global Alliance of Eye Bank Associations: Coronavirus (COVID-2019) and Ocular Tissue Donation, 25th March 2020. [Consultado 18/05/2020]. Disponible en: <http://www.gaeba.org/2020/alert-coronavirus-2019-ncov-and-ocular-tissue-donation/>
 7. The Transplantation Society. Guidance on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Transplant Clinicians. [Consultado 18/05/2020] Disponible en: <https://tts.org/23-tid/tid-news/657-tid-update-and-guidance-on-2019-novel-coronavirus-2019-ncov-for-transplant-id-clinicians>
 8. Colavita F, Lapa D, Carletti F et al. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Ann Intern Med.* 2020; M20-1176. doi: 10.7326/M20-1176. Available in: <https://annals.org/aim/fullarticle/2764963/sars-cov-2-isolation-from-ocular-secretions-patient-covid-19>
 9. Sociedad Americana de Oftalmología. Alerta de miembros. [Consultado 18/05/2020] Disponible en: https://mcusercontent.com/0412f950aa96d1122aaf84b86/files/23643b56-fcdf-41ec-a7b2-512182045453/AAO_Member_Alert_29_January_2020.pdf
 10. Departamento de Salud del Gobierno Australiano. Lo que necesita saber sobre el coronavirus (COVID-19). [Consultado 19/05/2020] Disponible en: <https://www.health.gov.au/news/health-alerts/novel-coronavirus-2019-ncov-health-alert/what-you-need-to-know-about-coronavirus-covid-19#symptoms>
 11. Chen L, Liu M, Zhang Z et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020; 104 (6): 748-751. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304.
 12. Desautels JD, Moshirfar M, Martheswaran T, Shmunis KM, Ronquillo YC. Risks posed to corneal transplant recipients by COVID-19-affected donors [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Ophthalmol Ther.* 2020; 1-9. doi: 10.1007/s40123-020-00254-w.
 13. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020; 104 (3): 246-251. doi: 10.1016/j.jhin.2020.01.022.
 14. Information About COVID-19 (Coronavirus) is being released rapidly. We are posting updates here as we get them. [Consultado 19/05/2020] Disponible en: <http://restoresight.org>
 15. Zhao J, Yuan Q, Wang H et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa344.
 16. Centers for Disease Control and Prevention, Coronavirus (COVID-19) CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RT-PCR Diagnostic Panel. [Consultado 19/05/2020] Disponible en: <http://cdc.gov>
 17. Aburto-Morales JS, Romero-Méndez J, Lucio-García CA, Madrigal-Bustamante JA, grupo de expertos del Subsistema Nacional de Trasplante. México ante la pandemia por SARS-CoV-2 (COVID-19) y las recomendaciones al Subsistema Nacional de Donación y trasplantes. [Publicación en revisión]

Correspondencia:

Dra. Reyna Ivonné Tello Medina

Programa de Trasplante de Córnea,
Hospital General de Zona 50, IMSS.
San Luis Potosí, SLP.

E-mail: dratellocornea@yahoo.com



Sección 10

doi: 10.35366/94512

La gravedad de la infección por SARS-CoV-2 parece determinarse por la etnicidad a través de alelos del HLA



The severity of SARS-CoV-2 infection might be determined by ethnicity through HLA alleles

Rafael García-Silva,* Susana Hernández-Dono,* Lourdes Mena,† Mario Vilatobá,* Julio Granados*

* División de Inmunogenética, Departamento de Trasplantes.

† Departamento de Dermatología.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Ciudad de México, México.

RESUMEN

Las fronteras entre países y estados son imaginarias y no restringen la diseminación de patógenos. En la actual pandemia por SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, es evidente un contraste en las estadísticas de la infección entre países y entre los estados de México. Es probable que este contraste sea poco atribuible al éxito de las políticas de restricción que cada territorio ha establecido, y probablemente esté determinado por la etnicidad y la genética. El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) es una región en el brazo corto del cromosoma 6, que incluye los genes de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I, II y III, el factor de necrosis tumoral, y del complemento, que son cruciales en el desarrollo de la respuesta inmune contra patógenos y el reconocimiento de lo propio y lo ajeno. Además, la distribución de los alelos del HLA está determinada por la ancestría étnica y selección natural a través de enfermedades infecciosas. Los mestizos mexicanos pueden ser estratificados en múltiples subestructuras de población que pueden estar tan genéticamente diferenciadas entre sí como los europeos de los asiáticos. Es por ello que resulta primordial analizar los haplotipos del HLA de sujetos capaces de resolver la infección por SARS-CoV-2 y aquellos que desarrollan manifestaciones graves, y con ello generar información aplicable a la elaboración de políticas de salud pública específicas para la población mexicana, para enfrentar una posible segunda oleada y para la aplicación de vacunas.

Palabras clave: Susceptibilidad genética, infección por SARS-CoV-2, HLA.

ABSTRACT

Country and state border lines are imaginary and do not restrain the spread of pathogens. In the current SARS-CoV-2 pandemic, that causes the disease COVID-19, a contrast in the statistics between countries and within the states of Mexico is evident. It is probable that this contrast is minimally attributable to the success of the restriction policies that every region has established, and instead it is probably determined by ethnicity and genetics. The major histocompatibility complex (MHC) is a region within the short arm of the sixth chromosome, that includes the genes of the class I, class II and class III human leukocyte antigens (HLA), the tumor necrosis factor, and the complement, that are crucial in the development of the immune response against pathogens, and in the recognition between self and non-self. Moreover, the distribution of the HLA alleles is determined by the ethnical ancestry and natural selection through infectious diseases. Mexican mestizos can be stratified into multiple population substructures that can be as differentiated from one another as Europeans are from Asians. Therefore, it is primordial to analyze the HLA haplotypes in subjects capable of resolving the infection and those that develop severe manifestations, thus generating applicable information to the formulation of public health policies tailored for the Mexican population, in order to confront a second wave and for the application of vaccines.

Keywords: Genetic susceptibility, SARS-CoV-2 infection, HLA.



Las fronteras entre países y estados son imaginarias y no restringen la diseminación de patógenos. En la actual pandemia por SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, es evidente que existe un gran contraste en las estadísticas de la infección entre los países más afectados de Norteamérica y Europa, México y el resto de Latinoamérica. Al comparar el número de fallecidos por cada 100,000 habitantes al final del mes de mayo, en Reino Unido hay 54, en Estados Unidos hay 28, y en México hay cuatro. De la misma forma, mientras en la Ciudad de México se han reportado 1,618 fallecimientos, en más de la mitad de los estados de la república se han contabilizado menos de 100 casos fatales. Es probable que este contraste sea poco atribuible al éxito de las políticas de restricción que cada territorio ha establecido, y probablemente esté determinado por la etnicidad y la genética.

El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) es una región en el brazo corto del cromosoma 6, que comprende más de 4 millones de pares de bases y más de 4,000 genes, algunos de ellos con funciones reguladoras de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa. Incluye los genes de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) de clase I (HLA-A, HLA-B y HLA-C), clase II (HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ), y clase III (factor de necrosis tumoral, genes del complemento C2 y C4, y factor B) que son cruciales en el desarrollo de la respuesta inmune contra patógenos y el reconocimiento de lo propio, diferenciándolo de lo ajeno. Relevantemente, los genes del HLA son los más polimórficos del genoma humano y se heredan en forma no independiente como haplotipos. De esta forma, la distribución de los alelos del HLA está determinada por la ancestría étnica y selección natural a través de las epidemias de enfermedades infecciosas que han caracterizado la historia de la humanidad.

Ésta no es la primera, ni la más grave epidemia en impactar a la población de México. Durante el siglo XVI ocurrieron una serie de epidemias virales (viruela, peste, y *cocoliztli*) que de forma selectiva redujeron la población de indígenas mexicanos de aproximadamente 15 a 30 millones de habitantes a la llegada de los españoles en 1519, a menos de 2 millones para final del siglo, pero dejaron prácticamente intactos a los invasores europeos.¹ Este fenómeno, adicionado al mestizaje entre los nativos indígenas con europeos, africanos y asiáticos, generó la base de lo que hoy es la diversidad inmunogenética de los mexicanos.² Moreno-Estrada y colaboradores³ demostraron que los mestizos mexicanos pueden ser estratificados en múltiples subestructuras de población, concordantes

con la distribución de los diferentes grupos indígenas a lo largo del país; y estas subestructuras de población pueden estar tan genéticamente diferenciadas entre sí como los europeos de los asiáticos, y a su vez producen considerables variaciones en rasgos biomédicos.

La progresión de una infección viral a enfermedad clínica y su gravedad se determinan por una compleja interacción entre los factores de patogenicidad virales y la respuesta inmune del hospedero. Ciertos alelos del HLA favorecen la presentación antigénica de epítopes inmunodominantes, y con ello la erradicación de la infección, mientras otros alelos son pobres presentadores, montan una respuesta inmune débil y son incapaces de erradicar la infección.⁴ Estudios con VIH/SIDA han demostrado que entre pacientes sin tratamiento con cargas virales bajas, o respondedores «élite», el alelo HLA-B*57 está significativamente incrementado en comparación con los pacientes incapaces de controlar la infección.⁵ La *Tabla 1* muestra alelos del HLA con capacidad para la eliminación de infecciones virales (protectores) comparados con alelos de riesgo para progresión rápida a enfermedad grave posterior a la infección (riesgo).

Un reciente estudio *in silico* probó la afinidad de moléculas de HLA de clase I y el peptidoma del SARS-CoV-2, y predijo que el alelo HLA-B*46:01 podría ser inefectivo para unir péptidos del virus, y por lo tanto podría ser un factor de riesgo para desarrollar enfermedad severa.⁶ Los autores concluyen que su análisis está limitado a una predicción y se debe llevar a cabo en estudios clínicos, ya que su implementación permitiría identificar a los individuos susceptibles que requerirán tratamiento oportuno y que se deberán priorizar al formular estrategias de vacunación. Es por ello que resulta primordial analizar los haplotipos del HLA de sujetos capaces de resolver la infección por SARS-CoV-2 y aquéllos que desarrollan manifestaciones graves.

Tabla 1: Alelos del HLA como determinantes del curso de la enfermedad en infecciones virales.

Virus	Alelo del HLA	Efecto	Referencia
VIH	HLA-B*27	Progresión lenta	5
	HLA-B*51		
	HLA-B*57		
Hepatitis C	HLA-B*35	Riesgo de progresión	7
	HLA-DRB1*11:01	Eliminación viral	
Hepatitis B	HLA-DRB1*13:01	Eliminación viral	8
SARS-CoV-2	HLA-B*46:01	Riesgo de progresión	

Actualmente, el equipo de investigación se encuentra analizando las bases genéticas de la respuesta inmune en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en México, que incluyen alelos del HLA, del complemento, factor de necrosis tumoral y polimorfismos de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) entre los casos leves, graves y fatales, para eventualmente medir el título de anticuerpos en individuos recuperados de la infección. Con ello se busca contribuir en la elaboración de políticas de salud pública pertinentes a la población mexicana, y prepararse para las siguientes temporadas de infección mediante la aplicación de vacunas.

REFERENCIAS

1. Acuna-Soto R, Stahle DW, Therrell MD, Griffin RD, Cleaveland MK. When half of the population died: the epidemic of hemorrhagic fevers of 1576 in Mexico. *FEMS Microbiol Lett.* 2004; 240 (1): 1-5.
2. Zuniga J, Yu N, Barquera R, Alosco S, Ohashi M, Lebedeva T et al. HLA class I and class II conserved extended haplotypes and their fragments or blocks in Mexicans: implications for the study of genetic diversity in admixed populations. *PLoS One.* 2013; 8 (9): e74442.
3. Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernandez-Lopez JC, Zakharia F, Sikora M, Contreras AV et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science.* 2014; 344 (6189): 1280-1285.
4. Unanue ER, Turk V, Neeffjes J. Variations in MHC class II antigen processing and presentation in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2016; 34: 265-297.
5. Martin MP, Carrington M. Immunogenetics of HIV disease. *Immunol Rev.* 2013; 254 (1): 245-264.
6. Nguyen A, David JK, Maden SK, Wood MA, Weeder BR, Nellore A et al. Human leukocyte antigen susceptibility map for SARS-CoV-2. *J Virol.* 2020. doi: 10.1128/JVI.00510-20.
7. Blackwell JM, Jamieson SE, Burgner D. HLA and infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2009; 22 (2): 370-385.
8. Lin M, Tseng HK, Trejaut JA, Lee HL, Loo JH, Chu CC et al. Association of HLA class I with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *BMC Med Genet.* 2003; 4: 9.

Correspondencia:

Dr. Julio Granados

División de Inmunogenética,
Departamento de Trasplantes.
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
y Nutrición Salvador Zubirán.
Vasco de Quiroga Núm. 15,
Col. Belisario Domínguez, Sección XVI,
Tlalpan, 14080, Ciudad de México, México.
E-mail: julgrate@yahoo.com



Justicia distributiva, los trasplantes y la pandemia por SARS-CoV-2



Distributive justice, transplantation and the SARS-CoV-2 pandemic

Guillermo Cantú-Quintanilla,* Josefina Alberú,† Rafael Reyes-Acevedo,§
Georgina Magaña,|| Silvia Chavira,¶ Mara Medeiros**

* Departamento de Bioética de la Universidad Panamericana. Ciudad de México, México.

† Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Monterrey, Nuevo León, México.

§ Departamento de Trasplantes. Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Aguascalientes, México.

|| Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez».

Unidad de Cuidados Intensivos de Adultos, Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 4, IMSS. Ciudad de México, México.

¶ Asociación Mitigare Cuidados Paliativos A.C., San Miguel de Allende, Guanajuato, México.

** Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo del Hospital Infantil de México

«Federico Gómez». Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina, UNAM. Ciudad de México, México.

RESUMEN

La pandemia por SARS-CoV-2 ha tenido muchas implicaciones bioéticas para los pacientes con trasplante renal, un área en la que, sin duda, ya se tiene experiencia en la distribución de recursos escasos. Se discute el concepto de derecho y justicia distributiva, los cuales se abordan desde el contexto de la pandemia por SARS-CoV-2, el *triage* de pacientes con COVID-19 en hospitales sobrecargados, la necesidad de contar con cuidados paliativos y la reconversión de hospitales que anteriormente eran centros de trasplante.

Palabras clave: Justicia distributiva, SARS-CoV-2, COVID-19, trasplante.

ABSTRACT

The SARS-CoV-2 pandemic has aroused several bioethics considerations for renal transplant recipients, an area that already has experience with scarce resource distribution. The concepts of right and distributive justice are discussed in the context of the SARS-CoV-2 pandemic situation, as well the COVID-19 patient triage in overwhelmed and saturated hospitals, the consequences of reconversion of hospital that were previously transplant centers and the growing need of palliative care.

Keywords: Distributive justice, SARS-CoV-2, COVID-19, transplantation.

INTRODUCCIÓN

Qué complejos resultan, en tiempos de pandemia, la identificación de los argumentos humanamente más sólidos para la distribución de la escasez.

Esta frase parte intencionadamente como introducción por todo el acervo de preceptos ético-filosóficos que han tenido que salir nuevamente —y de manera álgida— a contribuir al pensamiento de quienes tienen el compromiso y la responsabilidad de identificar todos los elementos sustantivos en la aplicación de recur-

sos, por demás escasos, para la atención de pacientes afectados por COVID-19, la enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2. En este sentido, vale repasar algunos conceptos, de suyo indispensables, para el mejor entendimiento de lo complejo de tal labor.

Si el ser humano se detiene a pensar qué es lo que más le indigna de las cosas que suceden a su alrededor, diría, tal vez, que la falta de libertad y de justicia. Cuesta trabajo dar con un concepto claro, unívoco e indiscutible de qué es la justicia a lo largo de los tiem-



pos. Una posible causa de esa confusión estaría en pensar que la justicia se daría con independencia a la voluntad de los hombres. Por eso, es necesario considerar la justicia como un hábito virtuoso. Hacer justicia o administrar justicia es obligar a alguien a que dé, a la fuerza, lo que no quiso dar voluntariamente por virtud. La casi totalidad de la doctrina de la justicia residía ya en los pensadores griegos y en los juristas romanos donde nació la cultura occidental: Platón, Aristóteles, Cicerón, Ulpiano, Gayo, etcétera.

Hábito es aquella disposición estable que lleva a obrar; por eso se dice que hábitos operativos buenos o virtudes, son aquellos que perfeccionan la naturaleza humana. El hábito de la justicia es el derecho y el derecho es el objeto de la justicia.

El derecho objetivo es la cosa justa; una operación o realidad exterior, se habla, así, de precio justo, de salario justo.

El derecho subjetivo es la posibilidad moral de hacer o de omitir algo. Tenemos así el derecho a la vida, a la libertad de expresión, etc. A este derecho corresponde por parte de los demás un deber: el deber de reconocer ese derecho.

El derecho prescriptivo es el contenido de las leyes de una sociedad, su ordenamiento jurídico.

El derecho subjetivo se basa en el derecho objetivo, por eso éste es el más importante. El derecho es lo que es debido a alguien según una relación de igualdad, en virtud de la cual un objeto está ordenado a una persona, y se convierte en suyo propio.

El derecho es algo objetivo que está por encima de las diferencias personales o de las disposiciones del sujeto. El derecho, al ser objetivo, exige siempre una relación con el otro. De ahí la importancia social del derecho y de la justicia, cuyo acto final es el derecho.

Las relaciones sociales son, en casi todos los casos, relaciones jurídicas, relaciones de derecho y, finalmente, la implicatura de una relación de igualdad. Dar lo que es debido a otro significa establecer una igualdad entre lo que por justicia se tenga y lo que sólo se tiene.

Así entendemos que las propiedades de la justicia son la *alteridad*, pues se dirige al otro dar lo debido y dar hasta la igualdad. Hoy se hace el mejor esfuerzo para reconocer al otro como igual a los demás, entender qué se le debe y quién se lo da o reconoce.

La ley es la regla del derecho —la causa— porque, cuando hay ley, hay derecho. Si el objeto del derecho es lo debido al otro, esto se ha de ver reflejado en la ley. Por eso, según las clases de leyes, serán las clases de derechos. Se puede hablar de derecho na-

tural porque hay ley natural, es decir, hacer el bien, no hacer daño, no hacer a otro lo que no quieres que te hagan, hacer el bien sin mirar a quién, sin hacer acepción de personas.

Pero no basta la ley natural para regir el entramado social, surge la ley positiva de la que emana el derecho positivo; ese objetivo de moderar y orientar las pretensiones de unos y otros que viven en comunidad. Entonces, ¿qué es lo debido al otro?

Lo entendemos de dos maneras, porque lo marca la misma naturaleza humana al tener una racionalidad libre, una inteligencia creativa. Así, todos por naturaleza son iguales, todos tienen vida, tienen necesidades materiales y humanas, por ejemplo, la alimentación, la educación en valores, etc. Luego, lo debido naturalmente se llama derecho natural: a la vida, el alimento, a la educación, la salud, etc. Pero también lo debido lo establece un acuerdo entre los ciudadanos. Ese acuerdo se positiviza, se plasma de forma neta en la ley positiva que dicta toda autoridad. El conjunto de esas leyes positivas es el derecho positivo.

Surge entonces las preguntas: ¿se puede garantizar el derecho a la salud?, ¿qué desigualdades en el acceso a la salud son injustas?

Primero, hace falta reconocer las cualidades de la ley positiva y sus consecuencias. Ha de ser legítima, procedente de la legítima autoridad, ha de ser racional, ha de estar requerida por la misma autoridad social competente, ha de tender a realizar el bien común y ha de ser suficientemente promulgada para que sea conocida. Con esas características, la ley positiva es justa y se convierte en una prolongación de la ley natural en su aplicación en las concretas circunstancias de lugar y tiempo.

Los derechos naturales son inherentes al hombre por el mero hecho de ser humano. Todos tienen derecho a la vida, a la integridad física, al alimento, a la educación, la salud, etc. Éstos los llamamos derechos fundamentales o simplemente derechos humanos. Sin embargo, para algunas ideologías, todos los derechos son positivos, es decir, producto de un acuerdo, consentimiento o consenso entre los hombres. En esas condiciones es el estado quien confiere esos derechos, por no reconocer y aceptar una naturaleza humana que los tiene como propios y los exige.

Los argumentos que se esgrimen con más frecuencia son que no es posible saber en qué consiste la naturaleza humana y, mucho menos, dilucidar si es algo estable o mudable. Se trata además de un supuesto derecho natural que no está vigente por sí solo. Y, por si fuera poco, los llamados «derechos naturales» han

sido negados a lo largo de la historia y han sido también incumplidos sin que sucediese nada especial.¹

En contraparte a los argumentos anteriores, se podría decir que es posible saber, racionalmente y de un modo simplemente lógico, qué es la naturaleza humana, la persona como ser racional y libre, con una serie de exigencias naturales: la vida, la alimentación, la vivienda, la salud, el trabajo, la seguridad, etc., que se ha dado en todos los tiempos y se sigue dando.

La vigencia del derecho natural está clara, pero como una realidad moral, es decir, como algo dirigido a la libertad, algo que el hombre debe cumplir, aunque no le guste.

El incumplimiento del derecho natural no quiere decir que no exista o que no esté vigente. Además, los principales preceptos del derecho natural han sido recogidos en el derecho positivo, pero no todos ni siempre, como lo observamos en la actualidad. Por ejemplo, si un Estado ordenase, como ley, la muerte de los ancianos, esa ley sería injusta, no habría obligación moral de cumplirla, más bien habría obligación moral de no cumplirla. ¿Por qué existen derechos naturales, fundamentales, elementales, inalienables, humanos? ¿Por qué tengo que dar naturalmente lo debido y propio del otro?

Si no podemos argumentar que actuar de forma contraria niega y destroza la convivencia social, no sería posible nunca protestar o reclamar los abusos e injusticias actuales.

¿Por qué tengo que dar al otro lo suyo? La respuesta es: porque es suyo y no mío. Si es suyo, ¿cómo lo ha conseguido?, ¿cómo lo ha obtenido? No por acuerdo de la sociedad o del Estado, porque si fuera así, la sociedad y el Estado se lo podrían quitar en cualquier momento o incluso declarar, con una ley, que ya no hay, de ahora en adelante, derecho a la vida, o a la información, o a la libertad de expresión o a la educación, etc.

Para algunos, el ser humano es un animal evolucionado, un individuo que, por azar, ha llegado a ser lo que es y, al darse cuenta, a diferencia de los otros animales, que es útil y conveniente, hablar de derechos humanos, para que pueda haber un cierto orden en la sociedad.

Para otros existe un orden superior y trascendente que impone el deber de respetar los derechos de los demás seres humanos, de reconocer lo que es debido a su naturaleza que conoce su fin y delibera sobre los medios para conseguirlo.

La segunda postura permite denunciar las situaciones de tiranía, de opresión y de injusticia que pueden ser impuestas por un régimen totalitario, que conside-

ra que los derechos los otorga la sociedad o cualquier otra estructura suya.

El orden de la ley natural y del derecho natural es un orden ético o moral. Ese orden se refiere a todos los actos humanos, externos e internos, y el orden jurídico sólo a los que hacen relación con lo otro, es decir, a los actos externos. Por eso, todos los actos jurídicos son éticos, buenos o malos, pero no todos los actos morales son jurídicos.

Un orden jurídico tiene que ser moralmente correcto. Cuando no es así, es probable que en la sociedad se produzcan conflictos. Citemos sólo el caso de que algunos ciudadanos se niegan, a conciencia, a cumplir una ley que es injusta, porque va en contra del orden moral, que es objetivo y natural.

El derecho se ha limitado, en una medida creciente, a castigar como delitos sólo aquéllos que podrían causar un daño a terceros, a la seguridad pública o al ordenamiento del Estado.

En regímenes totalitarios o de partido único, la decisión sobre lo que es inmoral o ilegal, o legal e inmoral a la vez, depende de pocas personas, de los que detentan el poder. Los ciudadanos pueden intervenir activamente no sólo a través del voto, sino de un comportamiento basado en la observancia de la ley natural. Es posible también que la mayoría de los ciudadanos presionen legítimamente a favor de soluciones auténticamente éticas.

Las consideraciones previas sobre la justicia, la libertad, el derecho, la naturaleza humana y la ley y sus divisiones nos servirán para entender la situación que ha generado la pandemia en nuestro medio y sus implicaciones en las políticas de salud, como se verá a continuación.

LA JUSTICIA DISTRIBUTIVA

Algunas veces se hace una distinción entre la justicia distributiva y la correctiva (conmutativa o rectificadora). La primera tiene que ver con la distribución de los beneficios y las cargas en ausencia de maldad anterior, mientras que la otra está relacionada con el modo de responder a la maldad pasada, como el castigo y la recompensa. Las políticas de salud de un país son una aplicación concreta de las nociones señaladas. Un ejemplo sería no atender adecuadamente los programas de educación y prevención en salud con su impacto en los costos por el tratamiento o rehabilitación en esas mismas enfermedades.²

Se puede hacer también una distinción entre la justicia ideal y la justicia práctica. La justicia ideal o plena

es la que no cuenta con ninguna restricción empírica, como sería tener los recursos limitados; mientras que la justicia práctica se enfoca sobre los medios disponibles y requiere un juego factible de opciones, lo que resulta de particular relevancia para este tema, no parece haber solución única razonable para la pobreza o el desempleo ni en los países más desarrollados.

La justicia es típicamente analizada como permitir algunas cosas y prohibir otras, pero a veces también se analiza de manera axiológica, como sostener que algunas cosas son más justas que otras. Esta última versión nos hace aspirar y querer alcanzar de manera gradual lo que resulta mejor.

Un punto de vista es que la moneda de la justicia es el bienestar, visto tanto objetivo (el acceso a una alimentación, vivienda y educación) como a través de la percepción subjetiva de lo mismo (calidad de vida). El bienestar puede ser interpretado como felicidad, satisfacción de preferencias y, para algunos autores, necesidades más específicas, por ejemplo, el conocimiento o la amistad.

Supongamos que cada uno comienza con un bienestar igual y oportunidades efectivamente iguales, lo que se consideraría justo. El individuo debe establecer una reciprocidad y contribuir a multiplicar los bienes recibidos. Esto es el mínimo necesario para llegar a ser ciudadano de la época y terminar por obtener un nivel de vida adecuado.

PATRONES DE DISTRIBUCIÓN DE BIENES ESCASOS: IGUALDAD, PRIORIDAD, SUFICIENCIA Y MERECEIMIENTO

Aquí examinaremos brevemente cuatro de los principales patrones de distribución invocados por la teoría de la justicia. Aunque cada uno puede ser presentado como parte de una teoría deontológica —de los deberes—, se verá si sus consecuencias maximizan la igualdad de resultados.

Los igualitaristas sostienen que la justicia se preocupa por la igualdad de algunos beneficios relevantes.³ El *igualitarismo* es una teoría comparativa: sólo se preocupa de la manera en que los beneficios de una persona se comparan con los de otros.^{3,4} Como una teoría de la justicia comparativa, es muy loable en contextos en donde a cada uno se le debe el mismo nivel de beneficios, considerando los mínimos ya señalados de las dos dimensiones del bienestar. Sin embargo, hoy nadie defiende al igualitarismo puro como una teoría de la justicia que se pueda implementar.

Una forma diferente de distribución de bienes que tiene una especial preocupación por aquellos que ca-

recen de lo necesario y viven desfavorecidos en la sociedad se conoce como el *prioritarismo*.⁵ Esta postura señala la mayor importancia moral de obtener los beneficios especificados para aquellos que tienen menos. El incrementar los beneficios en una unidad para los pobres es más relevante que el hacerlo para los prósperos. El principio de la diferencia o *maximin* significa maximizar el mínimo léxicamente para que la peor posición de prosperidad pueda llevarse a la mejor posición que sea posible. En caso de imposibilidad, la segunda peor posición deberá llevarse a la mejor posición posible, y así para la tercera, cuarta, etcétera.

El *maximin* concede un peso infinitamente mayor a los beneficios de una persona menos favorecida. Sostiene que dar cualquier beneficio (por pequeño que este sea) a una persona poco favorecida es mejor que dar un beneficio (por grande que este sea) a una persona más próspera. La equidad que surge es una especie de reparación de la injusticia inicial.

Mientras que el igualitarismo se preocupa del interés comparativo de dar a la gente en partes iguales y el *prioritarismo* se ocupa de los menos favorecidos, el principio de *suficiencia* sostiene que la justicia requiere que cada uno tenga la cantidad adecuada de los bienes especificados.⁶ Esta visión requiere que se satisfagan las necesidades, que previamente deben ser definidas en oposición a los deseos.⁷

El *igualitarismo*, el *prioritarismo* y el *suficientarismo* dan una especial importancia a los beneficios de los más desfavorecidos, por lo menos cuando se encuentran debajo del promedio o debajo del nivel adecuado. Esta prioridad no hace referencia en absoluto a lo que los individuos se merecen.^{5,8} Un acercamiento diferente a la justicia está interesado en asegurar que las personas obtengan lo que merecen.

Existe una variedad de visiones sobre las bases del merecimiento, es decir, ¿cómo determinar que una persona merece un beneficio? Unos pueden sostener que son las características de un individuo; otros, que su carácter o sus obras realizadas. No hay, por tanto, acuerdo sobre los elementos por considerar para recibir tal distinción. El mayor acuerdo se basa en el esfuerzo y la contribución a la sociedad como lo que podría distinguir a las personas. Se trata de una visión pragmática que sólo atiende a la productividad de una persona.

Una forma de aplicar la conjunción de las teorías sobre la distribución de recursos críticos para la atención de pacientes con COVID-19 sería: el acceso igual para todos en la atención primaria, para hacer la prueba y ser diagnosticados, el ser considerados para una

Unidad de Cuidados Intensivos en caso de síntomas graves de la enfermedad como línea de suficiencia, dar prioridad a los pacientes por la probabilidad de éxito en caso de llegar al *triage* y el merecimiento sólo cuando se trate de personal de salud involucrado en la atención de estos mismos pacientes.

TEORÍAS DE LA JUSTICIA

Existen diversas teorías sobre la justicia según los diversos principios, reglas y juicios.^{2,9} Cada teoría intenta conectar las características de las personas con la distribución de beneficios y cargas moralmente justificables:

- a) Las teorías utilitarias subrayan una mezcla de criterios con el propósito de asegurar al máximo la utilidad pública.
- b) Las teorías liberales destacan los derechos de la libertad social y económica, recurriendo más a los procedimientos justos que a los resultados obtenidos.
- c) Las teorías comunitarias hacen referencia a las prácticas de la justicia que se desarrollan en la tradición de una comunidad.
- d) Las teorías igualitaristas que defienden el acceso igual a los bienes en la vida que toda persona racional valora (incluyendo criterios materiales de necesidad).

En esas condiciones, parece razonable partir de las teorías igualitaristas y comunitarias en el contexto de una nueva transformación social política de nuestro entorno, sin menospreciar las posturas utilitaristas y liberales que cuentan con los medios para alcanzar sus fines, siempre que sean justos y solidarios en la actualidad.

LA PANDEMIA DE COVID-19 Y LOS CRITERIOS DE TRIAGE EN HOSPITALES SOBRECARGADOS

La sociedad hoy reclama en la atención de la salud de pacientes enfermos por el coronavirus que haya justicia, equidad y transparencia en la asignación de recursos médicos. Ante la imposibilidad real de dar cuidados intensivos a todos los pacientes que los necesitan, surgen dilemas éticos de difícil solución.¹⁰

Una herramienta en situaciones de crisis en sistemas de salud saturados, como ha ocurrido en otros países, es la implementación del *triage*.

En esas condiciones y no otras, se entiende que se implementa el *triage* para procurar salvar la vida del mayor número de personas y en las mejores condiciones de supervivencia.

Lo ideal sería el poder evitar esa situación y tomar medidas para poder ofrecer cuidados intensivos a todos los pacientes que lo requieran, pero esa situación no ha sido viable ni en los países con mayor potencial económico, por las limitaciones de instalaciones de cuidados intensivos, los insumos y personal cualificado de medicina y enfermería crítica para dar esa atención.¹⁰

¿Cuáles son los puntos de controversia para asignar esos recursos limitados como los ventiladores en la pandemia o un lugar en las unidades de cuidados intensivos?

- La edad avanzada de un paciente es motivo para dejarlo en segundo plano.
- Si el paciente sufre una discapacidad que comprometa la supervivencia por enfermedades o trastornos previos.
- Si debe darse preferencia a los pacientes con mayor valía social.

¿CUÁL DEBERÍA SER LA RESPUESTA BIOÉTICA A ESOS PLANTEAMIENTOS?

La primera respuesta sería que ninguno de esos criterios debería ser considerado de forma aislada.

Siendo objetivos, los pacientes de mayor edad toleran menos la intubación y las posibilidades de recuperación son menores. Un ventilador podría pasar de ser un medio proporcionado a otro desproporcionado, cuando no diera el resultado esperado y eso no haría caer en la futilidad y/o la obstinación terapéutica.

Si el paciente tiene un deterioro cognitivo por una demencia senil, o padece de hipertensión, tiene diabetes o cuenta con infartos previos, sin redes de apoyo familiar, difícilmente podría sobrevivir a una enfermedad de esta naturaleza, buscando una supervivencia libre de discapacidad.

Ninguna discriminación es tolerable en el imaginario colectivo actual, pero se entiende que si se trata de personal de salud que en el ejercicio de su profesión en la atención de la pandemia contrajo la enfermedad, se convierte en recursos críticos para seguir operando el sistema de salud.

Con las consideraciones previas, se ha propuesto un algoritmo que incluya los diferentes elementos antes revisados, para que en los principales centros

de salud se cuenta con un equipo de *triage* que evalúa a los pacientes de forma periódica; de ser posible, cada día, para iniciar, continuar o retirar un tratamiento según los resultados obtenidos, con elementos tales como edad, saturación de oxígeno, diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica, elevación de enzimas cardíacas, conteo total de leucocitos, conteo de linfocitos y elevación de la creatinina sérica. En la práctica, lo que se evalúa específicamente en pacientes con COVID-19 son: gasometría, ferritina, dímero-D, procalcitonina, perfil hematológico, entre otros, para dar una idea de gravedad de la enfermedad sin que ello indique tampoco que los más graves tengan peor pronóstico.

Si estos criterios son tomados en cuenta como un modelo de justicia distributiva a cada uno, según su necesidad o cada uno según las posibilidades reales del sistema de salud, se evitaría la discrecionalidad en la toma de decisiones que el personal de salud puede implementar.

El tema de justicia distributiva ha sido aplicado para el trasplante de órganos, ya que se trata de un bien escaso con largas listas de espera,^{11,12} y puede ser la única esperanza de vida cuando un paciente tiene falla hepática o cardíaca; además, se sabe que es el tratamiento ideal en un paciente con insuficiencia renal crónica. En cada país, se ha tenido que discutir cuál es la mejor manera de asignar estos órganos y qué elementos se deben incluir en el sistema de puntaje cuando se emplea, para evitar la heterogeneidad de criterios en la toma de decisiones y su consecuente discrecionalidad.¹³

Ya Aristóteles decía: «Tan injusto es tratar a iguales desigualmente como a desiguales igualmente». Como ocurre en las situaciones de conflicto de interés, lo ideal sería poder evitarlas. Sin embargo, aunque la ética tiene siempre un fuerte componente aspiracional, nuestra indigencia ontológica nos hace recordar las limitaciones de espacio y tiempo con las que contamos como protagonistas precarios de la propia existencia.

Nadie duda del valor inestimable de cada vida humana, pero el ser humano continuamente está experimentando sus propias deficiencias: no lo podemos todo ni en el pensar ni en el querer ni en el hacer, tenemos una inteligencia creativa con una libertad finita y falible, por lo que es necesario formar equipos de trabajo para tomar las mejores decisiones e implementarlas.

Durante esta pandemia, más que nunca, la presencia de los cuidados paliativos es imperiosa. Dentro de los hospitales y, en especial en las salas COVID, el

trabajo de los médicos y enfermeras paliativistas son de gran soporte, tanto para el paciente como para la familia. No hay que olvidar a los psicólogos paliativistas, quienes hacen más llevadero el trabajo con el paciente y el personal de salud, quienes también requieren apoyo emocional y psicológico para enfrentar el día al día.¹⁴ Jamás tenemos que olvidar a la familia que se encuentra afuera, en casa, sin saber del estado del paciente, por lo que es de gran trascendencia la intervención del equipo paliativista para el apoyo de todos ellos, pues ellos hacen más llevadera la enfermedad, el aislamiento y la distancia. Desgraciadamente, no todos los hospitales de nuestro país cuentan con este servicio, pero es de suma importancia considerarlo en aquéllos donde sí los hay. Cuidados paliativos siempre se ha caracterizado por emplear la tecnología, hacer seguimiento, tratamiento por telemedicina y medicina a distancia, y en esta pandemia, no es la excepción; es algo que ha prevalecido y ayuda a unir a familiares y pacientes.¹⁵ Trabajando día con día con médicos de primer contacto, se puede apoyar a pacientes y familiares que no se encuentran en los hospitales, pero están en casa con uno o más familiares contagiados con COVID-19, y la presencia de la medicina paliativa apoya a la salud física, mental y espiritual del paciente y la familia.¹⁶

GRUPOS VULNERABLES: PACIENTES TRASPLANTADOS

No cabe duda que, dentro de los grupos vulnerables, a los que habría que priorizar para la atención del COVID-19 en las unidades de terapia intensiva son a los pacientes trasplantados. Son varios los motivos para proceder así:

- El trasplante de riñón, hígado o corazón ha representado una nueva oportunidad de vida.
- Para llevar a cabo un trasplante, se ha realizado una gran inversión de recursos humanos, materiales y económicos que no es fácil evaluar, pero quienes trabajan en los programas, tanto de procuración como de trasplante, saben el gran esfuerzo que ha representado.
- Si, además, se trata de un niño o adolescente, se suma el criterio del interés superior del niño por la esperanza de vida que tiene.
- Por si fuera poco, otro motivo sería la enorme escasez de órganos para trasplantar como lo confirman las listas crecientes de pacientes en lista de espera.

— La actividad de trasplante está suspendida temporalmente en nuestro país desde el 17 de marzo de 2020 por recomendación del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA). La gran mayoría de los centros de trasplante se reconvirtieron en centros COVID y, de momento, es riesgoso hacer el procedimiento. Por lo tanto, han aumentado las listas de espera y se asume que también los fallecimientos de pacientes en la espera de un órgano vital. Es de esperar que el SARS-CoV-2 se incluya como un virus más a estudiar en el binomio donador/receptor pretrasplante, y que deba vigilarse en el postrasplante, ya que por la inmunosupresión que reciben pueden no presentar todos los síntomas de caso sospechoso.¹⁷

Por todo lo anterior, queda más que claro que los pacientes trasplantados deberían ser prioridad en la atención de las Unidades de Terapia Intensiva. Sin embargo, aun con los argumentos aportados a favor de los receptores de trasplante, conocedores del ingente problema que atraviesan los sistemas de salud en todo el mundo, se pudiera esgrimir que esta población de pacientes ya tuvo su oportunidad en favor de la recuperación de la salud en el momento que pudieron recibir el beneficio del trasplante y que la situación de la pandemia afecta por igual a trasplantados y no trasplantados. En este sentido, sería mucho más legítimo, entonces, aplicar los mismos preceptos que han sido señalados en párrafos anteriores para la distribución de un recurso escaso que ha puesto al mundo entero «de cabeza», en la búsqueda del más justo equilibrio para la atención de todos.

REFERENCIAS

- Brena Sesna I. El derecho y la salud. México: UNAM; 2004.
- Rawls J. A theory of justice. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1971.
- Roemer JE. Equality of opportunity. Cambridge: Harvard University Press; 1998.
- Smart J, Williams B. Utilitarianism: for and against. Cambridge: Cambridge University Press; 1973.
- Parfit D. Equality or priority. In: Clayton M, Williams A. The ideal of equality. New York, NY: Palgrave Macmillan; 2001. pp. 81-125.
- Frankfurt H. Equality as a moral ideal. *Ethics*. 1987; 98: 21-43.
- Casal P. Why sufficiency is not enough. *Ethics*. 2007; 117: 296-326.
- Arneson R. Luck egalitarianism and prioritarianism. *Ethics*. 2000; 110: 339-249.
- Buchanan A. Justice as reciprocity versus subject-centered justice. *Philosophy and Public Affairs*. 1990; 19: 227-252.
- Sprung CL, Joynt GM, Christian MD, Truog RD, Rello J, Nates JL. Adult ICU triage during the coronavirus disease 2019 pandemic: who will live and who will die? recommendations to improve survival. *Crit Care Med*. 2020.
- Agich GJ. Extension of organ transplantation: some ethical considerations. *Mt Sinai J Med*. 2003, 70 (3): 141-147.
- Perez-Tamayo R. The law, medical ethics, and transplants. *Rev Invest Clin*. 2005; 57 (2): 170-176.
- Cantu-Quintanilla G, Alberu J, Reyes-Acevedo R, Medeiros M, Villa MS, Arreola JM et al. A comparative study of the traditional method, and a point-score system for allocation of deceased-donor kidneys: a national multicenter study in Mexico. *Transplant Proc*. 2011; 43 (9): 3327-3330.
- Tran DL, Lai SR, Salah RY, Wong AY, Bryon JN, McKenna MC et al. Rapid de-escalation and triaging patients in community-based palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2020.
- Committee to Evaluate Telemedicine for Aid-in-Dying Requests in the Context of the Coronavirus Epidemic. Telemedicine Policy Statement. Disponible en: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/covid-19-coronavirus/practice-guidance-for-covid-19>
- Recomendaciones para profesionales de atención domiciliaria en cuidados paliativos. Disponible en: https://cuidadospaliativos.org/blog/wp-content/uploads/2020/04/COMUNICADO-SECPAL_AECPAL-SOBRE-RECOMENDACIONES-PARA-EQUIPOS-DOMICILIARIOS-DE-CP.pdf
- Kumar D, Manuel O, Natori Y, Egawa H, Grossi P, Han SH et al. COVID-19: a global transplant perspective on successfully navigating a pandemic. *Am J Transplant*. 2020.

Correspondencia:

Dra. Mara Medeiros

Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo, Hospital Infantil de México «Federico Gómez». Dr. Márquez Núm. 162, Col. Doctores, 06720, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, México.
Teléfono: 52 55 52289917, ext. 4410
E-mail: medeiro.mara@gmail.com



Sección 12

doi: 10.35366/94514

Situación de los receptores de trasplante de órganos sólidos con COVID-19 en México



COVID-19 in solid organ transplant recipients:
national case report from Mexico

José Salvador Aburto-Morales,* José André Madrigal-Bustamante,*
Josefina Romero-Méndez,* Cinthya Ayerim Lucio-García*

* Centro Nacional de Trasplantes. Ciudad de México, México.

RESUMEN

Introducción: Los pacientes trasplantados que reciben inmunosupresores se encuentran en un mayor riesgo de adquirir COVID-19, presentar complicaciones en su evolución y la concomitante probabilidad de rechazo del órgano trasplantado, además de las dificultades para su prevención, detección oportuna, seguimiento y control, por lo que resulta relevante identificar el estado y evolución de los receptores de trasplante que adquirieron la enfermedad de COVID-19 para el caso mexicano. **Material y métodos:** Se trata de un estudio transversal, con la información recabada entre el primero de abril y el 25 de mayo de 2020 en México. A partir de fuentes primarias de información, se realizó un análisis descriptivo de frecuencias simples y relativas, como razones, proporciones y tasas, para identificar las características generales de las personas receptoras de trasplante con COVID-19. **Resultados:** Se reportaron un total de 28 casos confirmados de COVID-19 en personas receptoras de trasplante. De éstos, la mayoría ocurrieron en hombres receptores (57.14%) de la Ciudad de México (78.57%) y de hospitales de la Secretaría de Salud (46.43%), mayoritariamente en trasplante renal (92.86%). El grupo de edad más afectado fue el de 45 a 64 años. Del total de casos, ocho fallecieron, con una letalidad estimada de 28.6%. **Conclusiones:** Los datos pueden sugerir que la enfermedad por COVID-19 en receptores de trasplante de órganos sólidos suele tener una evolución más severa comparada con la población mexicana en general. La información generada es una herramienta de apoyo para los profesionales y los integrantes de SNDT, para conocer el abordaje de esta epidemia y para comprender más su comportamiento en esta población.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemias, trasplante, obtención de tejidos y órganos, México.

ABSTRACT

Introduction: Transplanted patients who receive immunosuppressants are at a higher risk of getting COVID-19 infection, of presenting complications in its evolution and the concomitant probability of rejection of the transplanted organ, besides the difficulties for its prevention, prompt detection, monitoring and control. It is relevant to identify the status and evolution of transplant recipients who acquired COVID-19 disease in the Mexican case. **Material and methods:** It is a cross-sectional study, for which information was collected between April 1 and May 25, 2020 in Mexico. A descriptive analysis of simple and relative frequencies as ratios, proportions and rates was performed from primary sources of information, to identify the general characteristics of the recipients of transplantation with COVID-19. **Results:** 28 confirmed cases of COVID-19 were reported in transplant recipients. Of these, the majority occurred in men (57.14%), in recipients from Mexico City (78.57%), in facilities from the Ministry of Health (46.43%) and corresponded to kidney transplantation (92.86%). The most affected age group was 45-64 years. Of the total cases, eight died, it has been estimated a case fatality of 28.6%. **Conclusions:** The data may suggest that COVID-19 disease in solid organ transplant recipients could have a more severe course compared to the general Mexican population. The information generated is a relevant tool for professionals and members of SNDT to approach to this epidemic and to have a better understand about its pattern.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, pandemics, transplantation, tissue and organ procurement, Mexico.



INTRODUCCIÓN

El nuevo virus SARS-CoV-2 —asociado con una de las más importantes pandemias de las que se tenga registro a lo largo de la historia de la humanidad— se ha diseminado por todo el mundo. Los casos de esta enfermedad, a nivel mundial al mes de mayo, ascienden a los 5,990,613, con 365,133 muertes y 2,633,440 pacientes recuperados.¹

En México, a partir del 28 de febrero se registraron los primeros casos y, para el 29 de mayo de 2020, se diagnosticaron por PCR 81,400 casos; de los cuales, 9,044 fallecieron.² Los datos utilizados para fines de este reporte (al 25 de mayo) muestran un crecimiento acelerado, con 71,105 casos acumulados, 7,633 defunciones y una tasa de letalidad de 10.7%, la cual contrasta con la tasa mundial de letalidad, que es de 6.3%. Los estados con el mayor número de casos confirmados de pacientes con COVID-19 de mayor a menor son: la Ciudad de México (20,235 casos), el Estado de México (11,523), Baja California (4,250) y Tabasco (3,236). Del total de contagios acumulados, 43% ha afectado a mujeres y 57% a hombres; además, la mediana de edad se ubica en los 46 años. De manera similar, las entidades federativas con el mayor número de muertes de mayor a menor son: la Ciudad de México (2,024), el Estado de México (872), Baja California (705), Veracruz (416) y Tabasco (327). Las comorbilidades más frecuentes identificadas en los fallecidos han sido la hipertensión (42.8%), diabetes (37.6%) y obesidad (26.7%); la edad más frecuente de las defunciones es de 60 años, teniendo una mayor inclinación para los varones (68%).

Los estudios publicados a nivel internacional respecto al comportamiento de la COVID-19 han identificado una mayor afectación en pacientes en edad avanzada, con comorbilidades y en aquellos inmunosuprimidos.³ Para aquellos receptores de trasplantes de órganos sólidos, la literatura concuerda en una mayor afectación en este grupo, con mayores tasas de letalidad en comparación con la población general, mayor frecuencia en los hombres y específicamente en receptores de trasplante renal; se ha referido también que entre 20 y 30% de estos pacientes ha requerido manejo hospitalario.⁴⁻⁹

En el contexto de esta emergencia sanitaria, el número de intervenciones de donaciones y trasplantes se ha visto sustancialmente afectado a nivel global.¹⁰ Si bien algunos programas de donación y trasplantes que operan en países con sistemas de salud basados en la cobertura universal y financiada han conseguido

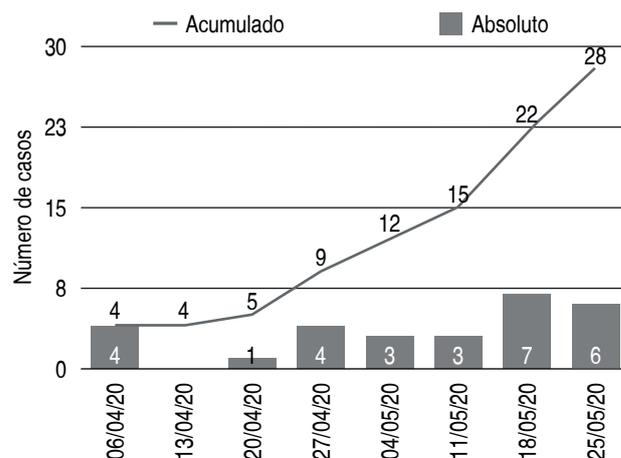


Figura 1: Número de casos confirmados absolutos y acumulados por fecha de reporte en México (2020).

mantenerse abiertos, lo han hecho con limitaciones y con grandes retos debido a la alta transmisión de la enfermedad, la complejidad de la logística requerida y las afectaciones en los ámbitos social, económico y político.

En México, la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), de manera consistente y coordinada con todos los integrantes del Subsistema Nacional de Trasplantes, emitió las *Recomendaciones al Subsistema Nacional de Donación y Trasplantes y su actualización*,¹¹ la cual considera el aplazamiento hasta nuevo aviso de las actividades de donación y trasplantes de todos los programas a nivel nacional, exceptuando la realización de trasplantes en casos de urgencia nacional (hígado y corazón) y asignación prioritaria (riñón y córnea).

En estas mismas recomendaciones, se incluyó el requerimiento y el formato de reporte para el seguimiento de los receptores de trasplantes infectados por COVID-19 en todo el país. A la fecha, se trabaja en un «Plan de reactivación de los programas de donación y trasplantes a nivel nacional». Además, semanalmente se publica el *Boletín informativo especial: trasplantes y COVID-19* como parte del compromiso para el seguimiento de los pacientes receptores de trasplante y por la necesidad de contar con información oportuna y confiable para retroalimentar la toma de decisiones. Éste es un primer reporte del análisis de la información recabada desde el inicio de su operación, el cual comenzó del primero de abril hasta el 25 de mayo de 2020, donde se identificó el estado y evolución de los receptores de trasplante que adquirieron COVID-19 en México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal, con la información recabada entre el primero de abril y el 25 de mayo de 2020 en México. La población de estudio corresponde a los pacientes receptores de trasplante en México que durante dicho periodo adquirieron la enfermedad por SARS-CoV-2. Se incluyó en él a todos los receptores de trasplantes reportados al CENATRA, acorde con la definición operacional de caso confirmado: «persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE)».¹²

Los datos recabados de los receptores incluidos se utilizaron exclusivamente con fines de estudio y se manejaron con estricta confidencialidad.

Las fuentes de información fueron primarias, extraídas a partir de formatos específicos para el reporte y seguimiento de casos, establecido en las *Recomendaciones al Subsistema Nacional de Donación y Trasplantes*, y que los responsables de programa y coordinadores hospitalarios de donación llenaron y enviaron al Centro Nacional de Trasplantes. La información también se sistematiza y publica de manera semanal en el *Boletín Informativo Especial: Trasplantes y COVID-19*, el cual contiene información actualizada de los receptores de trasplantes y su condición respecto de la infección por SARS-CoV-2 y que, actualmente, se encuentra disponible en el sitio web del Gobierno de México.¹³

Se realizó un análisis descriptivo de frecuencias simples y relativas, como razones, proporciones y tasas, para identificar las características generales de las personas receptoras de trasplante con COVID-19, y por tipo de caso y tipo de trasplante, según órgano, sexo, edad, entidad federativa, institución, desenlace y años transcurridos desde el trasplante al momento de la infección. Este tipo de análisis permite obtener un panorama general de la condición de estos pacientes en México, además de generar nuevas líneas de investigación y acciones particulares en los diferentes programas.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se reportaron un total de 28 casos confirmados de COVID-19 en personas receptoras de trasplante, de los cuales, ocho fallecieron; la letalidad estimada fue de 28.6%.

En la *Figura 1* se muestra el número de casos confirmados en valores absolutos y acumulados de acuerdo con la fecha de reporte. El corte se realiza de forma semanal, los días lunes, por lo que la fecha indicada corresponde a la semana inmediata anterior. Se puede observar un discreto incremento en el número de casos reportados en las últimas semanas. En la *Tabla 1* se resumen las características generales de los casos confirmados y de aquéllos que tuvieron como desenlace la defunción.

Respecto a los casos confirmados, la mayoría fueron hombres (57.14%), al igual que en las defunciones (87.5%), con una razón de H:M de 1.33 y de 7, respectivamente.

El promedio de edad fue mayor en las personas que fallecieron (53.2 años) que en los casos confirmados (48.1 años). Respecto a los grupos de edad, se observó que la mayor frecuencia en los casos confirmados se presentó en el grupo de 45 a 64 años (n = 14, 50%), tanto para el trasplante renal como para el hepático. Sólo se presentaron cuatro casos (14%) en pacientes mayores de 65 años.

Sobre el tipo de trasplante, la mayoría de los casos confirmados correspondieron a riñón (92.86%); esta diferencia es más notable en las personas que falle-

Tabla 1: Características de los casos confirmados y defunciones por COVID-19 en receptores de trasplante.

Variable	Casos confirmados (n = 28) n (%)	Defunciones (n = 8) n (%)
Sexo		
Masculino	16 (57.14)	7 (87.5)
Femenino	12 (42.86)	1 (3.57)
Edad (años)		
Promedio	48.14	53.25
Mediana	49	56
Tipo de trasplante		
Riñón	26 (92.86)	8 (100)
Hígado	2 (7.14)	0
Entidad federativa		
Ciudad de México	22 (78.57)	6 (75.0)
Coahuila	1 (3.57)	0
Jalisco	3 (10.71)	1 (12.5)
Puebla	2 (7.14)	1 (12.5)
Institución		
IMSS	11 (39.29)	6 (75.0)
SSA	13 (46.43)	2 (25.0)
Privado	4 (14.29)	0
Promedio de años desde el trasplante	5.84	8.93



Figura 2:

Entidades federativas con al menos un caso confirmado de COVID-19 en personas receptoras de trasplante en México.

cieron, puesto que la totalidad de las defunciones ha sido en personas con trasplante renal. Hasta la fecha, no se recibieron reportes de receptores de trasplante de tejidos que hubieran adquirido COVID-19.

La entidad federativa que hasta el momento registró el mayor número de casos confirmados de COVID-19 en receptores de trasplante fue la Ciudad de México con 22 casos (79%), seguida de Jalisco con tres (11%), Puebla con dos (7%) y Coahuila con un caso (4%) (Figura 2).

Respecto de las instituciones, la Secretaría de Salud ha reportado la mayor proporción de casos confirmados (46.43%), seguida del Instituto Mexicano del Seguro Social (39.29%) y los establecimientos privados (14.29%). Esta relación se invierte en el caso de las personas fallecidas, pues la mayor proporción corresponde al Instituto Mexicano del Seguro Social (75%) (Figura 3).

Con relación al desenlace, se puede observar que, de la totalidad de casos confirmados, al momento del corte de información, por una parte, la mayoría (nueve casos) estaba hospitalizado; por otra parte, siete casos fueron dados de alta y en cuatro casos se les brindó manejo ambulatorio. De la totalidad de casos confirmados, ocho fenecieron a causa de la enfermedad (Figura 4).

DISCUSIÓN

Al igual que los datos generales que se tienen de COVID-19 en la población mexicana, los casos y muertes de receptores confirmados se concentran mayormente

en la Ciudad de México (22 de 28), en la Secretaría de Salud (46.4% para trasplantados y en población general el 46.2%) y en el IMSS (33.3% en la población general, y para pacientes trasplantados de 39.3%).

De acuerdo con los estudios en otros países revisados, existe una diferencia en cuanto a la mediana de edad reportada en los pacientes trasplantados con COVID-19, ya que para México fue de 49 años, pero para España, Suiza y Nueva York fue mayor a los 55 años. En todos los casos, fue mayor la frecuencia en el sexo masculino (57% en México; 67%, en España; 57%, en Nueva York, y 67%, en Suiza). Los pacientes con trasplante renal ocupan los primeros lugares

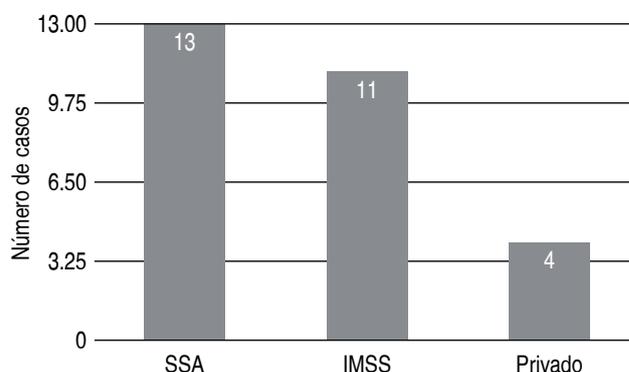


Figura 3: Total de casos confirmados con COVID-19 en personas receptoras de trasplante por institución.

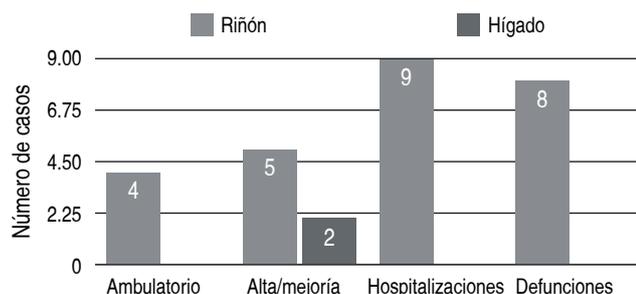


Figura 4: Total de casos confirmados con COVID-19 en personas receptoras de trasplante por tipo de desenlace y tipo de trasplante.

con 93% para México, 58% para España y 48% para Suiza. En segundo lugar, se encuentra el trasplante hepático con 7% para México y 17% para España. Cabe señalar que, en general, el riñón es el órgano más trasplantado en los distintos países, lo que podría ser un factor que influya en esta diferencia.

El tiempo transcurrido entre la fecha del trasplante y la presentación de la infección fue de 5.48 años para México; cifra muy similar al caso de España, que reporta cinco años y es menor a los 7.7 años en la serie de casos de Nueva York.

Los reportes de letalidad muestran diferencias que dependen del tiempo de observación y seguimiento de las series de casos, cuyas cifras oscilan desde 18 hasta 30%; una de las más consistentes es el reporte español, que refiere una letalidad total de 20% en contraste con México, donde la letalidad estimada fue de 28.6%. En el caso mexicano, la tasa se ajustará una vez que se conozca el desenlace de los pacientes que al momento de este reporte se encontraban en hospitalización. Sin embargo, también es notoria la diferencia respecto a la letalidad registrada (10.7%) en el «Informe técnico diario por coronavirus en México al 25 de mayo de 2020»,¹⁴ lo cual puede sugerir que la enfermedad por SARS-CoV-2 en receptores de trasplante de órganos sólidos suele tener una evolución más severa. No obstante, son necesarios estudios adicionales para comprobar esta posible hipótesis.

Ahora bien, llama también la atención que el porcentaje de fallecimientos en pacientes trasplantados del sexo masculino fue de 87.5%; este porcentaje es mayor comparado con lo reportado para población mexicana, que es de 68.8%.

CONCLUSIONES

A pesar de que el número de pacientes trasplantados con COVID-19 es pequeño, a la fecha de corte y con

28 casos confirmados, los datos obtenidos son orientadores para conocer el comportamiento de esta infección en la población en estudio. Creemos que, a medida que se cuente con más registros, podremos tener mejores evidencias para generar nuevos estudios y sustentar nuevas recomendaciones en los diferentes programas de donación y trasplantes en México, a fin de mejorar su detección y control.

La cobertura de este esfuerzo es nacional, pues participan todas las instituciones del sector salud, tanto públicas como privadas, así como de las 32 entidades federativas del país. El Subsistema Nacional de Donación y Trasplantes ha trabajado de manera coordinada desde el inicio de la epidemia en México, lo cual ha permitido tener una visión más amplia de la situación del país y tomar decisiones consensuadas.

Esta estrecha colaboración ha posibilitado la identificación y uso de alternativas de comunicación entre los integrantes del subsistema y los profesionales de la salud en los hospitales, con el objetivo de mejorar la detección y seguimiento de casos. Los programas de trasplantes han definido progresivamente vías de comunicación telefónica o por Internet con los receptores de trasplante para asegurar la vigilancia y seguimiento de cada caso, para que se pueda de esta manera detectar oportunamente los pacientes que estén en riesgo de presentar esta enfermedad.

La información aquí contenida seguramente será de apoyo para los profesionales y los integrantes de SNDT, así como para el abordaje de esta epidemia y para comprender más su comportamiento en esta población.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin la colaboración de los coordinadores hospitalarios de donación y trasplante en nuestro país, así como de los Centros y Consejos Estatales de Trasplante y Coordinaciones Institucionales. El Centro Nacional de Trasplantes reconoce y agradece su compromiso y trabajo adicional ante la emergencia sanitaria por COVID-19. Son ustedes piedra angular para obtener información periódica de la situación de los pacientes trasplantados con riesgo de COVID-19 y para detonar la detección y el seguimiento oportunos de estos pacientes a fin de evitar consecuencias mayores.

REFERENCIAS

1. Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. Coronavirus COVID-19 (2019-nCoV) [accesado el 4 de junio de 2020]. Disponible en:

- <https://www.arcgis.com/apps/opdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>
2. Secretaría de Salud. Información Internacional y Nacional sobre el nuevo coronavirus (COVID-2019) [accesado el 4 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/informacion-internacional-y-nacional-sobre-nuevo-coronavirus-2019-ncov>
 3. Worldometer. Coronavirus cases. Worldometer. 2020; 1-22. doi: 10.1101/2020.01.23.20018549V2.
 4. Por E, Coll E, Gayoso J, Ramón Martínez J, Domínguez-Gil B. Ministerio de Sanidad. Organización Nacional de Trasplantes. 2018.
 5. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant*. 2020. doi: 10.1111/ajt.15929.
 6. Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa JV et al. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single center cohort of kidney recipients. *Am J Transplant*. 2020.
 7. Tschopp J, L'Huillier A, Mombelli M et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the swiss transplant cohort study. *Am J Transplant*. 2020. doi: 10.1111/ajt.16062.
 8. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020. doi: 10.1111/ajt.15941.
 9. Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020. doi: 10.1111/ajt.15967.
 10. Loupy A, Aubert O, Reese PP, Bastien O, Bayer F, Jacquelinet C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020; 395 (10237): e95-e96. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31040-0.
 11. Centro Nacional de Trasplantes. Recomendaciones al subsistema nacional de donación y trasplantes sobre la infección asociada al SARS-CoV-2 (COVID-19) [accesado el 4 de junio de 2020]. Disponible en: www.gob.mx/cenatra.
 12. Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiológica y por Laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. Secretaría de Salud [accesado el 4 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/lineamiento-estandarizado-para-la-vigilancia-epidemiologica-y-por-laboratorio-de-la-enfermedad-respiratoria-viral>
 13. Boletín informativo especial: trasplante y COVID-19 [accesado el 4 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cenatra/es/documentos/boletin-informativo-especial-trasplantes-y-covid-19?state=published>
 14. YouTube. Informe diario por coronavirus en México, 25 de mayo de 2020. [accesado el 4 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=TooizgeCPss>

Correspondencia:

Cintha Ayerim Lucio-García

Carretera Picacho-Ajusco Núm. 154,
Col. Jardines en la Montaña, Tlalpan, 14210,
Ciudad de México.

Teléfono: 54879902, ext. 51410

E-mail: cinthya.lucio@salud.gob.mx



Sección 13

doi: 10.35366/94972

COVID-19 en receptores de trasplantes: comparación de severidad entre receptores y sus familiares con convivencia estrecha



COVID-19 in transplant recipients: comparison of severity between recipients and their relatives with close coexistence

Vanessa Lerma-Sánchez,* Mónica Sánchez-Cárdenas,* María Rodríguez-Armida,† Carlos A Nava-Santana,† Noemí del Toro-Cisneros,† Lluvia Aurora Marino-Vazquez,* Luis Eduardo Morales-Buenrostro*

* Área de Nefrología del Trasplante.

† Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

RESUMEN

Introducción: Dada su inmunidad disminuida, se podría esperar que los receptores de trasplantes tengan una evolución desfavorable tras el contagio por SARS-CoV-2. Por otro lado, se ha descrito que la carga viral inhalada por cada individuo, el bajo nivel socioeconómico e incluso la hipertensión arterial sistémica (HLA, por sus siglas en inglés), podrían correlacionarse con el grado de severidad del cuadro clínico. Lo anterior cobra relevancia en el caso de los grupos de personas con contacto estrecho, como los miembros de una misma familia que comparten vivienda. **Objetivo:** Comparar la evolución clínica y los desenlaces de un grupo de receptores de trasplante renal y sus familiares, tras la infección por COVID-19. **Métodos:** Estudio comparativo, retrospectivo. A través de la revisión del expediente electrónico y seguimiento telefónico, se obtuvo información clínica de la evolución y desenlace de parejas infectadas de manera simultánea por COVID-19 (receptor de trasplante-familiar estrecho). **Resultados:** Fueron capturados los datos de nueve parejas. En cuatro casos, el receptor de trasplante tuvo mayor edad que su familiar y en cinco casos tuvo mayor comorbilidad. En cuanto a severidad del cuadro, en seis casos se presentó evolución clínica similar al comparar la severidad del cuadro entre el receptor y su familiar. Se presentó un fallecimiento en el grupo de familiares, sin defunciones en el grupo de receptores de trasplante. **Conclusiones:** Presentamos una serie de casos comparativos con COVID-19 donde, a pesar de mayor comorbilidad y estar bajo inmunosupresión, no se observó peor pronóstico en el grupo con trasplante renal.

Palabras clave: Trasplante, inmunosupresión, COVID-19, convivencia estrecha.

ABSTRACT

Introduction: Due to their compromised immunity, transplant recipients could be expected to have an unfavorable clinical course after SARS-CoV-2 infection. On the other hand, it has been described that the viral load inhaled by each individual, the low socioeconomic level and even the HLA, could be correlated with the degree of severity of the clinical picture. This becomes relevant in the case of people with close contact as members of the same family who share a home. **Objective:** To compare the clinical evolution and outcomes of a group of kidney transplant recipients and their relatives, after COVID-19 infection. **Methods:** It is a comparative and retrospective study. Through the review of the electronic file and phone follow-up, clinical information was obtained of the evolution and outcome of couples infected simultaneously by COVID-19 (transplant recipient-close relative). **Results:** Data from nine pairs were captured. In four cases, the transplant recipient was older than their relative and in five cases the recipient had greater comorbidity. In relation to the severity of the condition, in six cases there were similar clinical evolution between the recipients and their relatives. There was one death in the group of family members, without deaths in the group of transplant recipients. **Conclusions:** We present a series of comparative cases with COVID-19, where despite greater comorbidity and immunosuppression, no worse prognosis was observed in the kidney transplant group.

Keywords: Transplantation, immunosuppression, COVID-19, close coexistence.



INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias virales son una causa importante de morbilidad y mortalidad después del trasplante de órganos sólidos (TOS) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).^{1,2} En Wuhan, China, en diciembre del 2019, una nueva cepa de coronavirus ocasionó un síndrome respiratorio agudo con resultados fatales, por lo que a este virus se le denominó SARS-CoV-2 en febrero de 2020 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. A medida que se propagó rápidamente, se notificaron brotes y grupos de casos.^{3,4} En México, donde el número de casos confirmados se van acumulando día con día, los pacientes con trasplante de órganos sólidos se están infectando y comienzan a desarrollar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).⁵

En la literatura actual, hay datos limitados sobre COVID-19 en receptores de trasplante de órganos sólidos.³ Dada su inmunidad disminuida, especialmente la respuesta de células T, se podría esperar que los receptores de trasplantes tuvieran una evolución desfavorable tras el contagio de infecciones bacterianas y virales. Sin embargo, en los reportes internacionales de COVID-19 en receptores de trasplante, no se ha observado de manera homogénea tales desenlaces catastróficos previamente esperados. Al considerar que una buena parte de la base patogénica de la afección multisistémica descrita por el actual coronavirus se basa en crear estados de hiperinflamación, el estado de inmunosupresión crónica en el que se encuentran estos pacientes, podía resultar irónicamente protector.

Por otro lado, se ha descrito que la carga viral inhalada por cada individuo podría correlacionarse con el grado de severidad del cuadro clínico a desarrollarse de manera posterior; de igual manera, se ha postulado que puede influir el bajo nivel socioeconómico e incluso el HLA. Lo anterior cobra relevancia en el caso de los grupos de personas con contacto estrecho, miembros de una misma familia y en una misma vivienda, que podrían potencialmente exponerse a cargas virales al menos comparables, compartir el mismo nivel socioeconómico e, incluso, compartir alelos HLA.⁶ Con base en nuestras observaciones clínicas y las reportadas a nivel internacional, cada vez es más clara la evidencia de que ni todos los pacientes receptores de trasplante en inmunosupresión crónica tienen desenlaces catastróficos, ni todos los pacientes considerados previamente sanos tienen evoluciones benignas, particularmente interesante en los grupos de pacientes unidos por lazos familia-

res y en contacto estrecho, con potencial carga viral equiparable.

El objetivo del presente trabajo es comparar un grupo de receptores de trasplante y sus familiares que presentaron de manera simultánea COVID-19, con énfasis en su evolución y desenlaces.

MÉTODOS

Estudio comparativo, retrospectivo. Del registro de receptores de trasplante que desarrollaron COVID-19 del instituto, se seleccionaron los casos donde un familiar que viviera en la misma casa hubiera presentado COVID-19 de manera simultánea. A través del expediente clínico complementado con una llamada telefónica, se obtuvo información clínica de la evolución y desenlace para su comparación entre ambos sujetos. Por el bajo número de pacientes, sólo utilizamos estadística descriptiva acorde al tipo de variable.

RESULTADOS

Describiremos un caso de trasplante renal y otro de trasplante hepático, con sus respectivos familiares que requirieron hospitalización y motivaron este estudio. Además, se obtuvo la información clínica de otros siete casos. Los puntos más relevantes de la totalidad de pacientes incluidos se presentan en la *Tabla 1*.

Receptor de trasplante renal y su familiar

Receptor. Hombre de 70 años, receptor de trasplante renal donador cadavérico en el 2014. Adicionalmente, es portador de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia en buen control metabólico. Con una adecuada evolución postrasplante, no ha presentado eventos inmunológicos o infecciosos mayores y se encuentra en inmunosupresión de mantenimiento con triple droga (tacrolimus con niveles entre 7 y 9 ng/mL, micofenolato de mofetilo y prednisona). La función de su injerto se ha mantenido estable con una tasa de filtrado glomerular entre 70-80 mL/min/1.73 m².

El 19 de abril del 2020 presentó mal estado general, fatiga, somnolencia y cefalea, nunca fiebre. Debido al contacto con paciente confirmado para COVID-19, acudió a valoración tres días después del inicio de síntomas, en buenas condiciones generales, saturando 88% al aire ambiente, con buena respuesta tras aporte de oxígeno por puntas nasales. La tomografía simple de tórax fue compatible con neumonía por COVID-19 con 30-50% de ocupación del parénquima y la reac-

ción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 se reportó positiva, por lo que se decidió hospitalizar. Nunca presentó disfunción del injerto (creatinina máxima 1.1 mg/dL); dentro de los reactantes de inflamación descritos en COVID, se registró únicamente elevación de dímero D (628 ng/mL) y una PCR en 20.7 mg/dL. Dentro del ajuste inmunosupresor, se suspendió temporalmente el uso de antimetabolito y se ajustó el esteroide a dosis de estrés (prednisona 20 mg/día). Presentó evolución clínica favorable y 11 días después fue egresado con inmunosupresión de mantenimiento completa, asintomático y sin dependencia de oxígeno en casa.

Familiar (esposa). De manera simultánea, su esposa inició con el desarrollo de síntomas. Se trata de una mujer de 66 años, portadora de diabetes mellitus, artritis reumatoide, dislipidemia y osteoporosis, en buen control metabólico; tratada con metotrexato y leflunomida. Inició su padecimiento con la presencia de náuseas, vómito importante, evacuaciones diarreicas, tos seca, notable ataque al estado general y fiebre

persistente de 39 °C. A su llegada a urgencias saturó 86% al aire ambiente, taquicárdica, en malas condiciones generales. Tomografía con afección mayor a 50%, RT-PCR positiva para SARS-CoV-2. Dentro de los paraclínicos: linfopenia, marcada elevación del dímero D (3,221 ng/mL) y elevación de ferritina (406 ng/dL) no presente previamente. Durante su estancia hospitalaria, presentó evolución tórpida; falleció siete días después por distrés respiratorio agudo secundario a SARS-CoV-2.

Receptor de trasplante hepático y su familiar

Receptor. Mujer de 64 años de edad, receptora de trasplante hepático en febrero del 2018 por infección por hepatitis C. Portadora de diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipotiroidismo, con buen control metabólico. Buena evolución postrasplante, inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus y prednisona. El 21 de marzo acudió por odinofagia, rinorrea y tos seca, con historia de fiebre, diarrea y malestar general. A su

Tabla 1: Casuística de receptores de trasplante y su familiar con neumonía por COVID-19.

Parejas	Edad (años)	Comorbilidades	Cuadro clínico	Hospitalización	Días de enfermedad*	Defunción
<i>Cuadros leves</i>						
Renal 1	46	DM2 /HAS	Leve	No	7	No
Familiar 1	70	HAS	Leve	No	4	No
Renal 2	52	Ninguna	Leve	No	4	No
Familiar 2	42	Ninguna	Leve	No	7	No
Renal 3	37	HAS	Leve	No	4	No
Familiar 3	22	Ninguna	Leve	No	4	No
Renal 4	58	Ninguna	Leve	No	5	No
Familiar 4	32	Ninguna	Leve	No	5	No
Renal 5	43	Ninguna	Leve	No	3	No
Familiar 5	68	HAS/Donador	Leve	No	8	No
<i>Cuadros moderados</i>						
Renal 6	48	HAS	Moderado	Sí	15	No
Familiar 6	50	Donador	Leve	No	20	No
Renal 7	64	DM2/HAS	Leve	Sí	5	No
Familiar 7	63	Ninguna	Moderado	Sí	8	No
Hígado 8	64	DM2/HAS/hipotiroidismo	Moderado	Sí	6	No
Familiar 8	41	Ninguna	Moderado	Sí	5	No
<i>Cuadro grave</i>						
Renal 9	70	DM2/HAS	Moderado	Sí	11	No
Familiar 9	66	DM2/HAS/AR	Severo	Sí	10	Sí

Casos leves = fiebre, tos, diarrea, cefalea. Casos moderados = requerimiento de oxígeno, hospitalización, saturación < 90%. Casos graves = requerimiento de intubación orotraqueal, cuidados intensivos, falla orgánica múltiple.

* Ya sea manejo intrahospitalario o evolución ambulatoria.

DM2 = diabetes mellitus tipo 2, HAS = hipertensión arterial sistémica, AR = artritis reumatoide.

llegada a urgencias se le encontró en buenas condiciones generales, hemodinámicamente estable y sin datos de respuesta inflamatoria sistémica. Tomografía computarizada de tórax sugerente y RT-PCR positivo para COVID-19. Dentro de sus paraclínicos se le encontró con linfopenia (713/uL) y elevación de dímero D (687.7 ng/mL) como únicos marcadores de severidad. Tras cuatro días de hospitalización, fue egresada asintomática manteniendo su inmunosupresión habitual.

Familiar (hijo). Hombre de 41 años de edad, previamente sano. Un día posterior al ingreso de su madre a nuestro instituto, acudió a valoración por una semana de evolución con cefalea, fiebre persistente, tos seca y odinofagia. Se le encontró taquicárdico, febril y en moderadas condiciones generales. Saturación 93% aire ambiente. Su tomografía de tórax mostró patrón en vidrio despulido, asociado a engrosamiento septal, con distribución bilateral, asimétrica y generalizada (afección severa); posteriormente, se obtuvo hisopado para COVID-19 positivo. Sus paraclínicos no mostraron elevación de reactantes de fase aguda. Se procedió a hospitalización manteniéndose hemodinámicamente estable, con egreso a casa cuatro días después por mejoría.

Resultados de las nueve parejas

Adicionalmente, fueron incluidos los datos de siete parejas (nueve parejas totales). La mediana de edad en el grupo de receptores de trasplante fue de 52 años (32-70 años) y en grupo de familiares 50 años (22-70).

De los receptores, 4/9 requirieron manejo hospitalario (44.4%) con una media de días de hospitalización de 9.25 ± 4.6 . En los familiares, 3/9 (33.3%) requirieron hospitalización con una estancia media de 7.3 ± 3.0 días; en este grupo, se presentó un ingreso a la terapia intensiva con fallecimiento posterior.

En los pacientes ambulatorios receptores de trasplantes, la enfermedad tuvo una evolución media de 4.8 ± 1.6 días; en los familiares se presentó una evolución más prolongada con una media de 6.5 ± 6.0 días.

De manera general, en tres de los familiares (33.3%) y seis de los receptores se encontraba alguna comorbilidad. De los pacientes con comorbilidad 5/9 fueron hospitalizados (55.5%). Sólo dos casos sin comorbilidad requirieron hospitalización (2/9, 22%).

Comparativa de grupos. Para las nueve parejas evaluadas, en cuatro casos el receptor de trasplante tuvo mayor edad que su familiar, en dos casos fue más joven y en tres hubo una diferencia menor de cinco años.

Respecto a la comorbilidad, en cinco casos el receptor de trasplante tuvo mayor comorbilidad que su familiar,

en tres era semejante y sólo en uno el familiar tuvo mayor comorbilidad. Del total, cuatro receptores y tres de sus familiares fueron hospitalizados, sin mostrar mayor estancia el grupo de pacientes receptores de trasplante.

Al comparar la severidad del cuadro, en seis casos fue similar entre el receptor y su familiar, en uno fue mayor en el receptor y en dos fue más severo en el familiar, uno de los cuales corresponde al único sujeto que murió y único con cuadro severo de COVID-19.

DISCUSIÓN

Si los receptores de trasplante están potencialmente expuestos a la misma carga viral que sus familiares, de estado socioeconómico similar, con edad mayor o semejante a sus familiares y mayor comorbilidad en general, ¿por qué presentan evoluciones semejantes? ¿En realidad el antecedente de trasplante renal es un factor de riesgo para peor pronóstico en COVID-19?

Contrario a lo que se esperaba inicialmente, informes donde reportan las comorbilidades y mortalidad de receptores de trasplante de órganos sólidos en los diferentes centros de Trasplante a nivel internacional, se ha planteado la hipótesis de que los pacientes inmunodeprimidos pueden no ser un grupo con mayor riesgo de complicaciones, en el contexto de las infecciones por coronavirus comparados con la población general.

Presentamos aquí una serie de casos comparativos con COVID-19 donde, a pesar de mayor comorbilidad y estar bajo inmunosupresión, no se observó peor pronóstico en el grupo con trasplante renal; de manera relevante, el único caso con cuadro clínico severo que falleció fue un familiar.

Se conoce ampliamente que la administración a largo plazo de inmunosupresión en receptores de trasplantes de órganos sólidos puede aumentar el riesgo de infección, aunque no hay evidencia clínica de un aumento de la morbilidad/mortalidad en las infecciones del tracto respiratorio causadas por coronavirus.

La evidencia ha confirmado que la principal fuente de infección de SARS-CoV-2 es la transmisión de persona a persona en hogares u hospitales. Adicionalmente, la propagación interurbana de este nuevo coronavirus es posible, por lo que se justifican medidas de control sanitario estrictas como base para controlar la epidemia.⁷ En los casos que presentamos, los síntomas clínicos iniciales y el tiempo de inicio de la enfermedad fueron casi idénticos. Sin embargo, en el familiar que murió, la neumonía asociada a COVID-19 se comportó con progresión rápida.

En general, los síntomas en pacientes inmunodeprimidos no difieren con la población general; no obstante, se ha reportado una mayor frecuencia de diarrea y afectación gastrointestinal, que son manifestaciones bien conocidas en las infecciones por coronavirus en animales y humanos.⁸ La infección bacteriana secundaria y otras complicaciones tampoco se han reportado con mayor frecuencia en el caso de pacientes bajo inmunosupresión.⁹ Las condiciones comórbidas, como hipertensión y diabetes, fueron altamente prevalentes en nuestra población, lo cual concuerda con factores de riesgo documentados en otras series de casos.

Vinay Nair y colaboradores realizaron un estudio en 10 pacientes receptores de trasplante renal infectados con COVID-19 en Área de Cuidados Intensivos; ellos concluyen que la inmunosupresión no pareció reducir la incidencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o muerte. Tampoco encontraron diferencias en la presentación clínica con respecto a personas sin trasplante renal. Por sus conclusiones, sugieren que este grupo de pacientes deben ser monitorizados de cerca en el marco de una inmunosupresión baja.¹⁰

La inmunidad mediada por células T tiene un papel fundamental en el control de la replicación viral y determinación de potenciales desenlaces en infecciones virales como COVID-19. Con base en ello, suele optarse por la disminución o suspensión total del uso de antimetabolito durante el cuadro agudo de la infección, a pesar de la ausencia de guías formales que dirijan el ajuste de inmunosupresión en estos casos.¹¹

Las muertes por COVID-19 suelen estar asociadas con distrés respiratorio agudo, en donde el mecanismo fisiopatológico potencial esté mediado por la liberación incontrolada de citocinas, estado conocido como tormenta de citocinas.^{12,13} Con base en ello, cada vez más grupos de trabajo alrededor del mundo consideran el uso de inmunosupresión como potencialmente benéfica en el contexto de hiperinflamación.¹³

CONCLUSIONES

Se requieren estudios más amplios para comprender completamente el riesgo real de mortalidad en receptores de trasplante con COVID-19. Aunque el limitado número de pacientes estudiado al momento no permite afirmar de manera absoluta que la historia natural de la infección por SARS-CoV-2 es semejante en los receptores de trasplantes, consideramos que existe evidencia suficiente para, al menos, dudar de la creencia universal de evolución catastrófica o peor pronóstico en receptores de trasplante.

REFERENCIAS

- Lo MS, Lee GM, Gunawardane N, Burchett SK, Lachenauer CS, Lehmann LE. The impact of RSV, adenovirus, influenza, and parainfluenza infection in pediatric patients receiving stem cell transplant, solid organ transplant, or cancer chemotherapy. *Pediatr Transplant.* 2013; 17 (2): 133-143.
- Wolfrohm A, Porcher R, Legoff J, Peffault de Latour R, Xhaard A, de Fontbrune FS et al. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: long-term incidence and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20 (8): 1238-1241.
- Paulsen GC, Danziger-Isakov L. Respiratory Viral Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med.* 2017; 38 (4): 707-726.
- Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli AA et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020; 20 (7).
- Haidar G, Singh N. Viral infections in solid organ transplant recipients: novel updates and a review of the classics. *Curr Opin Infect Dis.* 2017; 30 (6): 579-588.
- García-Silva R, Hernández-Dono S, Mena L, Granados J. Mexican human leukocyte antigen alleles might predict clinical outcome in sars-cov-2 infected patients. *Rev Invest Clin.* 2020; 72 (3): 178-179.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet.* 2020; 395 (10223): 514-523.
- Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology.* 2003; 125 (4): 1011-1017.
- Ning L, Liu L, Li W, Liu H, Wang J, Yao Z et al. Novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in a renal transplant recipient: Case report. *Am J Transplant.* 2020; 20 (7): 1864-1868.
- Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020; 20 (7).
- Uematsu J, Sakai-Sugino K, Kihira-Nakanishi S, Yamamoto H, Hirai K, Kawano M et al. Inhibitions of human parainfluenza virus type 2 replication by ribavirin and mycophenolate mofetil are restored by guanosine and S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine. *Drug Discov Ther.* 2019; 13 (6): 314-321.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395 (10229): 1033-1034.
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75 (7): 1667-1670.

Correspondencia:

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro

Área de Nefrología del Trasplante. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga Núm. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, 14080, Alcaldía Tlalpan, CDMX.

E-mail: luis_buenrostro@yahoo.com



Instrucciones para los autores

La Revista Mexicana de Trasplantes (Rev Mex Traspl) es el Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Trasplantes. La finalidad es difundir el conocimiento generado en el área de trasplantes tanto a nivel clínico como a nivel básico. La Rev Mex Traspl recibe todo artículo enviado que contenga material de investigación original o artículos de revisión que no hayan sido publicados o estén bajo consideración editorial en su totalidad o en su parte esencial en ningún otro medio de publicación en papel o electrónico. En caso de que el contenido de un artículo esté relacionado con alguna otra publicación que esté en preparación o enviada a consideración editorial a otra revista, los autores deberán enviar a los Editores copias de dicho material para poder completar el trabajo editorial.

Los artículos pueden ser enviados en idioma español o inglés. Sin embargo, los artículos en inglés deberán ser previamente revisados por un corrector de estilo que tenga amplia experiencia en el campo médico y/o biológico. Para este efecto se sugiere el sitio www.journalexper.com, quienes extienden un certificado de revisión que debe enviarse junto con el manuscrito.

La *Revista Mexicana de Trasplantes* publica los siguientes tipos de manuscritos:

1) Editoriales (sólo por invitación); 2) Artículos originales; 3) Artículos de revisión; 4) Casos clínicos; 5) Artículos especiales (sólo por invitación), y 6) Cartas al editor.

Todo material que sea remitido a *Revista Mexicana de Trasplantes*, será sometido a un proceso de evaluación por pares expertos en el tema, para una valoración crítica que permita discernir al cuerpo editorial sobre cuáles trabajos son aceptables para su publicación.

Se deberá enviar el manuscrito y figuras acompañados de una carta firmada por todos los autores en donde especifiquen que conocen el contenido del manuscrito y están de acuerdo con el envío para su evaluación a la Rev Mex Traspl.

Especificaciones por tipo de artículo:

- 1) Editoriales.** Sólo por invitación y en su momento se enviarán las especificaciones en la carta invitación.
- 2) Artículos originales.** Se espera que sean los más numerosos. Son artículos destinados a informar sobre resultados de investigación original en el área de trasplantes incluyendo investigación clínica, básica, aplicada y epidemiológica. Este tipo de artículos deberán mencionar si el estudio fue autorizado para el

Comité de Investigación o Ética correspondiente (de humanos o de animales) y deben cubrir los siguientes requisitos:

- Extensión del documento: Hasta 20 páginas en total.
 - Hoja 1: Título en mayúsculas. Figurará el título completo, un título abreviado (inferior a 50 caracteres con espacios) para los encabezamientos, el nombre y apellidos de todos los autores, el nombre y la localización del departamento, hospital o institución donde están ubicados los autores, así como datos completos incluyendo teléfono y la dirección de e-mail del autor a quien se enviarán las pruebas para corregir. Toda comunicación entre los editores y los autores se hará por correo electrónico.
 - Hoja 2: Resumen en español. Incluir al final 5 palabras claves.
 - Hoja 3: Título y resumen en inglés. Incluir al final 5 palabras clave.
 - Hojas 4 a 20: cuerpo del trabajo: Introducción, material y métodos, resultados, discusión y conclusiones. Agradecimientos. Referencias bibliográficas. Después de las referencias colocar las tablas y pies de figuras (cada tabla y figura cuenta como una página). Las figuras deben ir en hojas por separado.
 - Tablas y Figuras por capítulo: máximo 8 en la suma total.

*** Esto es una guía para que el artículo contenga toda la información necesaria al momento de acceder al sitio de internet para su envío. Deberán llenarse todas las secciones solicitadas.

- 3) Artículos de revisión.** Esta sección tiene por objetivo la presentación de artículo de revisión sobre temas relevantes en la medicina clínica, básica o epidemiológica del área de Trasplantes. Deben ser temas novedosos e incluir una revisión extensa de la literatura. Las primeras 3 hojas deben ser igual que los artículos originales. La extensión total, incluyendo tablas, figuras y referencias bibliográficas, no debe exceder 20 páginas en el formato solicitado, al igual que los artículos originales.
- 4) Casos clínicos.** Esta sección tiene por objeto mostrar casos excepcionales o poco frecuentes en nuestro medio, algún tratamiento novedoso o casos problema que aporten información valiosa. Deben incluir la primera página como los artículos originales. Tendrán un máximo de 10 páginas totales. Deberá incluir: 1) Introducción; 2)

Presentación del caso; 3) Discusión; 4) Tablas y figuras hasta un total de 3, y 5) Referencias bibliográficas.

5) Artículos especiales. Sólo por invitación y en su momento se enviarán las especificaciones en la carta invitación.

6) Cartas al editor. Las Cartas al Editor son comunicaciones cortas para discutir en el ámbito científico alguna publicación previa de esta revista o algún artículo internacional de mucha relevancia; así mismo, se podrán mostrar resultados originales que el autor considere que no tienen los alcances para un artículo original. Máximo de 3 páginas respetando los formatos abajo anunciados.

Formato de entrega para todos los tipos de manuscritos:

- A través de nuestro sistema electrónico.
- Texto en español o inglés.
 - Abreviaciones: éstas deben evitarse en la medida de lo posible. El nombre completo al que sustituye la abreviación debe preceder al empleo de ésta, la primera vez que aparece en el texto, a menos que sea una unidad de medida estándar.
- **Tablas**
 - Tablas: deben hacerse en word (modificables por el editor) y deben incluirse en el mismo archivo electrónico, después de las referencias (no mandarlos en archivos separados). Deben ser escritas a doble espacio, cada tabla en páginas diferentes. Se deben identificar con un número arábigo, que coincidirá con su orden de aparición en el texto. Deben referenciarse en el texto por orden. Se escribirá un título en la parte superior y notas explicativas a pie de tabla. Toda abreviatura contenida en la tabla deberá tener su significado en el pie de figura, independientemente de que pudiera haberse explicado en el texto.
- **Figuras**
 - Las figuras deberán enviarse preferentemente en color en formato JPG con resolución mínima de 600 ppp (puntos por pulgada o *dots per inch*: dpi) en modo cmyk o rgb. La versión impresa de la revista se publica en blanco y negro, mientras que la versión electrónica publica en color las imágenes que fueron enviadas con esta característica. Si el autor quiere que sus figuras sean publicadas en color en la versión impresa, deberá solicitar y cubrir por anticipado el costo de impresión.

• Bibliografía

- Cuidar que esté completa. **No tiene caso citar referencias incompletas.** Un gran porcentaje de materiales que rechazan las revistas se debe a este problema y es causa de retraso de publicación. También es importante no excederse en el número de referencias. Deben colocarse en el texto entre paréntesis, con números arábigos. Se deben numerar en orden de aparición al final del capítulo (después de conclusiones).

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no deben aparecer en la bibliografía.

Las abreviaciones de las revistas se ajustarán a las utilizadas en el catálogo de la NLM (US National Library of Medicine): <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Respetar puntos y comas tal como se indica en estos ejemplos:

- **Libro:**
 - ◇ Danovitch GM. Handbook of kidney transplantation. 4ta. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 72.
- **Capítulo de libro:**
 - ◇ Morales-Buenrostro LE. Terapia de inducción con anticuerpos monoclonales y policlonales: basiliximab, timoglobulina y alemtuzumab. En: Alberú J & Morales-Buenrostro LE (ed.). TRASPLANTOME CUM RENAL, 2nd ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer, 2011: 69-75.
- **Artículo de Revista:**
 - ◇ Hoshino J, Kaneku H, Everly MJ, Greenland S, Terasaki PI. Using donor-specific antibodies to monitor the need for immunosuppression. Transplantation 2012; 93: 1173-8.

Nota: Hasta 6 autores se deben colocar todos. Si son más de 6 autores, se citan sólo 3, seguido de la palabra et al.

Los manuscritos deben ser enviados a través del "Editor Web" de Medigraphic disponible en:

<http://revision.medigraphic.com/RevisionTrasplantes/>

Dr. Federico Javier Juárez de la Cruz
Editor de la Revista Mexicana de Trasplantes

Cortesía de:



1° CONGRESO

VIRTUAL



XXIII

CONGRESO NACIONAL
SOCIEDAD MEXICANA
DE TRASPLANTES

Del 28 al 31
de octubre de 2020

